

*SIMPOSIO INTERNAZIONALE
SULLA MEDICINA INDIGENA
E POPOLARE
DELL'AMERICA LATINA*

ISTITUTO ITALO LATINO AMERICANO - IILA

~~CENTRO ITALIANO DI STORIA OSPITALIERA - CISO~~

CON LA COLLABORAZIONE
DELL'ASSOCIAZIONE STUDI SOCIALI LATINOAMERICANI - ASSLA
DEL CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE - CNR
DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
DELL'UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE

CON IL PATROCINIO
DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'
DEL MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI
DEL MINISTERO DELLA SANITA'
DEL MINISTERO PER LA RICERCA SCIENTIFICA

ROMA, 12-16 DICEMBRE 1977

9

IILA
ROMA
1979

« RECENTI ACQUISIZIONI NEL CAMPO DEI CURARI INDIGENI »

CORRADO GALEFFI

Laboratorio di Chimica del Farmaco,
Istituto Superiore di Sanità,
Roma, Italia

Il curaro è un veleno di origine vegetale, elaborato dagli Indi del Sud America ed applicato sulla punta delle frecce utilizzate per la caccia, che uccide per paralisi gli animali. L'azione quasi istantanea del curaro permette di rintracciare immediatamente l'animale colpito, mentre l'inattività per via orale dello stesso permette l'utilizzazione come cibo della selvaggina.

Le prime notizie sulle frecce avvelenate degli Indi risalgono all'inizio del XVI secolo ad opera dei colonizzatori e sono riportate per primo dal milanese Pietro Martire d'Anghiera e poi López de Gómara e Cieza de León, mentre il primo riferimento alla parola curaro (wourari o ourari, nome in Guiana di liana forse *Strychnos*) risale alla fine del secolo (1596) ad opera di sir Walter Raleigh. Molte notizie fantastiche circondano per molti anni il curaro, la cui origine vegetale viene accertata solo nel secolo XVII. Notizie esatte sulle origini e sull'attività si hanno solo a metà del secolo successivo (1740-2) ad opera di padre José Gumilla, che incontra Indi dell'Alto Orinoco: il curaro risulta preparato per trattamento con acqua bollente delle radici di una pianta omonima ed è inattivo per via orale, mentre provoca morte istantanea per via sottocutanea. La conferma dell'attività paralizzante si deve alle brillanti esperienze di Felice Fontana, archiatra del Granduca di Toscana e socio

della Società Italiana detta dei XL, che esaminò nel 1787 un campione particolare di curaro, il Ticuna, arrivato a Firenze dalle valli subandine degli alti affluenti del Rio delle Amazzoni (zona Montana).

La conferma definitiva della semplicità della preparazione di un curaro — eluizione con acqua della corteccia di bejuco de mavacure (= *Strychnos guaianensis* dell'Alto Orinoco) e concentrazione della soluzione ottenuta — si deve al naturalista Alexander von Humbold all'inizio dello scorso secolo.

Il primo esame chimico del curaro e della pianta anzidetta effettuato a Bogotà da Roulin e Boussingault permise di escludere la presenza di una sostanza solubile in solventi organici, dotata di azione convulsivante, la stricnina, che era stata isolata nel 1812 da un'altra *Strychnos* dell'Estremo Oriente da Pelletier e Caventou; l'esame permise invece di identificare nella frazione idrosolubile del curaro quella responsabile dell'attività paralizzante. Questa azione fu dimostrata dal francese Claude Bernard come dovuta al blocco della trasmissione neuromuscolare.

Una classificazione dei curari che servì successivamente come indicazione della natura chimica degli alcaloidi responsabili della attività e che si dimostrò — diremo in termine attuale — tassonomicamente molto utile fu quello di Boehm del 1885, che basandosi su un criterio etnografico, quale la natura del recipiente, distinse tre tipi di curari e cioè: i curari in tubo, contenuti nello spazio tra i due nodi di una canna di bambù ed elaborati con piante della famiglia delle Menispermacee, i curari di calebassa, contenuti in una zucca così denominata, preparati con piante del genere *Strychnos* (Loganiacee) ed i curari misti o pot-curari, contenuti in vasetti di terracotta. Questi curari sono stati associati dall'etnologo francese J. Vellard a diverse zone geografiche dell'Amazonia, e precisamente i curari di *Strychnos* con la zona orientale compresa tra la Guyana ed il Rio Negro, i curari di *Chondodendron* (Menispermacee) con la zona occidentale subandina ed i curari misti colla zona intermedia dell'Hyleia amazonica dal Rio Negro al Rio Javari.

Da tubocurari e da differenti generi di Menispermacee (*Abuta Barrère* ex Aubl, *Curarea* Barneby et Krukoff, *Talitoxicum* Moldenke, *Chondodendron* Ruiz et Pavon e *Sciadotenia* Miers) sono stati isolati dal 1935 vari alcaloidi bisbenzilisochinolinici terziari, ma solo un quaternario, isolato separatamente da Wintersteiner e Dut-

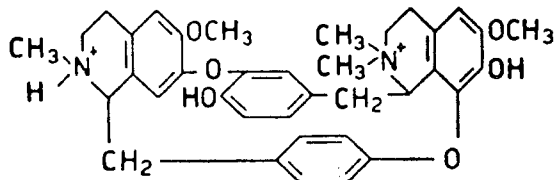
cher e da King, la (+)tubocurarina, ha dimostrato attività curarizzante. Negli Stati Uniti nel 1942 ad opera di Griffith e Johnson è iniziata la utilizzazione clinica della tubocurarina per anestesia chirurgica, mentre la molecola, seppur ritenuta fino al 1970 erroneamente bisquaternaria anziché monoquaternaria, è servita come modello (1) per la progettazione dei curari di sintesi, quali la gallamina, il decametonio e la succinilcolina (fig. 1).

La distanza di 12-14 Å tra i gruppi ammoniaci quaternari — oltre un fattore sterico proprio dei curari naturali (pachicurari) — sarebbe determinante a livello delle sinapsi neuromuscolari per spostare l'acetilcolina, impedire così lo scambio tra ioni sodio e potassio attraverso la membrana e bloccare la trasmissione neuromuscolare.

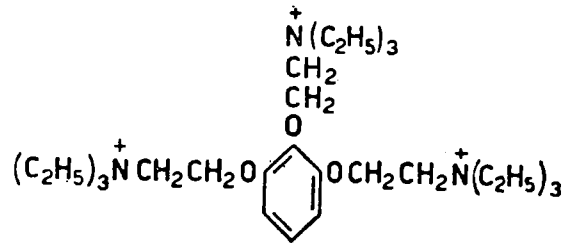
Per i curari di calebassa ed in genere di *Strychnos* (in particolare *S. toxifera*) solo l'avvento della cromatografia, sia a livello analitico che preparativo, ha permesso la risoluzione di miscele complesse di alcaloidi indolici (Wieland, Karrer e rispettive scuole), dei quali solo quelli bisindolici bisquaternari, quali C-curarina, C-tossiferina, C-calebassina, C-diidro-tossiferina, C-alcaloidi A, D, E, F, G, H (figg. 2 e 3), si sono dimostrati avere attività curarica, molto superiore alla stessa tubocurarina. Anche di questi sono stati preparati degli analoghi ad attività curarizzante, il più importante dei quali è l'alloferina (alcuronio), un analogo della tossiferina ottenuto dalla stricnina.

Ma una terza categoria di alcaloidi bisquaternari è stata isolata da un'altra famiglia (Apocinacee), la malouetina, alcaloide steroideo con due gruppi ammoniaci quaternari, isolato dalla *Malouetia bequertiana* del Venezuela (2). Un analogo di sintesi, il cloruro di pacuronio, avente due gruppi piperidinici quaternari, ha dimostrato particolare proprietà curarizzante (fig. 4).

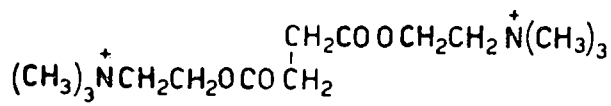
Nuovi curari, che non rientrano nella classificazione di Boehm, sono stati esaminati negli ultimi anni. E. Biocca (3) ha riportato a Roma un curaro degli Yanoàma del Rio Maturacà, affluente del Cauaburì (zona compresa tra la Serra de Onorì e la Serra da Neblina, confine Brasile-Venezuela) preparato con corteccia di *Strychnos* torrefatta e poi eluita con acqua calda; il liquido così ottenuto è usato per intridere le frecce senza essere conservato. Si tratta pertanto di una tecnica completamente diversa dalle tre «classiche» di Boehm e che tra l'altro porta alla preparazione di un cu-



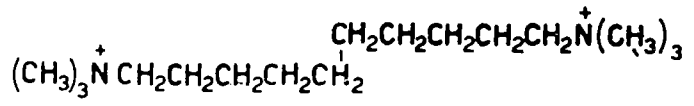
d-TUBOCURARINE



GALLAMINE



SUCCINYLCHOLINE



DECAMETHONIUM

Fig. 1

raro contenente alcaloidi di una sola pianta. Questi curari su punte di frecce sono stati riscontrati successivamente in altre zone della foresta tropicale umida come riportato anche dall'etnografo Bauer.

Un problema che si pone agli studiosi di curaro è il perché della complessa preparazione adottata da Indi in altre zone. Oggi si può pensare, come è stato sostenuto da Lazzarini-Peckolt e da Biocca, che questa non sia estranea alla necessità di potenziare un veleno preparato con alcaloidi di piante meno attive, soprattutto alcuni *Chondodendron* e *Strychnos*. Ora è da tener conto che la tubocurarina è un alcaloide monoquaternario e che il corrispondente bisquaternario è dieci volte più attivo per cui il trattamento

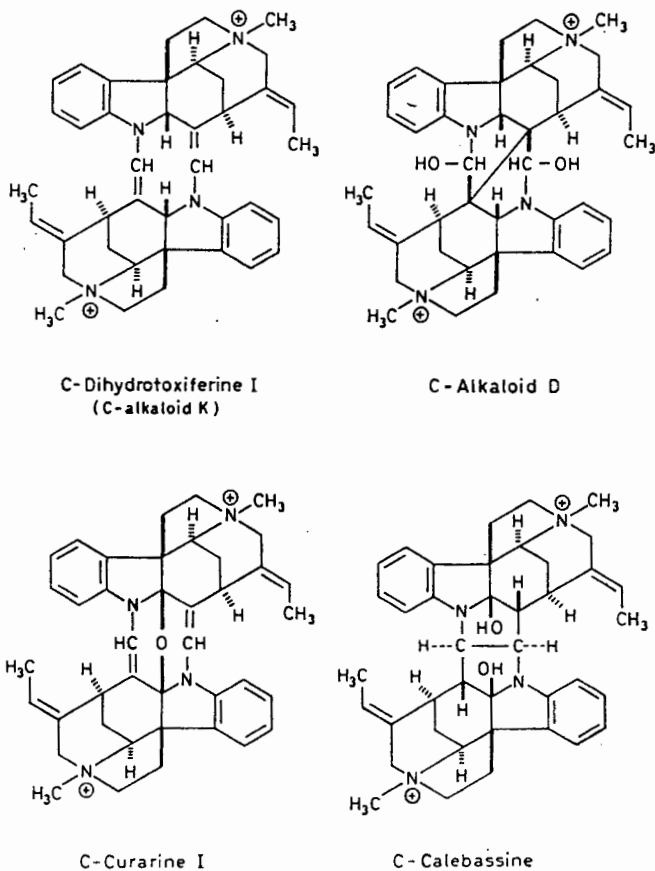
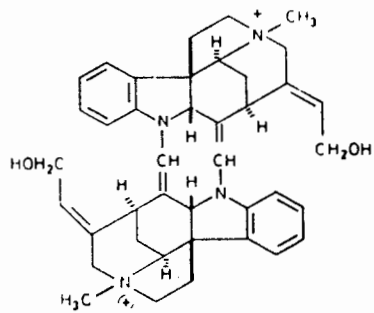
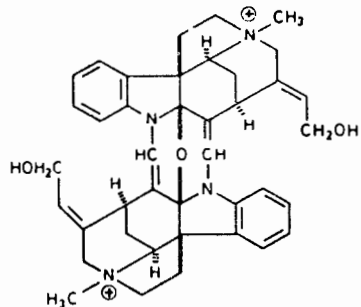
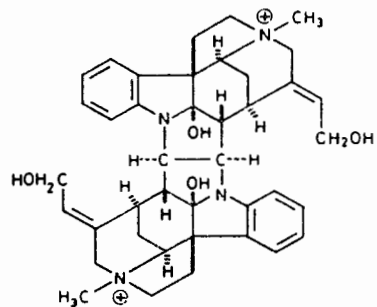


Fig. 2

C - TOXIFERINE I "FAMILY"

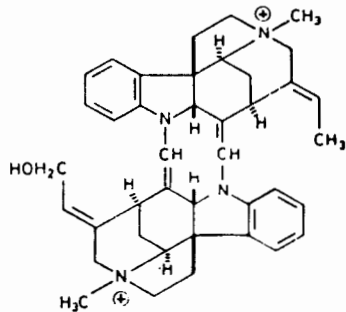
C-Toxiferine I
(Toxiferine V, Toxiferine XI)

C-Alkaloid E

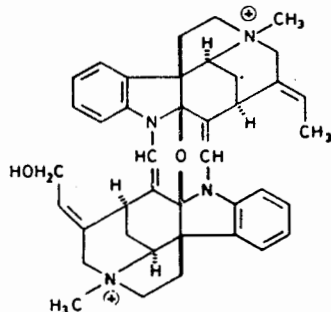


C-Alkaloid A

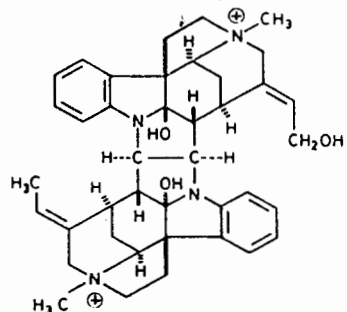
C - ALKALOID H "FAMILY"



C-Alkaloid H



C-Alkaloid G



C-Alkaloid F

Fig. 3

con ioduro di metile di estratti di *Chondodendron*, completando la metilazione della funzione terziaria, aumenta l'attività curarica.

Nel caso del curaro Yanoàma, essenzialmente costituito da *Strychnos*, la semplicità della preparazione (torrefazione e percolazione) è stata correlata colla impossibilità di aumentare l'attività curarica, mentre nel caso di curari a base di *Chondodendron*, quali il Makù dell'alto Rio Negro, si è voluta correlare la complessa elaborazione da parte degli Indi con l'incremento dell'attività curarica, del resto non definitivamente provata.

Dall'esame di varie specie di *Strychnos* sudamericane si sono trovati oltre agli alcaloidi bisindolici bisquaternari, aventi attività curarica, alcaloidi terziari monomeri e dimeri ed alcaloidi quaternari monomeri tutti privi di attività curarica. Alcuni di essi sono immediati precursori degli alcaloidi curarizzanti, come la nordiidrotossiferina, isolata in percentuale elevata dalla *S. pseudoquina* (4), altri, come l'aldeide di Wieland-Gumlich (WG aldeide), la desossi-WG aldeide (fig. 5 a e b) ed i corrispondenti metho-sali, danno per dimerizzazione a seconda delle condizioni sperimentali i diversi alcaloidi curarizzanti.

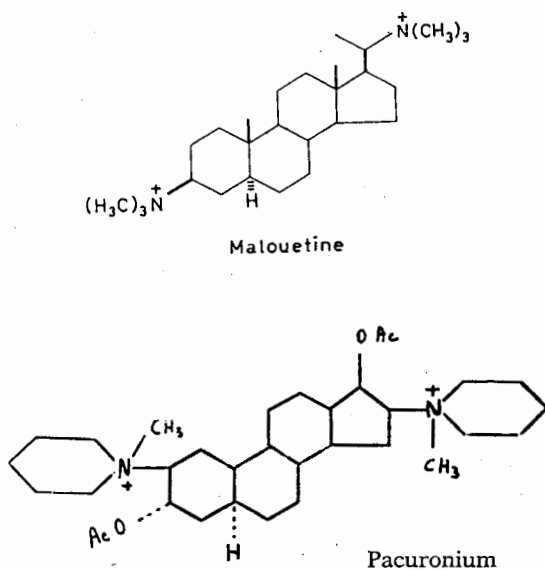


Fig. 4

Nello schema di biogenesi degli alcaloidi indolici la WG aldeide è il precursore tanto della diabolina (N-acetil-WG aldeide) (fig. 6), quasi ubiquitaria nelle *Strychnos* sudamericane, che della stricnina, propria delle *Strychnos* dell'Estremo Oriente, ritrovata in una sola *Strychnos* del Centro America, la *S. panamensis* (5). Stricnina e diabolina non sono però mai state rinvenute nella stessa pianta, né è stata riscontrata l'interconversione biogenetica.

La diabolina, così diffusa nelle *Strychnos* sudamericane, può quindi considerarsi una forma di riserva della WG aldeide. Ad esempio la *S. castelneana* (che entra nella preparazione del curaro

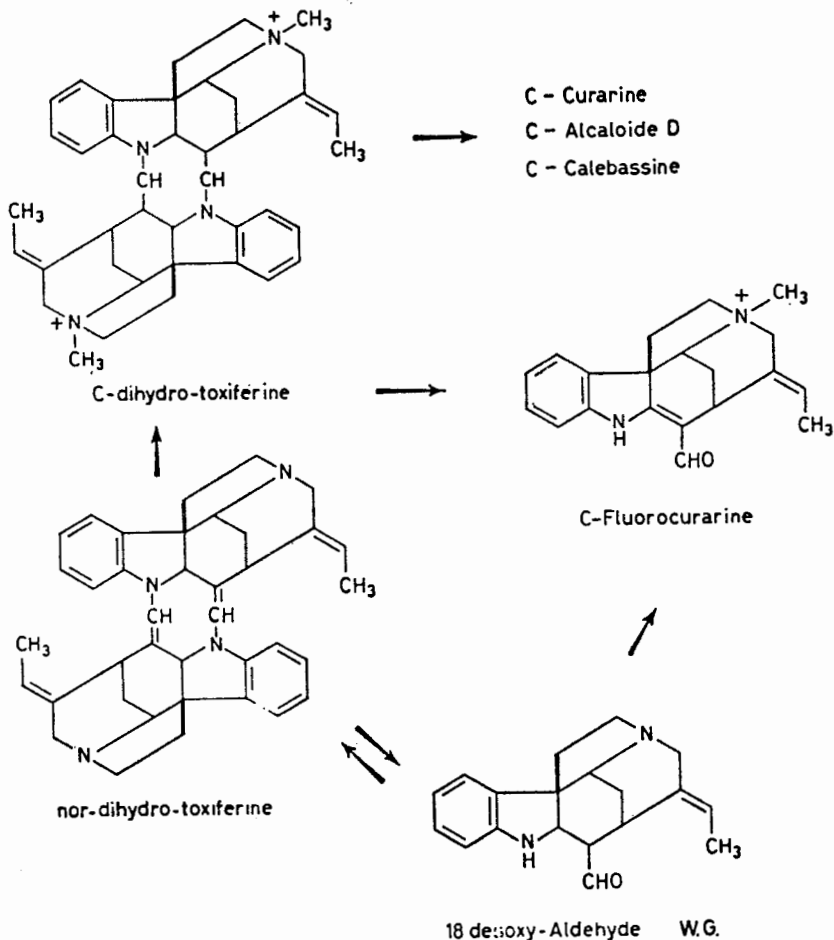


Fig. 5a

Ticuna, la cui attività è dovuta essenzialmente a tubocurarina da *Chondodendron*) ha una bassa percentuale di alcaloide D ma una alta percentuale di diabolina (6).

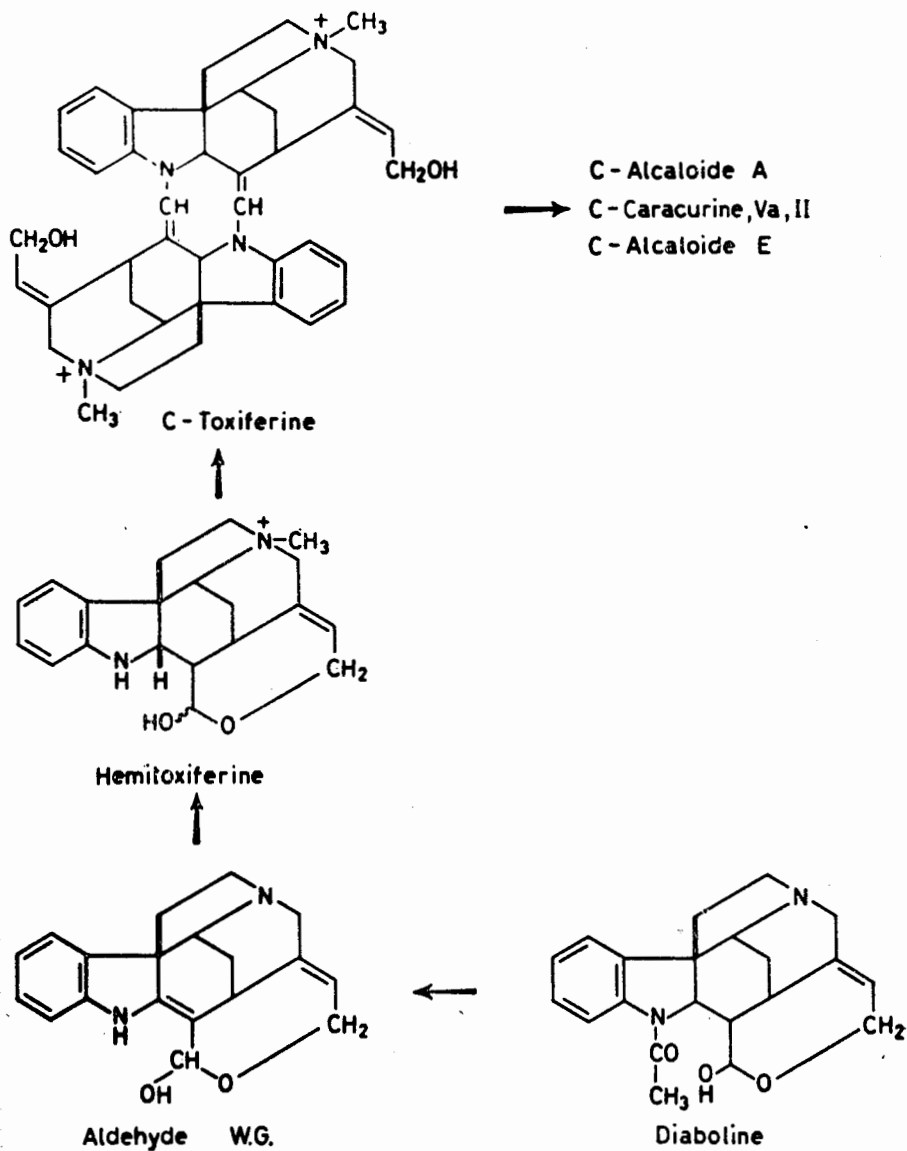
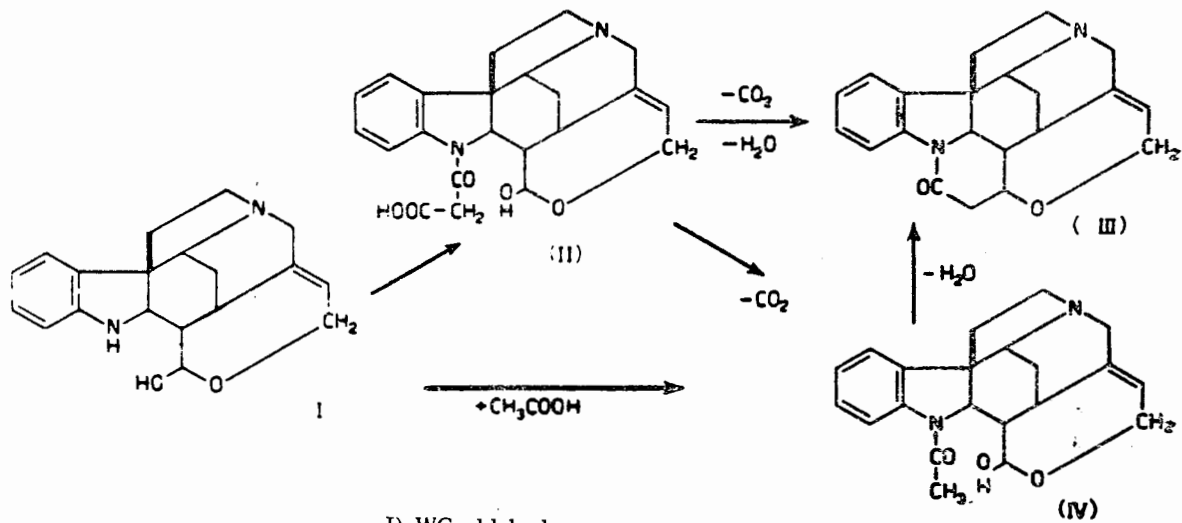


Fig. 5b



- I) WG aldehyde.
 II) N-malonyl WG aldehyde.
 III) strychnine.
 IV) Diaboline.

Fig. 6

All'opposto in un altro curaro misto, lo Jamamadi del Brasile amazonico, sono presenti alcaloidi bisindolici bisquaternari (quindi ad attività curarica) insieme ad alcaloidi terziari bisbenzilisochinolinici. B.A. Krukoff ci ha fornito tutte le piante utilizzate per la preparazione di questo curaro e cioè: la *S. solimoesana* Krukoff, la *Guatteria megalophylla* Diels, la *Curarea toxicofera* (Weddell) Barneby e Krukoff ed una specie di *Fagara*. Nella *S. solimoesana* gli alcaloidi indolici sono essenzialmente sotto forma di dimeri quaternari (C-curarina e C-calebassina, 1%) mentre solo lo 0,1% è la diabolina. La fonte degli alcaloidi bisbenzilisichinolinici di questo curaro non è una Menispermacea ma una Annonacea, la *Guatteria*; da essa sono stati isolati, oltre la nota isochondodendrina, due nuovi alcaloidi: la 12'-O-metilcurina a la 0,0'-dimetilcurina (fig. 7) (7).

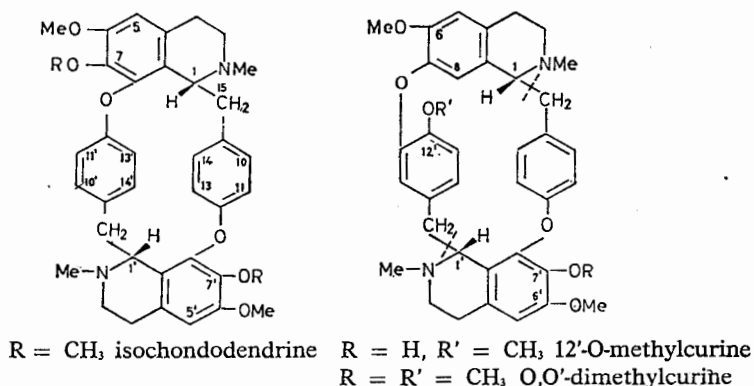
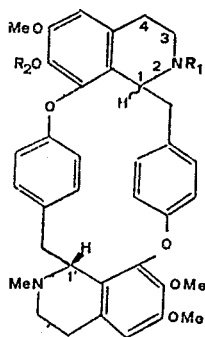


Fig. 7

Nuovi alcaloidi bisbenzilisochinolinici con legame testa-coda come quelli della *Guatteria* del curaro Jamamadi sono stati isolati dalla *Sciadotenia toxifera* Krukoff et A.C. Smith, una Menispermacea peruviana delle valli andine dell'Amazonia (Cajamarca) usata nella medicina popolare e per preparare un veleno per frecce, l'ampi; oltre l'isochondodendrina sono stati isolati tre nuovi alcaloidi denominati sciadenina, sciadoferina e sciadolina (fig. 8) (8).

Per la separazione degli alcaloidi terziari da noi qui riportati la ripartizione in controcorrente è stata associata con la variazione discontinua di pH della fase mobile realizzando un metodo più valido delle correnti tecniche cromatografiche (9).



C-1	R ₁	R ₂	
S'	CH ₃	H	sciadenine
Δ ^{1,3}		H	sciadoline
Δ ¹		H	sciadoferine

Fig. 8

Da varie *Strychnos* sudamericane, classificate e forniteci da B.A. Krukoff del New York Botanical Garden, è stata isolata invece della diffusa diabolina la 11-metossidiabolina (fig. 9), della quale per altro fin ora non sono stati ritrovati i corrispondenti composti bisindolici bisquaternari, come invece si verifica per la diabolina. La 11-metossidiabolina è stata ritrovata come unico alcaloide nella *S. romeu-belenii* Krukoff et Barneby (10), raccolta nella zona di Itacarè (Bahia, Brasile), mentre da due specie di *Strychnos* del bacino del Rio Jari (Parà, Brasile) essa è stata isolata insieme alla nor-macusina B (*S. medeola* Sagot) (11) ed alla macusina B (*S.*

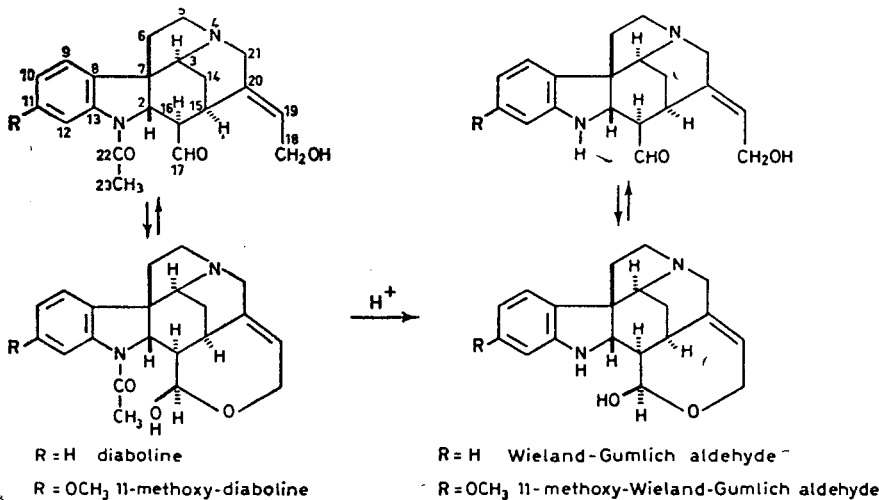


Fig. 9

amazonica Krukoff) (12). Anche da una *Strychnos* del Perù, la *S. brachiata* Ruiz et Pavon della zona di S. Martin (Mariscal Caceres o Tochace Nuevo) è stata isolata la 11-metossidiabolina, assieme alla aldeide WG (12).

Nuovi alcaloidi indolici delle serie « pseudo » ed « N-metil-pseudo » della stricnina — nei quali però l'anello oxepinico è o aperto o chiuso a formare un anello metiltetraidropiranicico — sono stati isolati da *Strychnos* brasiliane e del Centro America. Così da due campioni di *S. tabascana* Sprangue et Sandwith, uno del Costarica ed uno del Guatemala (13), sono stati isolati quattro alcaloidi della serie « N-metil-pseudo » (tipo icaina): la tabascanina, la 0-acetiltabascanina, la stricnobrasilina e la 10-metossistricnobrasilina ed un alcaloide della serie « pseudo », la 0-metil-N-acetil-stricnospendina (fig. 10).

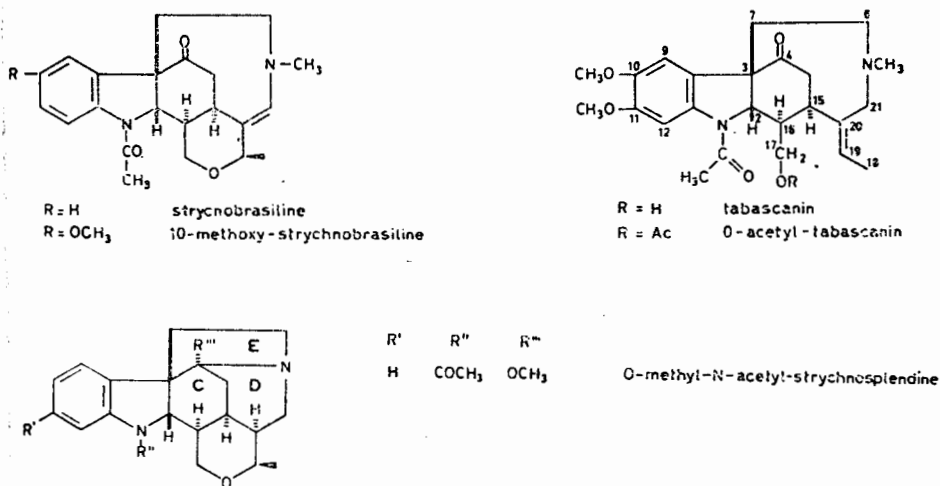
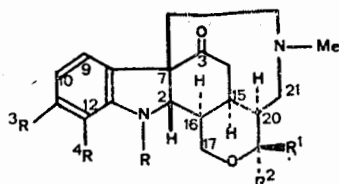
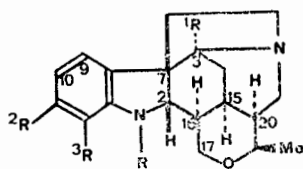


Fig. 10

Dalla *Strychnos fendlerii* Sprague et Sandwith, proveniente dalla zona di Roraima (Brasile) sono stati isolati quattro alcaloidi con anello metiltetraidropiranicico (14): due della serie « N-metil-pseudo », la stricnofendlerina e la 12-ossi-11-metossistricnofendlerina e due della serie « pseudo », la N-acetilstricnosplendina e la 12-ossi-11-metossi-N-acetilstricnosplendina, rispettivamente convertibili nei due alcaloidi precedenti per metilazione con metile ioduro (figura 11).



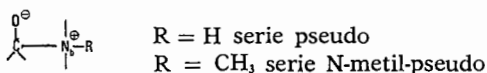
R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
CH ₃ CO	CH ₃	H	H	H	strychnofendlerine
CH ₃ CO	CH ₃	H	OCH ₃	OH	12-hydroxy-11-methoxystrychnofendlerine



R	R ¹	R ²	R ³	
CH ₃ CO	OH	H	H	N(a)-acetylstrychnosplendine
CH ₃ CO	OH	OCH ₃	OH	12-hydroxy-11-methoxy-N(a)-acetylstrychnosplendine

Fig. 11

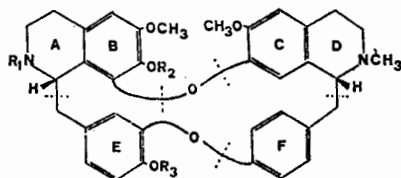
E' interessante notare l'assenza di alcaloidi quaternari in queste ultime due *Strychnos* dove sono presenti alcaloidi con interazione ammidica transanulare tra N_b e C-O in posizione 4:



La cessione del doppietto elettronico da parte di N_b impedisce la formazione di un successivo sale ammonico quaternario di tipo classico.

Ed infine da un curaro di frecce e da una *Menispermacea*, l'*Abuta grisebachii* Triana et Planchon, utilizzata per la preparazione del curaro Macoli, raccolti ad oltre 500 Km di distanza in Venezuela e da noi per caso contemporaneamente esaminati, sono stati isolati nuovi alcaloidi bisbenzilisochinolinici identici. Così dalle punte di frecce (pei-namô) forniteci da Padre Cocco nella Missione di Santa Maria de los Guiacas, Rio Ocamo (Alto Orinoco) è stato

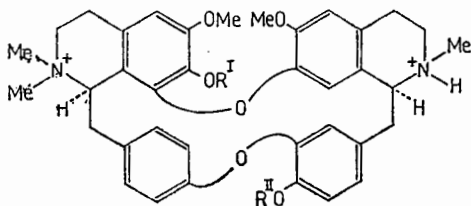
isolato, accanto ad un nuovo alcaloide quaternario, un nuovo alcaloide terziario denominato peinamina (fig. 12) in quantità sufficiente per determinare la struttura (15). Dalla *A. grisebachii* (16) raccolta nei pressi della Missione Auaris nella regione di Roraima (confine tra Brasile e Venezuela) è stata da noi isolata la stessa



R_1	R_2	R_3	
H	CH_3	H	peinamine
H	H	H	7-O-demethylpeinamine
CH_3	H	H	N-methyl-7-O-demethylpeinamine

Fig. 12

peinamina assieme ad altri alcaloidi terziari, la 7-O-demetilpeinamina, la N-metil-7-O-demetilpeinamina e la macolidina ed inoltre in elevata percentuale (1,5%) un nuovo alcaloide monoquaternario ad attività curarica, che è il N^2 -metho sale della macolidina. Questo alcaloide, denominato macolina, è stato identificato con l'alcaloide quaternario delle frecce pei-namô. Esso è isomero della tubocurarina ma a differenza di quest'ultimo le due unità benzilisoquiniliche sono unite testa-testa (fig. 13).



$R^I = R^{II} = H$ macoline

Fig. 13

Bisogna considerare che l'*Abuta grisebachii* cresce in una vasta area tra il Rio Negro e l'Alto Orinoco e che probabilmente gli Indi Sanama, che preparano il curaro Macoli, ne fanno com-

mercio come è riportato in altri casi. Quasi sicuramente il curaro delle frecce pei-namô è fatto con legno di *A. grisebachii* in base all'identità degli alcaloidi.

Il curaro non è caratteristico del solo Sud America perché sono stati isolati da altri autori alcaloidi ad azione curarizzante anche da *Strychnos* africane (*S. usambariensis*) utilizzate per avvelenare le frecce; d'altro canto il curaro non è l'unico veleno per frecce, ma l'unico che alla fulminea azione paralizzante per via endovena unisce l'inattività per via orale, il che lo rende indispensabile nella selva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) D. Bovet, F. Bovet-Nitti e G.B. Marini Bettòlo, *Curare and curare-like agents*, Amsterdam, Elsevier, 1959.
- (2) M.M. Janot e R. Gutarell, *Bull. Soc. Chim. France*, 787, 1964.
- (3) E. Biocca, D. Bovet, C. Galeffi, e G.B. Marini Bettòlo, *Atti Accad. Naz. Lincei, Rend. Classe Sci. Fis. Mat. Nat.* [8], 38, 34, 1965.
- (4) F. Delle Monache, A. Poce Tucci e G.B. Marini Bettòlo, *Tetrahedron Letters*, 2009, 1969.
- (5) G.B. Marini Bettòlo, M.A. Ciasca, C. Galeffi, N.G. Bisset e B.A. Krukoff, *Phytochemistry*, 11, 381, 1972.
- (6) F. Delle Monache, E. Corio, C. Rossi Cartoni, A. Carpi, e G.B. Marini Bettòlo, *Lloydia*, 33, 279, 1970.
- (7) C. Galeffi, G.B. Marini Bettòlo e D. Vecchi, *Gazz. Chim. Ital.*, 105, 1207, 1975.
- (8) C. Galeffi, R. La Bua, L. Messana, R.Z. Alcazar, e G.B. Marini Bettòlo, *Gazz. Chim. Ital.*, 108, 97 (1978).
- (9) C. Galeffi, *J. Chromatog.*, 92, 1, 1974.
- (10) G.B. Marini Bettòlo, E. Miranda Delle Monache, S. Erazo Giuffra, e C. Galeffi, *Gazz. Chim. Ital.*, 101, 971, 1971.
- (11) G.B. Marini Bettòlo, S. Erazo Giuffra, C. Galeffi, e E. Miranda Delle Monache, *Gazz. Chim. Ital.*, 103, 591, 1973.
- (12) C. Galeffi, E. Miranda Delle Monache, e G.B. Marini Bettòlo, *Ann. Chim.*, Rome, 63, 849, 1973.
- (13) C. Galeffi, M. Ciasca Rendina, E. Miranda Delle Monache, e G.B. Marini Bettòlo, *Farmaco*, (Pavia) Ed. Sci., 26, 1100, 1971.
- (14) C. Galeffi, A. Lupi e G.B. Marini Bettòlo, *Gazz. Chim. Ital.*, 106, 773, 1976.
- (15) C. Galeffi, P. Scarpetti, e G.B. Marini Bettòlo, *Farmaco*, (Pavia), 32, 665, 1977.
- (16) C. Galeffi, P. Scarpetti, e G.B. Marini Bettòlo, *Farmaco*, (Pavia), 32, 853, 1977.