

77. G.B. MARINI-BETTÒLO e D. BOVET. — Ricerche chimiche e farmacologiche sugli alcaloidi delle *Strychnos* del Brasile.

Riassunto. — Dagli studi effettuati fino ad oggi sugli alcaloidi di diverse specie di *Strychnos* risulta che mentre le specie africane, asiatiche ed australiane contengono sostanze analoghe alla stricnina, dalle specie sud-americane si ottengono alcaloidi quaternari curarizzanti.

Vengono poi riferiti i risultati delle ricerche chimiche e farmacologiche effettuate su diciotto specie di *Strychnos* del Brasile, *S. acuta*, *S. amazonica*, *S. cogens*, *S. Froesii*, *S. glabra*, *S. guianensis*, *S. diaboli*, *S. divaricans*, *S. Jobertiana*, *S. Mitscherlichii*, *S. macrophylla*, *S. Peckii*, *S. pachycarpa*, *S. rubiginosa*, *S. subcordata*, *S. tomentosa*, *S. torresiana*, *S. trinervis*, delle quali dodici non ancora studiate.

Résumé. — Le résultat des études effectuées jusqu'à présent sur les alcaloïdes de différentes espèces de *Strychnos* montrent que tandis que les espèces africaines, asiatiques et australiennes contiennent des substances analogues à la strychnine, les espèces sud-américaines donnent des alcaloïdes quaternaires curarisants.

On rapporte les résultats des recherches chimiques et pharmacologiques faites sur 18 espèces de *Strychnos* du Brésil, *S. acuta*, *S. amazonica*, *S. cogens*, *S. Froesii*, *S. glabra*, *S. guianensis*, *S. diaboli*, *S. divaricans*, *S. Jobertiana*, *S. Mitscherlichii*, *S. macrophylla*, *S. Peckii*, *S. pachycarpa*, *S. rubiginosa*, *S. subcordata*, *S. tomentosa*, *S. torresiana*, *S. trinervis*, desquelles 12 n'avaient pas encore été étudiées.

Summary. — The studies so far carried out on the alkaloids of various species of *Strychnos* show that while alkaloids obtained from the African, Asiatic, and Australian species are analogous to strychnine, those of the South American species are quaternary curarizing alkaloids.

A report is given of the results of chemical and pharmacological studies carried out on 18 *Strychnos* species from Brazil, *S. acuta*, *S. amazonica*, *S. Froesii*, *S. glabra*, *S. guianensis*, *S. diaboli*, *S. divaricans*, *S. Jobertiana*, *S. Mitscherlichii*, *S. macrophylla*, *S. Peckii*, *S. pachycarpa*, *S. rubiginosa*, *S. subcordata*, *S. tomentosa*, *S. torresiana*, *S. trinervis*; 12 of these have not so far been studied.

Zusammenfassung. — Aus den bisher durchgeführten Untersuchungen über die Alkaloide der verschiedenen *Strychnos*-Arten geht hervor,

dass die afrikanischen, asiatischen und australischen Arten zwar strychninähnliche Substanzen enthalten, von den südamerikanischen Arten jedoch kurarisierende Quaternär-Alkaloide erhalten werden.

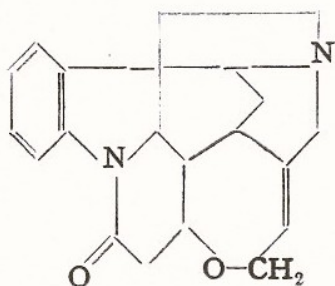
Weiterhin werden die Ergebnisse der chemischen und pharmakologischen Untersuchungen von 18 Arten der brasilianischen *Strychnos* angeführt, *S. acuta*, *S. amazonica*, *S. cogens*, *S. Froesii*, *S. glabra*, *S. guianensis*, *S. diaboli*, *S. divaricans*, *S. Jobertiana*, *S. Mitscherlichii*, *S. macrophylla*, *S. Peckii*, *S. pachycarpa*, *S. rubiginosa*, *S. subcordata*, *S. tomentosa*, *S. torresiana*, *S. trinervis*, von denen 12 bisher noch niemals untersucht worden sind.

Uno degli aspetti più classici ed insieme di più attuale interesse della chimica degli alcaloidi è quello degli alcaloidi delle *Strychnos*, piante tropicali e subtropicali diffuse in Africa, Asia, America ed Australia.

Una delle particolarità di questo genere è data dal fatto che mentre le specie Africane, Asiatiche ed anche Australiane contengono alcaloidi dotati di azione convulsivante, come quella della Stricnina, ricavata appunto dalla *Strychnos nux-vomica*, Linn. le specie sud-americane invece contengono alcaloidi dotati di proprietà paralizzanti o curarizzanti, che come azione si discostano completamente da quelle delle *Strychnos* africane ed asiatiche. Fanno eccezione, secondo i dati della letteratura, la *S. angolensis* Gilg. del Congo ⁽¹⁾ e la *S. wallichiana* Benth dell'India ⁽²⁾ dotate di proprietà curarizzanti.

Da un punto di vista chimico la struttura della stricnina e degli altri alcaloidi del gruppo quali la brucina, la vomicina e la colubrina è stata oggi completamente chiarita dopo gli studi del LEUCHS, del ROBINSON, del PRELOG, del BOIT e di WOODWARD ⁽³⁾.

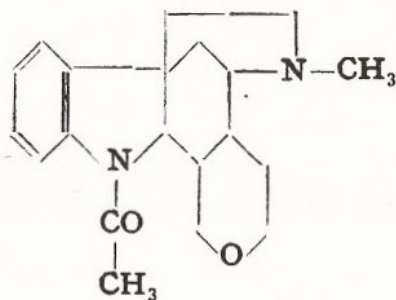
Alla stricnina oggi infatti si attribuisce senza discussione una formula eptaciclica proposta dallo stesso WOODWARD che spiega perfettamente sia la formazione dei prodotti di demolizione che la biogenesi dell'alcaloide:



Così pure la costituzione degli alcaloidi isolati da specie di *Strychnos* congolesi ed africane si riallaccia a quella della Stricnina e degli altri alcaloidi minori dello stesso gruppo.

Infatti BOSLEY ⁽⁴⁾ ha ritrovato nella *Strychnos holstii* var. reticulata, pianta africana, il 2,18% di alcaloidi. Dalla miscela sono stati isolati per via cromatografica la holstina ($C_{23}H_{28}N_2O_4$ alcaloide di natura indolica simile alla stricnina seppure poco tossico, la holstilina ($C_{23}H_{30}N_2O_4$), la condensamina ($C_{24}H_{28}N_2O_3$), che si riavvicina per il suo spettro alla colubrina, e la retulina ($C_{24}H_{26}N_2O_2$) anch'essa simile alla stricnina. Da altra *Strychnos* congolese la *S. icaia* Baill. si è ricavata stricnina e brucina ⁽⁵⁾.

Da una *Strychnos* australiana la *S. psilosperma* ANET, HUGHES RITCHIE hanno isolato un alcaloide la psilospermina, $C_{21}H_{28}O_3N_2$ chimicamente vicino agli alcaloidi del gruppo della Stricnina. Infatti per trattamento con acidi minerali dà un desacetilderivato cui è stata attribuita la costituzione ⁽⁶⁾:



Limitate sono invece le nostre conoscenze sulla struttura chimica degli alcaloidi delle *Strychnos* sud-americane sebbene al loro studio si siano dedicati numerosi Autori quali il KING, H. WIELAND e Th. WIELAND, P. KARRER e H. SCHMID e E. SCHLITTLER.

Questo è dovuto soprattutto al numero degli alcaloidi presenti in queste piante e alla difficoltà di disporne in quantità così che si può dire che gli studi di struttura siano ancora agli inizi.

Gli alcaloidi fino ad oggi isolati dalle *Strychnos* sud-americane ammontano a una cinquantina e possono essere raggruppati in base alle loro reazioni cromatiche con solfato cerico o altri reattivi e alle loro caratteristiche spettroscopiche che ci permettono di risalire alla natura dell'aggruppamento fondamentale.

In base a queste considerazioni gli alcaloidi si possono ritenere derivati indolici diversamente sostituiti (indolenine, indossili e ossindoli) e anche derivati contenenti oltre il sistema indolico quello della carbolina, dell'alstonina etc.

Fino ad oggi degli alcaloidi delle *Strychnos* sud-americane è stata stabilita la costituzione completa solo di tre di essi la Melinonina A da

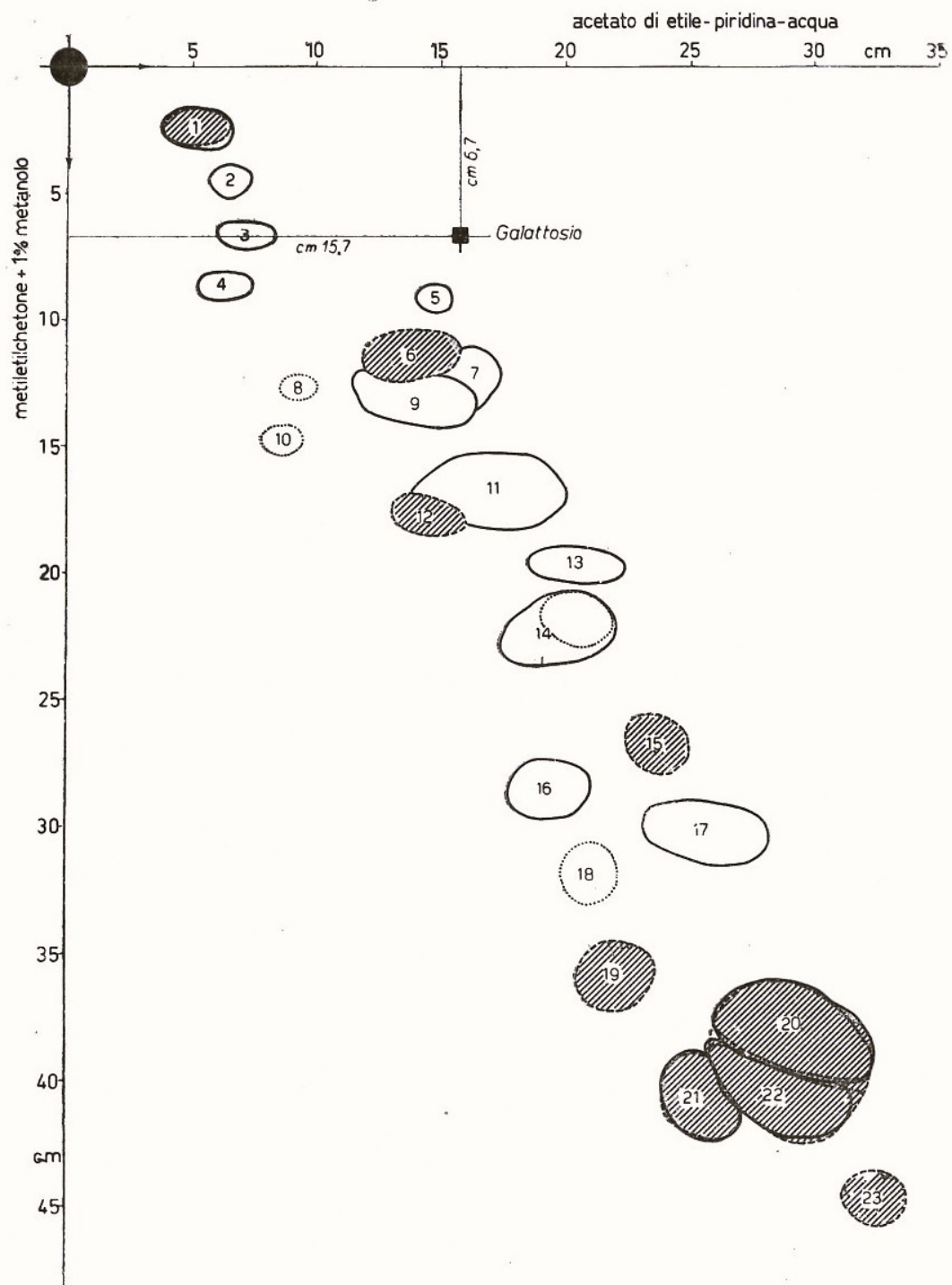


Fig. 1. - Cromatogramma degli alcaloidi della *S. trinervis*

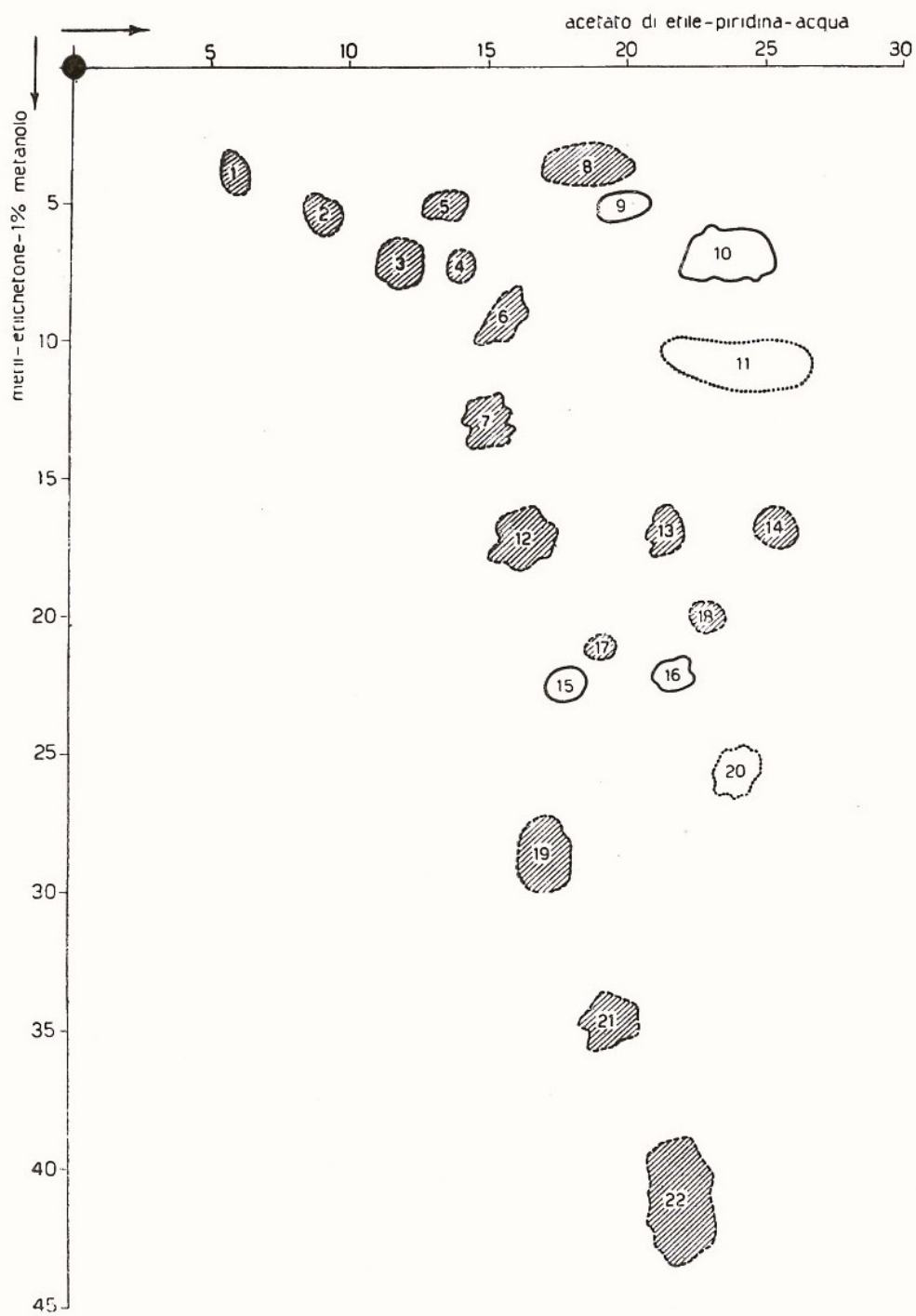


Fig. 2 - Cromatogramma degli alcaloidi delle *S. tomentosa*

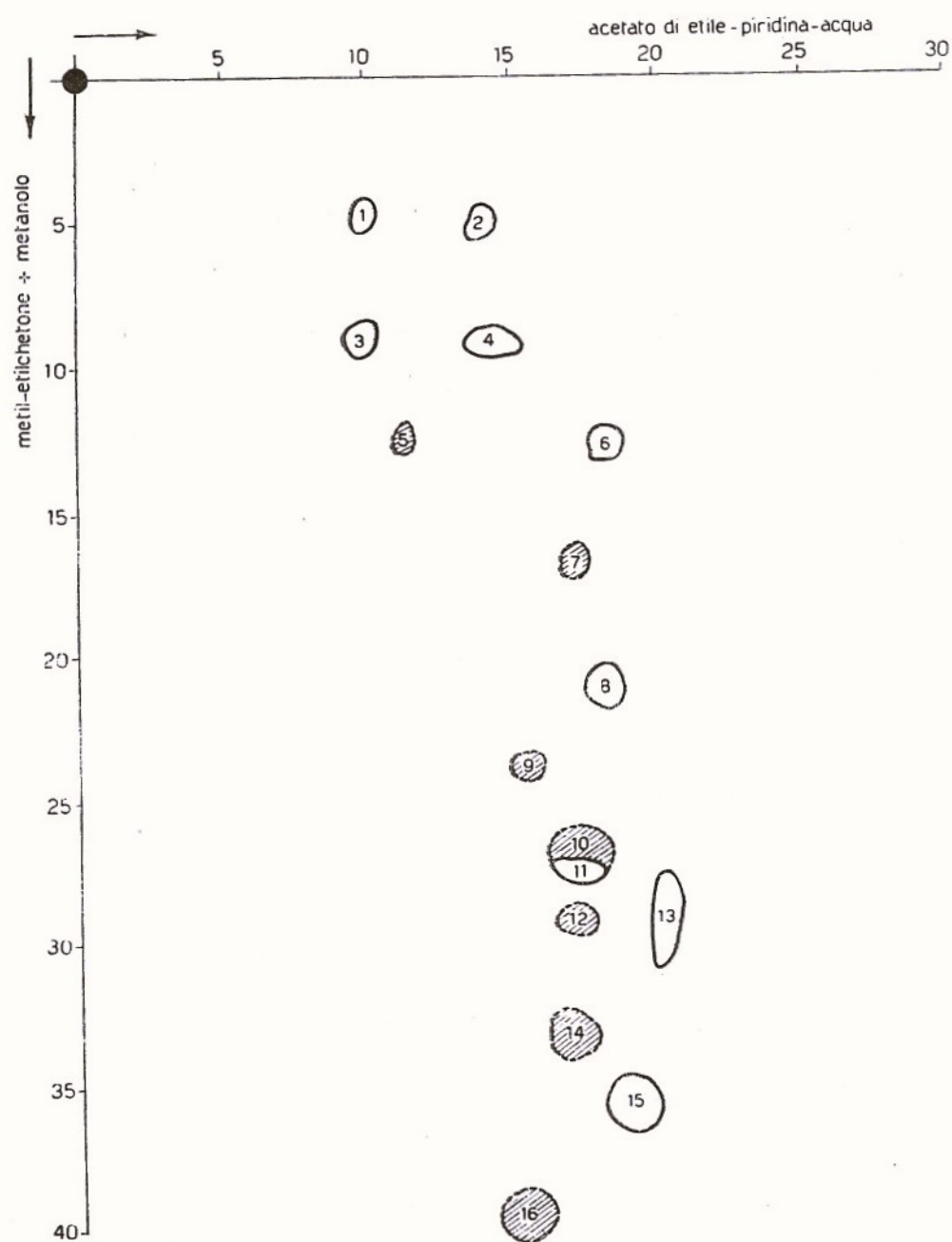


Fig. 3. - Cromatogramma degli alcaloidi della *S. Rubiginosa*

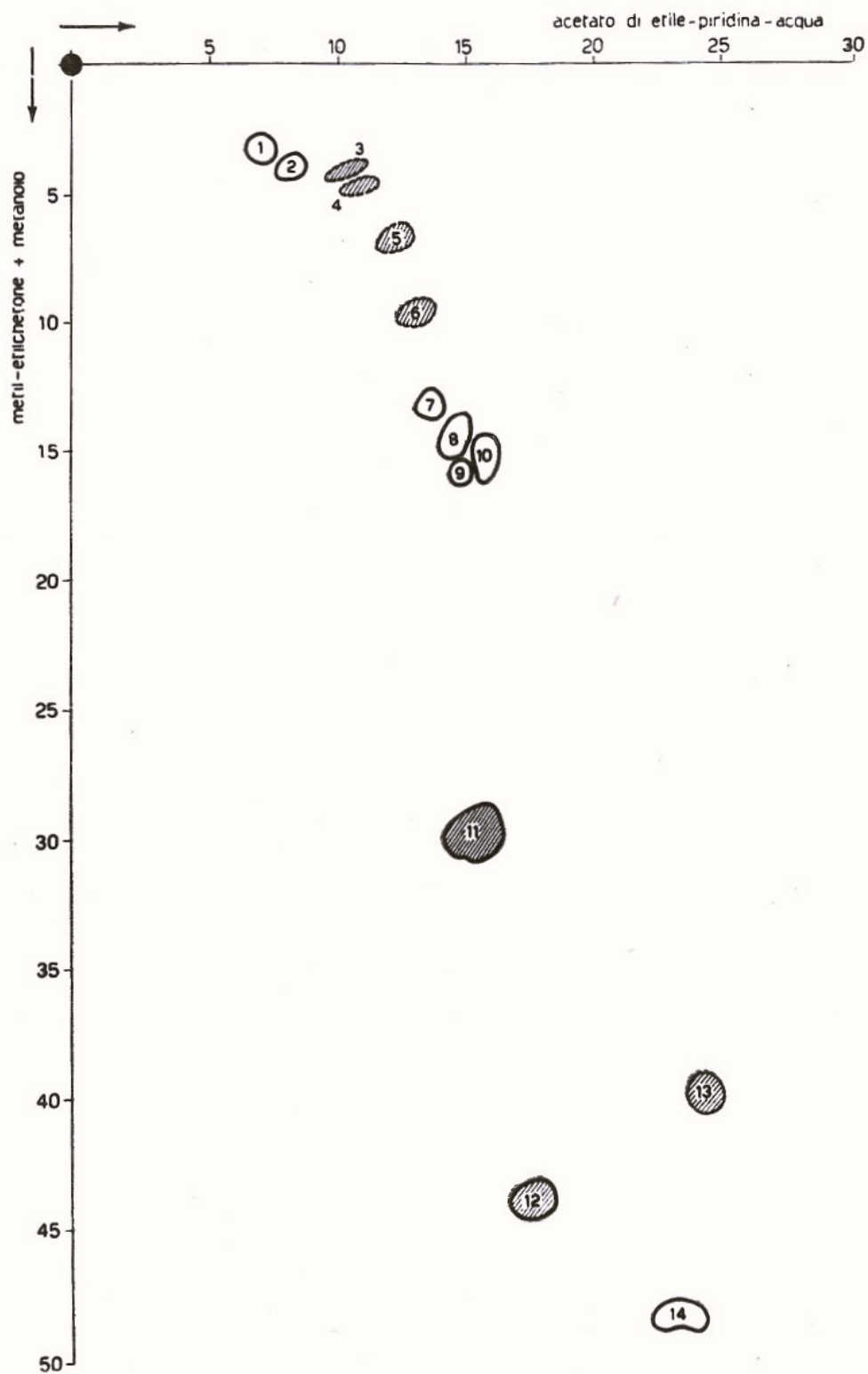


Fig. 4. - Cromatogramma degli alcaloidi della *S. Froesii*

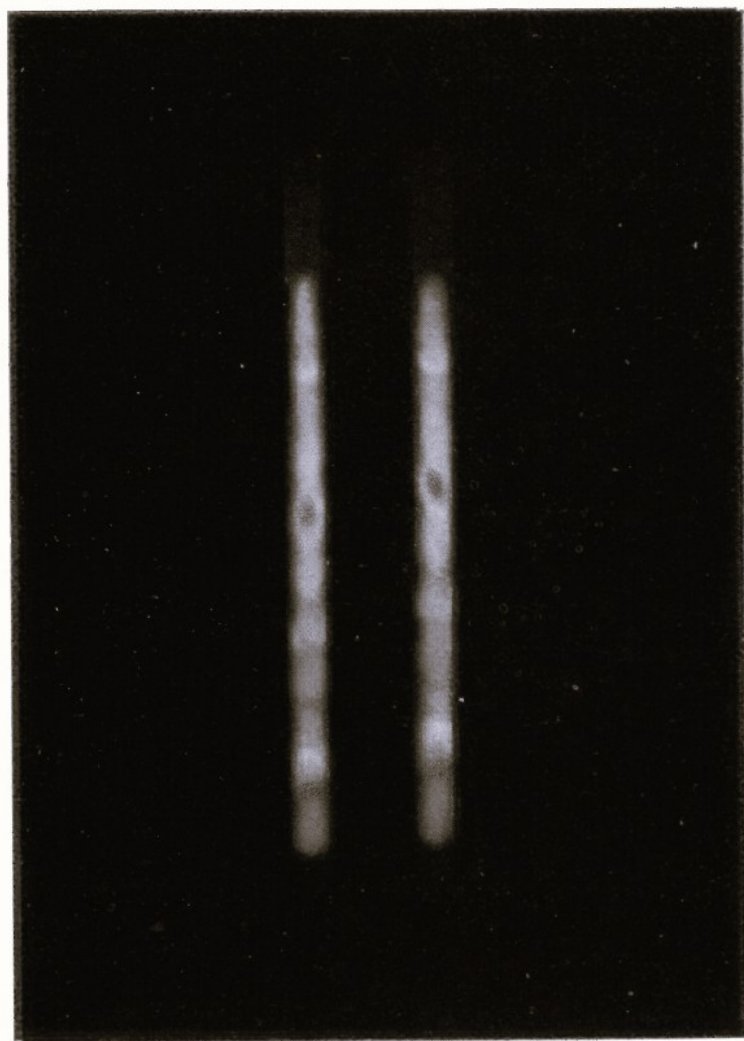


Fig. 5. Fluorescenza alla luce U.V. di un cromatogramma monodimensionale degli alcaloidi di *S. Mitscherlichii*.
(gentile collaborazione del Dr. AJMAR della Ferrania S.p.A.)

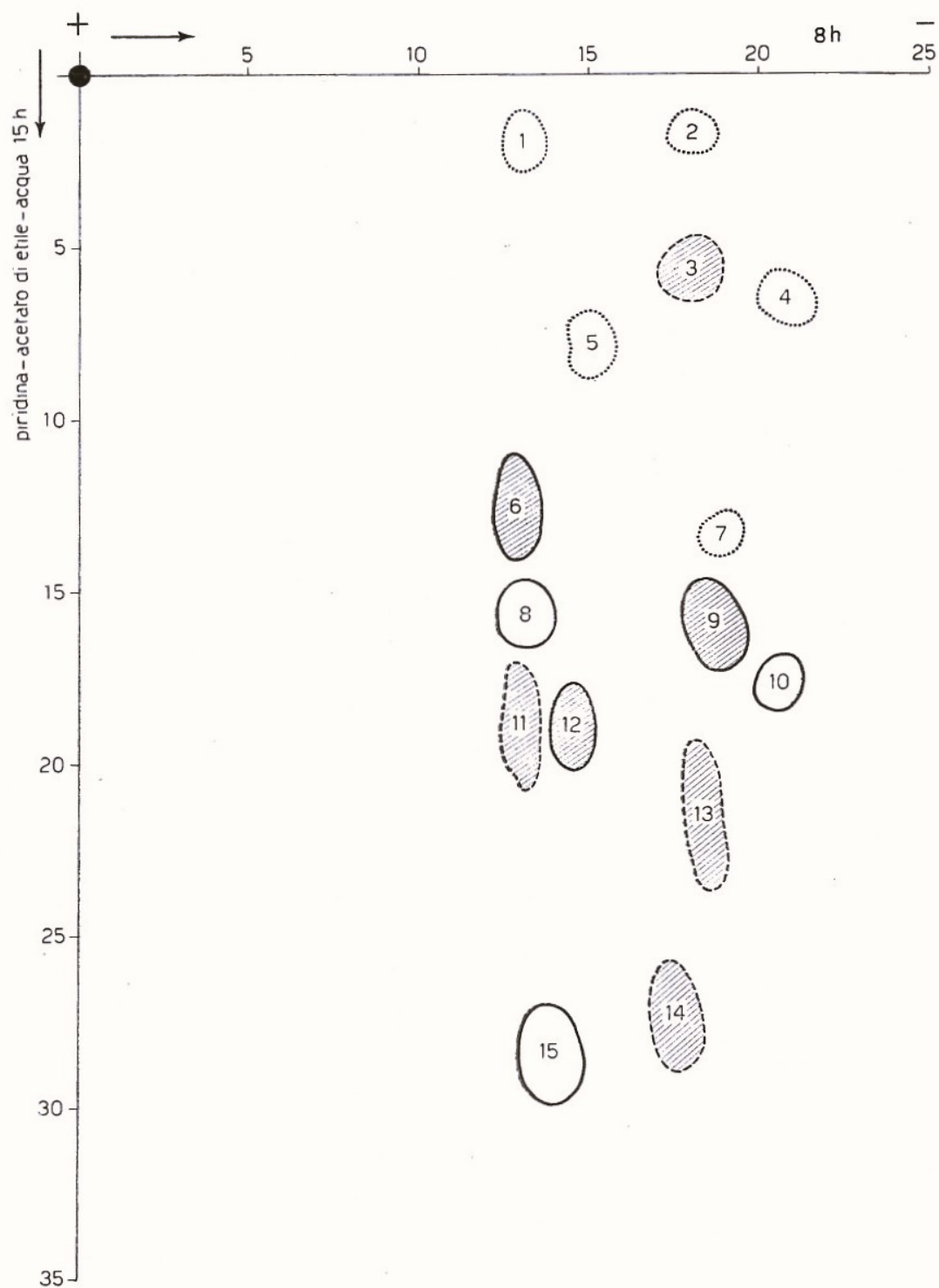
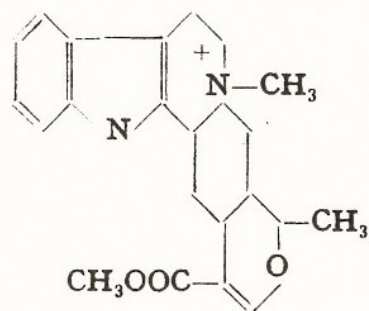


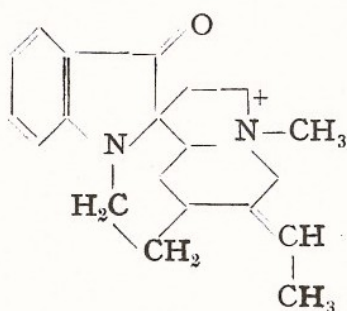
Fig. 6 - Elettrocromatogramma degli alcaloidi della *S. tomentosa*

parte di SCHLITTLER e HOHL (⁷⁵), la Fluorocurina e la Mavacurina da parte di KARRER e SCHMID e collaboratori.

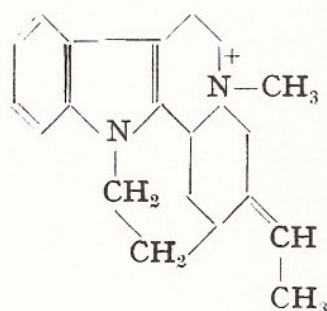
La Melinonina A, isolata dalla *S. Melinoniana*, non presenta attività curarizzante, ed è un derivato della alstonina e precisamente una tetraidroalstonina:



Melinonina A



Fluorocurina



Mavacurina

Per la Mavacurina e la Fluorocurina sono state stabilite le costituzioni nelle quali accanto al sistema indolico si trovano anelli condensati eterociclici (⁸).

Gli alcaloidi più interessanti appartengono al gruppo della Curarina e della Tossiferina e sono dotati di elevate proprietà curarizzanti.

La C-Curarina, secondo quanto hanno dimostrato SCHMID, EBNÖTHER e KARRER (⁹) per demolizione danno 1-metil-carbazolo, 3-etil-indolo e 3-etil-piridina oltre ad altri frammenti. Dato che la stricnina nelle stesse condizioni dà origine a 3-etil-indolo, carbazolo e 3-collidina si può pensare che i due alcaloidi siano strutturalmente affini.

Questa analogia ha condotto a studiare le proprietà di alcuni derivati quaternari semplici della stricnina e della stricnidina come pure di altri derivati della 3-indolil-metil-ammina per ritrovare in queste caratteristiche che consentissero stabilire la possibile struttura di questi alcaloidi. Purtroppo fino ad ora tutti i modelli sintetizzati hanno dimostrato un'attività farmacologica molto scarsa.

Alla tossiferina, che ha una formula grezza eguale a quella della curarina, in seguito al riconoscimento tra i prodotti di demolizione della diidrotossiferina si considera essere una β o γ carbolina di costituzione vicina a quella Yohimbina (¹⁰).

E' interessante a questo proposito notare che recenti osservazioni di KARRER e Collaboratori permettono di stabilire che i più attivi degli alcaloidi delle *Strychnos* quali la curarina, la tossiferina, l'alcaloide D si devono considerare basi bisquaternarie mentre altri meno attivi ad es. la mavacurina, la fluorocurina etc. sarebbero basi monoquaterna-

rie ⁽¹¹⁾. Ciò ha un grande interesse teorico perchè conferma quanto era stato trovato nella sperimentazione con i curari di sintesi della necessità della presenza di almeno due gruppi quaternari in una molecola.

Bisogna dire che la maggior parte del lavoro sugli alcaloidi curarizzanti sopradescritti è stato fatto ricavandoli dai preparati indiani noti con il nome di curari ed in particolare in questo caso dai curari di calebassa.

Lo studio diretto delle piante è relativamente recente e la scoperta degli alcaloidi curarizzanti nelle cortecce degli *Strychnos* è stata di grande importanza da un punto di vista teorico in quanto ha permesso stabilire che le sostanze curarizzanti preesistono nelle piante e non sono invece frutto della elaborazione che porta alla formazione dei curari.

I curari indiani, impiegati fin dall'epoca precolombiana per avvelenare le frecce sia a scopo di guerra che di caccia, vengono elaborati dalle varie tribù indigene sia con piante della famiglia delle Menispermacee del genere *Abuta* e *Chondodendrum* e conservati generalmente in tubi, da cui il nome di *tubocurari*, oppure con piante della famiglia delle Loganiacee del genere *Strychnos*. Questi ultimi conservati in recipienti costituiti da involucri secchi di una cucurbitacea, detta calebassa, sono noti con il nome di *curari di calebasse*.

Lo studio completo dei curari in tubi e delle piante da cui essi vengono elaborati è stato condotto da KING e da WINTERSTEINER e DUTCHER ⁽¹²⁾ e ha portato all'isolamento e alla caratterizzazione chimica completa della tubocurarina e di altre basi di questo gruppo.

Lo studio delle *Strychnos* è stato intrapreso la prima volta nel 1939 da de BERREDO CARNEIRO che ha isolato dalla *S. laetalis* (*S. Solimoesana*) la stricnoletalina e la curoletalina che in seguito egli stesso ha ritrovato in alcuni curari ⁽¹³⁾.

Nel 1941 H. WIELAND ha messo in evidenza nella *S. toxifera* la presenza di alcuni alcaloidi già da lui ritrovati nei curari di calebassa e cioè la C-tossiferina I e la C-tossiferina II (C-calebassina) ⁽¹⁴⁾.

Nel 1949 KING ha descritto l'estrazione della *S. diabolii* della diabolina e dalla *S. toxifera* della tossiferina da lui indicate con numeri romani da I a XII ⁽¹⁵⁾.

Nel 1953 KEBRLE, SCHMID e KARRER ⁽¹⁶⁾ con l'impiego di tecniche cromatografiche hanno identificato nella corteccia della *S. Mitscherlichii* una ventina di alcaloidi e precisamente la C-calebassina, la C-curarina, i C-alcaloidi del gruppo J e dei gruppi B, C e D, la fluorocurarina e la fluorocurarina già da loro ritrovati nei curari di calebasso e cosa più interessante nelle medesime proporzioni in cui si ritrovano nei curari.

Bisogna riconoscere che tali risultati sono stati resi possibili solo

per lo studio previo effettuato dagli stessi Autori sugli alcaloidi dei curari di calebassa e per le tecniche che erano stati separati con l'impiego della cromatografia su colonna di cellulosa e quindi caratterizzati.

Con le stesse tecniche nella *S. toxifera* del Venezuela gli stessi Autori nel 1954 hanno trovato un gruppo di nuovi alcaloidi denominati da loro Caracurine oltre all'alcaloide e ad un alcaloide giallo la Fedamazina ⁽¹⁷⁾.

Quasi nello stesso periodo BADER, SCHLITTLER e SCHWARZ effettuavano un nuovo studio nella *S. diaboli* ⁽¹⁸⁾ e SCHLITTLER e HOHL isolavano dalla *S. Melinoniana* la Melinonina A e B ⁽⁷⁾.

* * *

Quanto si è visto indica come lo studio chimico sugli alcaloidi delle *Strychnos* americane sia ancora agli inizi. Da tutti i lavori e dal confronto tra essi si notano evidenti le numerose difficoltà che ritardano la soluzione di questo problema: incertezze sulla origine botanica della pianta, numero elevato di alcaloidi presenti in ogni pianta, scarsa riproducibilità dei risultati chimici e biologici.

Nell'intento di portare un contributo allo studio degli alcaloidi degli *Strychnos* del Sud America ed in particolare di quelle del Brasile abbiamo stabilito per interessamento del Conselho Nacional de Pesquisas do Brasil una cordiale collaborazione con il Prof. Adolfo Ducke, botanico brasiliano di chiara fama e uno dei maggiori studiosi delle piante del gruppo degli *Strychnos*. E' appunto al Prof. DUCKE che noi dobbiamo la realizzazione pratica di questo lavoro avendoci fornito oltre a preziosi consigli ed orientamenti, i campioni delle piante determinate sul posto.

L'importanza di una serie di determinazioni botaniche in tale ricerca non può essere sottovalutata, considerando il gran numero di specie esistenti e difficoltà del riconoscimento. D'altra parte non è affatto da escludere che i disaccordi degli Autori sopracitati sui risultati di alcune piante non siano proprio da attribuire alla dubbia origine botanica dei campioni studiati.

Attualmente sono infatti conosciute circa una ottantina di specie di *Strychnos* americane, di cui ben cinquantaquattro si trovano in Brasile e trentaquattro sono esclusivamente dell'Amazonia ⁽¹⁹⁾.

Di queste noi abbiamo potuto disporre, grazie alla collaborazione del Prof. DUCKE, di una ventina di specie delle quali solo la *S. diaboli* e la *S. guianensis* erano state oggetto di ricerche da un punto di vista chimico e farmacologico ⁽¹⁹⁾.

Il problema che a noi si poneva disponendo delle piante era quello

di determinare in primo luogo la tossicità, indice interessante per le sue relazioni con il contenuto e la natura degli alcaloidi quindi di stabilire a quali alcaloidi o a quale gruppo di alcaloidi fosse da attribuire tale azione ed infine ad isolare gli alcaloidi stessi.

A questo scopo abbiamo messo a punto una determinazione di attività globale delle piante, in modo da potere disporre di uno standard di paragone tra le varie piante, intendendo tale standard come il peso in grammi di pianta necessario a provocare la morte di 1 kg di animale ⁽²¹⁾.

TABELLA I - Attività curarizzante in diverse specie di *Strychnos* determinata sugli alcaloidi totali.

Breviflorae	Attività curarizzante	Longiflorae	Attività curarizzante	Intermediae	Attività curarizzante
<i>S. acuta</i>	—				
<i>S. Castelnaeana</i> ⁽¹⁵⁾	+	<i>S. amazonica</i> ⁽²⁰⁾	+	<i>S. cogens</i> ⁽²⁰⁾	+
<i>S. pachycarpa</i> ⁽²¹⁾	+	<i>S. diaboli</i> ⁽¹⁵⁾	++	<i>S. Froesii</i> ⁽²²⁾	++
<i>S. parvifolia</i>	+	<i>S. divaricans</i> ⁽²¹⁾	+	<i>S. glabra</i> ⁽²⁰⁾	—
<i>S. rubiginosa</i> ⁽²⁰⁾	++	<i>S. Erichsonii</i> ⁽¹⁵⁾	—	<i>S. guianensis</i> ^(22, 15)	+++
<i>S. Torresiana</i> ⁽²⁰⁾	++	<i>S. Jobertiana</i> ⁽²⁰⁾	+	<i>S. hirsuta</i> ⁽¹⁵⁾	++
		<i>S. Mitscherlichii</i> ^(16, 24)	++	<i>S. melinoniana</i> ⁽⁷⁾	—
		<i>S. macrophylla</i> ⁽²⁰⁾	++	<i>S. subcordata</i> ⁽²⁰⁾	+++
		<i>S. Peckii</i> ⁽²⁰⁾	+		
		<i>S. solimoesana</i> ⁽¹⁴⁾	++		
		<i>S. tomentosa</i> ⁽²¹⁾	++		
		<i>S. toxifera</i> ⁽¹⁴⁾	+++		
		<i>S. trinervis</i> ⁽²⁰⁾	+++		

La determinazione di questo valore si effettua estraendo un peso determinato di pianta — ad es. 30 g — previamentee polverizzato con una soluzione di acido tartarico all'1% a freddo con il metodo della percolazione, fino a che il percolato non dia più reazione con il reattivo di Tanret, concentrandolo quindi a piccolo volume.

Nel concentrato si precipitano i tartrati con potassa e si liberano gli alcaloidi che vengono portati poi a volume — ad es. a 30 cm³ se si sono impiegati 30 g di pianta — in modo che a 1 cm³ di questa soluzione corrisponda a 1 g di pianta secca e che le prove si possano riferire al peso della pianta.

I risultati di queste esperienze sono riportati nella Tabella 2. Dal suo esame risulta che da un punto di vista farmacologico viene confermata la nota attività curarizzante della *S. diaboli* della *S. guianensis* ⁽²⁰⁾ ma contemporaneamente è stata riconosciuta l'elevata attività curarizzante di alcune specie studiate per la prima volta come la *S. macrophylla*, la *S. rubiginosa*, la *S. subcordata*, la *S. torresiana*, la *S. trinervis*.

TABELLA 2 - Distribuzione dei vari gruppi di alcaloidi quaternari nelle varie specie di *Strychnos* del Brasile.

	Curarina	Tossiferina	Calebassina	Gruppo B,O,D,	Calebassinina	Fluorcurina	Fluorocurarina	Mavacurina	Guaiacurarina	Guaiacurina	Solimoesina	Fluorosolimoesina	Macrofillina	Rubrocurarina	Eritrocurarina
<i>Calebasse</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)						
<i>S. trinervis</i> ⁽²¹⁾	+	+	+	+		+	+								
<i>S. tomentosa</i> ⁽²²⁾	+	+				+	+								
<i>S. rubiginosa</i> ⁽²²⁾	+		+			+		+							
<i>S. Froesii</i> ⁽²²⁾	+	+				+		+							
<i>S. Mitscherlichii</i> ⁽²⁵⁾			+			+		+							
<i>S. guianensis</i> ⁽³⁰⁾	+								+	+					
<i>S. divaricans</i> ⁽²⁵⁾	+		+				+								+
<i>S. solimoesana</i> ⁽²⁹⁾	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+			
<i>S. macrophylla</i> ⁽²⁸⁾						+		+					+		
<i>S. subcordata</i> ⁽²⁰⁾	+								+						

E' interessante inoltre osservare, come si deduce dalla Tabella, 1 che non vi è alcuna relazione tra tossicità e classificazione botanica delle piante perchè anzi ogni gruppo presenta specie di grande attività ed interesse.

Per avere un primo orientamento sulla natura e il numero degli alcaloidi quaternari presenti in ogni pianta abbiamo effettuato sui cloruri degli alcaloidi ottenuti dalle singole piante una serie di cromatografie bidimensionali.

I cloruri degli alcaloidi quaternari venivano preparati dagli estratti della pianta attraverso i sali di reinecke che prima di subire la trasformazione in cloruri sono stati frazionati in modo da separare gli alcaloidi terziari.

Dall'esame dei cromatogrammi bidimensionali è possibile in molti casi stabilire rapidamente la presenza di determinati alcaloidi e consente di orientare la successiva indagine chimica su determinate piante di maggiore interesse.

La tecnica cromatografica sopra accennata è essenzialmente un metodo analitico: per potere disporre di sostanze sufficienti per effettuare delle prove si ricorre alla cromatografia di partizione su colonna di cellulosa o meglio ancora talvolta alla separazione su carta con il metodo delle bande.

La caratterizzazione delle varie macchie è stata effettuata sia basandosi sui valori degli R_F con i vari solventi che sulle loro reazioni cromatiche specifiche come pure sul loro spettro di assorbimento.

Le piante finora studiate con questi metodi sono la *S. trinervis*, la *S. rubiginosa*, la *S. Froesii*, la *S. divaricans*, la *S. Mitscherlichii*, la *S. macrophylla*, la *S. solimoesana* e la *S. guianensis* ed i risultati ottenuti permettono non solo di stabilire la presenza di numerosi alcaloidi già riscontrati nelle calebasse ma anche di caratterizzare nuovi alcaloidi quali le guiacurine, le solimoesine, le macrofilline, le rubrocurarine, le eritrocurarine, etc. (^{21, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 30}).

Nella Tabella II sono schematizzati i risultati di queste ricerche alle quali hanno partecipato il Prof. P. DE BERREDO CARNEIRO, il Prof. PIMENTA, i Dr. ADANK, ALVES, CASINOV, CORVILLON e JORIO: per i dettagli di questi lavori e delle sostanze descritte rimandiamo ai singoli lavori.

E' interessante qui sottolineare che parallelamente allo studio analitico e preparativo degli alcaloidi abbiamo dovuto affinare continuamente metodi di separazione. In questo lavoro abbiamo avuto la collaborazione e la grande esperienza del Dr. MICHAEL LEDERER con il quale è stato messo a punto un sistema rapido fondato sulla ionoforesi abbinata con la cromatografia (²³).

Infatti le cromatografie bidimensionali richiedono l'esecuzione di numerosi cromatogrammi, che si possono moltiplicare per ottenere dati riproducibili e concordanti, e si può pertanto comprendere quale lavoro ognuno di queste implichi.

Il metodo elettro-cromatografico è basato su una elettroforesi della miscela degli alcaloidi, usando come elettrolita acido acetico al 25%, seguito da una cromatografia in direzione normale alla precedente con un opportuno solvente (vedi Fig. 6).

Tale sistema mentre offre eguale risoluzione che le normali cromatografie bidimensionali, è talvolta superiore perchè essendo la velocità di migrazione elettrica sulla carta diversa da quella nei solventi consente anche di invertire e spostare l'ordine delle macchie, permette altresì di

eliminare sostanze che non migrano in un campo elettrico ed essere impiegato anche a scopi preparativi, usando opportuni accorgimenti.

Il metodo elettrocromatografico è stato da noi adottato in molti casi con vantaggio per il riconoscimento degli alcaloidi delle *Strychnos* in esame.

Buoni risultati sono stati inoltre ottenuti effettuando la cromatografia in fase acquosa con soluzioni saline ed impiegando nelle tecniche bi-dimensionali solventi organici in una direzione e solventi acquosi nell'altra ⁽²⁷⁾.

Le tecniche preparative cromatografiche si incontrano anche esse di fronte a numerose difficoltà dovute al numero grande di alcaloidi presenti in una sola pianta ⁽²¹⁾ nella *S. trinervis* più di 50 nella *S. solimoesana* ⁽²⁹⁾ e alla somiglianza di comportamento di questi che rende necessari successivi e lunghi frazionamenti per avere sostanze pure. Questo significa che dato il gran numero di componenti di ognuno si possono ottenere con i mezzi attuali solo delle quantità dell'ordine di milligrammi.

Va tuttavia considerato che, occorrendo per queste separazioni in fase preparatoria un certo numero di grammi di alcaloidi, è necessario potere disporre di forti quantità di piante. Ciò rappresenta una notevole difficoltà in quanto si tratta di raccogliere molti chilogrammi di cortecce di liane tropicali che si raggiungono difficilmente.

Pertanto il lavoro cromatografico iniziale è essenziale per fare convergere l'interesse per il successivo lavoro su un numero limitato di specie di maggiore interesse chimico e farmacologico.

Lo studio finora condotto permette già di trarre delle conclusioni che, dato che si riferiscono a una ventina di specie su sessanta, sono abbastanza attendibili.

In primo luogo appare chiaro che la complessità della composizione chimica dei curari indiani non è dovuta al numero delle piante utilizzate ma al fatto che queste sono presenti in gran numero nelle singole piante.

Risulta inoltre che nessuna delle specie di *Strychnos* studiata contiene alcaloidi del tipo della stricnina come si ritrovano nelle *Strychnos* asiatiche, africane ed australiane.

Di tutte le specie studiate prese in esame, ad eccezione della *S. glabra* e della *S. Melinoniana* tutte possiedono attività curarizzante in maggiore o minore misura.

La *S. glabra* e la *S. Melinoniana* possiedono invece un'azione del tutto diversa che si manifesta sui centri nervosi.

I risultati chimici di questa ricerca hanno messo in evidenza l'esistenza di un certo numero di nuovi gruppi di alcaloidi quali le Guiacurarine gialle-aranciate, le Rubrocurarine e le Eritrocurarine alcaloidi rossi,

le Solimoesine, le Guaiacurine, le Macrofilline alcaloidi incolori con cromoforo indolico, alcaloidi fluorescenti come le Fluorosolimoesine, composte che potranno essere tutti ritrovati anche nelle calebasse.

Lo sguardo generale che oggi si può avere disponendo della composizione degli alcaloidi di circa venti specie diverse e delle più diffuse potrà consentire ai ricercatori di isolare queste sostanze sufficienti ed effettuare uno studio completo ed affrontarne la struttura la cui conoscenza potrà essere di grande interesse per l'interpretazione delle loro proprietà farmacologiche.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) DENÖEL A., JAMINET F., PHILIPPOT F., DALLEMAGNE M. J. - Arch. Int. Physiol., 3: 341 (1951).
- (²) CHOPRA R. N., NAYAR S. L. e CHOPRA I. C.: Glossary of indians medicinal plants, New Dehli, 1936.
- (³) WOODWARD e BOEHM - J. Am. Chem. Soc., 70: 2107 (1948); PRELOG e HÄFLIGER - Helv. Chim. Acta, 32: 1851 (1949); LEUCHS et al. - Ber. Deut. Chem. Ges., 77: 737 (1944); ibid., 82: 247 (1949); BOIT. Ibid., 84: 16 and 823 (1951); 85: 19 (1952); 85: 106 (1952); HOLMES e ROBINSON - J. Chem. Soc., 603 (1934); HUISGEN - Ang. Chemie, 62: 527 (1951) and 63: 124 (1951); HOLMES, in MANSKE: The Alkaloids, Interscience (New York, 1951).
- (⁴) BOSLEY - J. Pharm. Belg., 6: 150 (1951) and 6: 243 (1951).
- (⁵) DENOEL - J. Pharm. Belg., 5: 59 (1950).
- (⁶) ANET, HUGHES e RITCHIE - Nature, 166: 476 (1950).
- (⁷) SCHLITTLER E. e HOHL J. - Helv. Chim. Acta, 35: 29 (1952).
- (⁸) BICKEL H., SCHMID H. e KARRER P. - Helv. Chim. Acta, 38: 649 (1955).
- (⁹) SCHMID H., EBNÖTHER A. e KARRER P. - Helv. Chim. Acta, 33: 1486 (1950).
- (¹⁰) WIELAND H., WITKOP B. e BÄHR N. - Annalen, 558: 144 (1947).
- (¹¹) PHILPSBORN VON W., SCHMID H. e KARRER P. - Helv. Chim. Acta, 39, 913 (1956).
- (¹²) KING H. - Nature, 135: 469 (1935); KING H. - J. Chem. Soc., 1381: (1935); KING H. - J. Chem. Soc., 1276: (1936); KING H. - J. Chem. Soc., 1472 (1937); KING H. - J. Chem. Soc., 1157: (1939); WINTERSTEINER O. e DUTCHER J. D. - Science, 97: 467 (1943); DUTCHER D. - J. Amer. Chem. Soc., 68: 419 (1946).
- (¹³) BERRÊDO DE CARNEIRO - Bull. Soc. Chim. Biol., 21: 282, 1389 (1939).
- (¹⁴) WIELAND, BÄHR e WITKOP - Annalen, 547: 156 (1941).
- (¹⁵) KING - J. Chem. Soc., 955: 3263 (1949).
- (¹⁶) KEBRLE, SCHMID e KARRER - Helv. Chim. Acta, 36: 345 (1953).
- (¹⁷) ASMIS A., BÄCHLI E., GIESBRECHT E., KEBRLE J., SCHMID J., SCHMID H. e KARRER P. - Helv. Chim. Acta, 37: 1968 (1954).
- (¹⁸) BADER F. E., SCHLITTLER E. e SCHWARZ H. - Helv. Chim. Acta, 26: 1256 (1953).
- (¹⁹) DUCKE A. - O genero Strychnos no Brasil, Bol. tec. Inst. agron. Norte, 30: (1955).
- (²⁰) BOVET, DUCKE, ADANK e MARINI-BETTÒLO - Gazz. Chim. Ital., 84: 1131 (1954).
- (²¹) ADANK, BOVET, DUCKE e MARINI-BETTÒLO - Gazz. Chim. Ital., 83: 966 (1953).
- (²²) PIMENTA, JORIO, ADANK e MARINI-BETTÒLO - Gazz. Chim. Ital., 84: 1147 (1954).
- (²³) MARINI-BETTÒLO G. B. e LEDERER M. - Nature, 174: 133 (1954).
- (²⁴) MARINI-BETTÒLO G. B.; LEDERER M.; PIMENTA A. e JORIO M. A. - Gazz. Chim. Ital., 84: 1147 (1954).
- (²⁵) MARINI-BETTÒLO G. B., JORIO M. A., PIMENTA A., DUCKE A. e BOVET D. - Gazz. Chim. Ital., 84: 1161 (1954).

- (²⁶) MARINI-BETTÒLO G. B. e JORIO M. A. - Résumé Trav. XVe Congr. int. Chim. pure et appl., Zurich, 152: (1933).
 - (²⁷) CASINOVİ G. C., LEDERER M. e MARINI-BETTÒLO G. B. - Gazz. Chim. Ital., 86: 342 (1936).
 - (²⁸) JORIO M. A., CORVILLON O., ALVES H. M. e MARINI-BETTÒLO G. B. - Gazz. Chim. Ital., 86: 1148 (1936).
 - (²⁹) MARINI-BETTÒLO G. B., BERREDO DE CARNEIRO P. e CASINOVİ G. C. - Gazz. Chim. Ital., 86: 923 (1936).
 - (³⁰) MARINI-BETTÒLO G. B. e JORIO M. A. - Gazz. Chim. Ital., 86: 1303 (1936).
-