

Instituto de Farmacología y Terapia Experimental  
Universidad de Catania  
(Prof. G. Sanfilippo)

## Las estructuras pirrómicas en la biología moderna

Gaetano di Maggio

(Recibido para publicar el 16 de noviembre de 1953)

El núcleo pirrómico, como es sabido, es uno de los más interesantes desde el punto de vista fisiológico. Es común a la bioquímica animal y vegetal y bajo este aspecto puede considerarse como un anillo de conjunción en la bioquímica de los dos reinos.

En los trabajos clásicos de Bayer (4) acerca del azul de índigo, que demostraron la presencia en la molécula de esta sustancia, del agrupamiento atómico del pirrol condensado en oposición orto con el benzol, se puso en evidencia que este sistema heterocíclico se origina por fenómenos de la naturaleza viva.

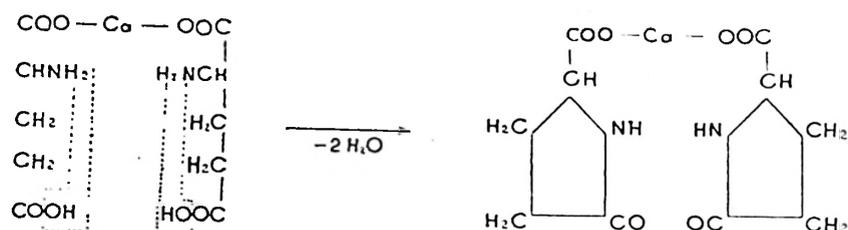
Más tarde Pinner (18) descubrió en la nicotina un anillo tetrahidropirrolidínico; Lieberman Cybulski (15) establecieron que la cusidrina, alcaloide similar a la cocaína, es un derivado del hidropirrol; Willstätter y colaboradores (35) individualizaron el mismo sistema anular de la cocaína y de los alcaloides de la atropa, mientras otros autores llegaban a igual constatación por la igrina de las hojas de la coca y la estaquidrina de los tubérculos de la «*Stanchys tiberifera*» y de las hojas del naranjo.

Importantísimo fué el descubrimiento de Fischer (13) demostrando que el ácido  $\alpha$ -pirrolidin carbónico, prolina y el ácido  $\beta$ -oxipirrolidin- $\alpha$ -carbónico, oxiprolina



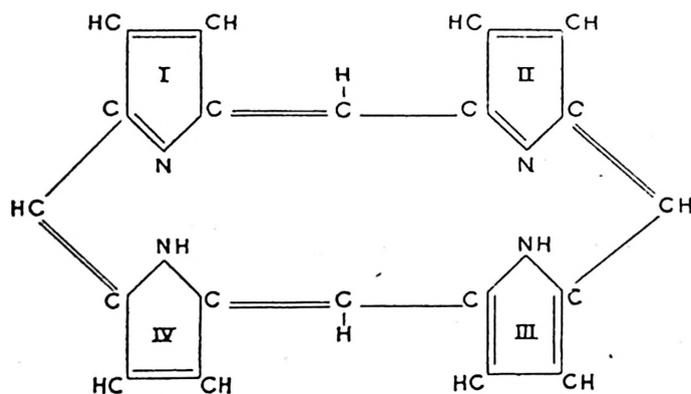
aparecen en las hidrólisis ácida y alcalina de la mayor parte de las sustancias proteicas. Hay también otros cuerpos en relación con el recambio protídico y farmacodinámicamente activos que participan del anillo pirrólico.

«In vivo», podría atribuirse importancia al ácido glutámico en la formación de los núcleos pirrólicos, ya que «in vitro», como han demostrado Adberhalden y Kautsch (1), puede transformarse en ácido pirrolidincarbónico:

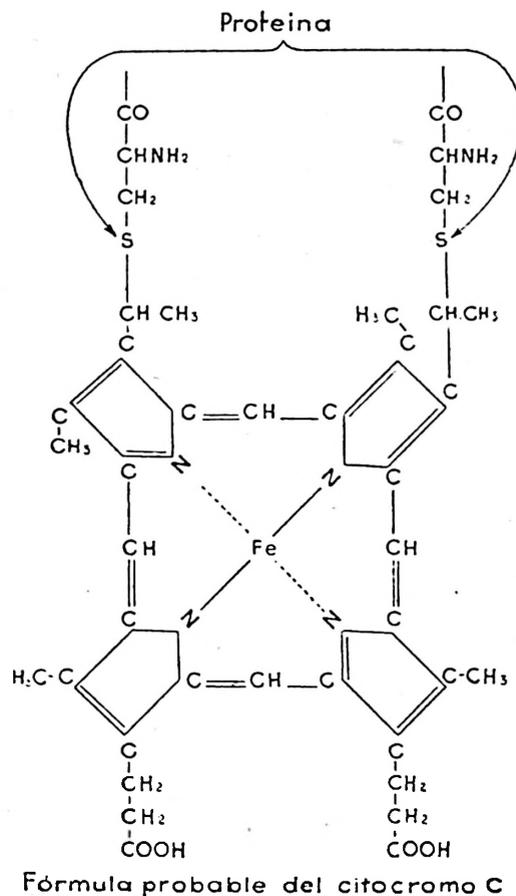


Sörensen (32) obtuvo sustancias de núcleo pirrólico (prolina) evaporando el ácido  $\alpha$ -amino o oxivaleriánico en presencia de ácido clorhídrico.

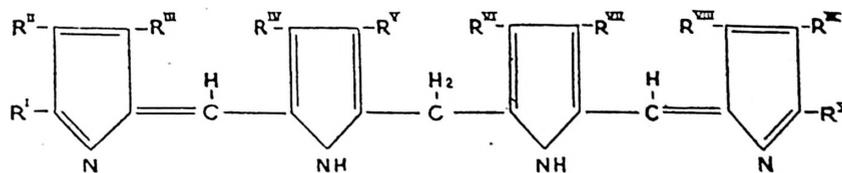
Visco (34) ha comprobado que compuestos pirrólicos pueden también obtenerse de la fusión con sosa de aminoácidos de la serie grasa. Como anillo porfirínico del complejo químico de asociación tetranuclear en forma cíclica,



el pirrol vuelve a encontrarse en el esqueleto de la parte prostética de un grupo de cromoprotidos, a los cuales pertenecen, entre otros, el fermento respiratorio de Warburg, los citocromos, las clorofilas, las catalasas y las peroxidadas.



Los pigmentos biliares son complejos químicos de asociación tetranuclear en forma lineal, originados por la demolición biológica de la sustancia colorante de la sangre



repite la estructura pirrólica.

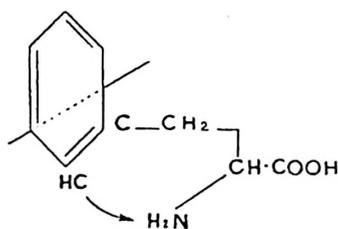
Nencki y Zaleski (17) consiguieron obtener, como producto de reducción de la hemoglobina y de la clorofila, un metilpro-

pirrol, que designaron con el nombre de hemopirrol ( $C_8H_{13}N$ ), importante, ya que establece una aproximación química entre la función clorofílica y hemoglobínica y por las correlaciones que surgen con el origen de muchos pigmentos animales.

Estos desempeñan una función biológica importantísima y son, fisiológica y patológicamente, muy abundante en los dos reinos.

La génesis del pigmento negro animal es interpretada hoy sobre la base de procesos de oxidación y de condensación, que transformarían, por medio de activación enzimática, los melanógenos incoloros en melanina. Las sustancias madres de éstas serían, para unos, la tirosina; según otros, la adrenalina, y para otros más, algunos compuestos pirrólicos.

Según Angeli (3), las melaninas derivan principalmente de la oxidación y condensación de los núcleos pirrólicos que, como es sabido, existen en la molécula protéica o que se pueden formar también de varios complejos moleculares, como la tirosina y otros cuerpos de núcleo benzénico. Según tal hipótesis, se admite, en una primera fase, la ruptura del anillo benzénico, y después, la ciclización entre la cadena lateral y el resto molecular.



Del anillo pirrólico así constituido se originaría la molécula melanínica.

La formación intermedia de los cuerpos indólicos que Raper (23) sustenta, por lo menos para algunas formas de melanogénesis, no concuerda con esta teoría.

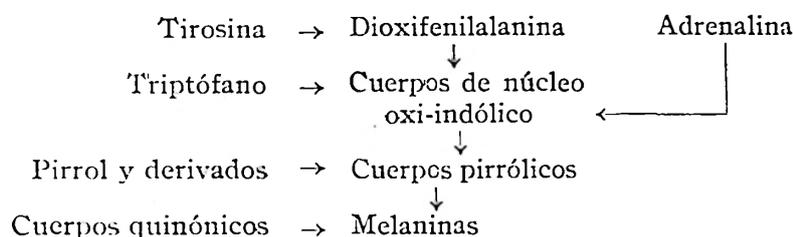
Del oxindol, es decir, por ruptura del anillo benzénico, se podría llegar igualmente a cuerpos pirrólicos carboxilados, que están dotados de propiedades melanógenas. Angeli, Saccardi, Rondoni, Cuattrini y Greco (2) han observado pigmentación cutánea en los conejos grises tratados con sustancias de núcleo pirrólico o núcleo pirrólico condensado (indólico), y, especialmente, con  $\alpha$ -metilindol [(Cuattrini (21))].

No obstante, en los conejos albinos la pigmentación por derivados pirrólicos parece que no consigue manifestarse, tal vez porque en la piel de estos animales faltan las aptitudes enzimá-

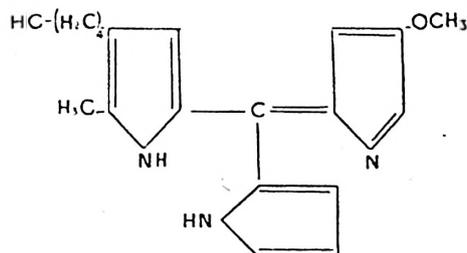
tivas necesarias para efectuar tal proceso bioquímico [Rondoni (27)].

Quilico (22) define el negro de pirrol como una especie de melaninas esquemáticas.

Un sistema más complejo se encontraría en las melaninas naturales, en las cuales, además del heterociclo pirrólico, figuran otros anillos, y, según Fürth (14), también algunos no nitrogenados (polifenoles). Según Quilico, por lo tanto, se tendría el siguiente esquema :



Entre los otros pigmentos la prodigiosina, I metil-pentil, II oximetil-tripirrilmeteno,



substancia de color rojo del *B. prodigiosum*, está también constituida por el heterosistema pirrólico, que está todavía presente bajo la forma de estructuras complejas, como aquellas de la clorofila, de las porfirinas hemoglobínicas, y en productos de diferente procedencia [Treibis (32)]. Es interesante el hecho que en la molécula de factores con actividad fitohormonal y de sustancias con acción antibiótica, se haya podido encontrar el núcleo de este base pentacíclica nitrogenada.

De la biología de los compuestos pirrólicos tenemos que hacer notar particularmente un nuevo aspecto por el cual estas sustancias metiladas podrían intervenir en los mecanismos de transmetilación. Según Polonowski y Gaydos (19), de hecho, los compuestos metilados de interés biológico pueden clasificarse así :

1.º Compuestos con =N...CH<sub>3</sub> lábil, como la colina, las betéinas, dadores de metilo por excelencia, y con =N...CH<sub>3</sub> estable, como la creatina.

2.º Compuestos con —CH<sub>3</sub> unidos a un C cíclico, como el escatol.

3.º Compuestos con —CH<sub>3</sub> terminales de la cadena de un aminoácido (alanina, leucina).

4.º Compuestos con S...CH<sub>3</sub> tipo metionina, lábil e hidrolizable.

5.º Compuestos con —CH<sub>3</sub> unidos al N de aminoácidos (sarcosina, N-metileucina y N-metilmetionina).

También los metilpirroles, por lo tanto, podrían interesar los fenómenos de metilación biológica.

Deya, Polonovski y Gaidos (20) se han preguntado si no se volverían a encontrar de alguna manera relaciones entre la riqueza en grupos metílicos de la porfirina del pigmento de la sangre y la acción de la metionina sobre la eritropoyesis.

No siempre, empero, un compuesto metilado puede comportarse como dador de metilo (transmetilante), ya que es posible que el metilo sea separado de la molécula y sucesivamente destruido (desmetilado). El metilo de la sarcosina, de hecho, sufre preferentemente este segundo destino [Du Vigneaud y colaboradores (12)].

Por otra parte, el proceso de transmetilación puede ser influido por muchos factores, sean de orden biológico (especie animal, dieta alimenticia, actividad enzimática, productos normales de la degradación proteica, productos anormales del metabolismo de aminoácidos), sean de orden químico-físico [especificación estructural de la molécula (21)], y a todo este complejo debe referirse verosímelmente el diferente grado, o sin más, la falta de actividad biológica de un compuesto transmetilable.

Sanfilippo (28-29) se ha ocupado extensamente de la influencia que el organismo puede ejercer en los procesos de metilación, estudiando derivados morfínicos que contienen en la molécula un radical metílico bajo forma de éter óxidofenólico (codeína).

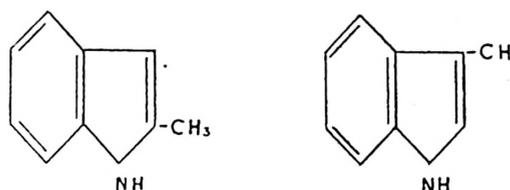
Este autor ha podido establecer, basándose en investigaciones experimentales, que la acción sedante, analgésica, hipnótica y la que sigue cuando la codeína se toma en pequeñas dosis, pueden atribuirse a la pequeña cantidad de morfina que se forma por efecto de la metilación que, en límites estrechos, sufre en el organismo.

Estudiando después la acción de la metionina sobre las síntesis fisiológicas y protectoras hepáticas, ha comprobado que ni la función glicogenética (30), ni la sulfoconjugación (31), son apreciablemente influidas.

Los compuestos pirrólicos han tenido asimismo aplicación en

técnicas histológicas. Rastelli y Mascherpa (24 y 25) han dado a conocer un nuevo método de coloración del tejido reticular mediante estas substancias.

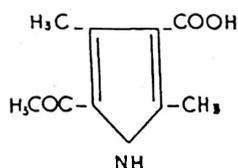
Di Maggio (5) ha puesto en evidencia que también los alquil-derivados del benzopirrol



son capaces de dar color de manera selectiva a este tejido, diferenciándolo del colágeno. Conforme a estos hechos, ha elaborado un nuevo método de coloración del tejido reticular por medio de los metilindoles (6).

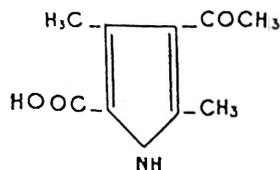
Basándonos en algunas consideraciones sobre las relaciones entre constitución química y acción fisiológica (8), hemos creído interesante realizar trabajos con el objeto de investigar la actividad biológica y farmacológica de algunos derivados pirrólicos.

El primer grupo de resultados obtenidos ha demostrado que el ácido L- $\beta'$ -dimetil- $\beta$ -pirrolcarbónico



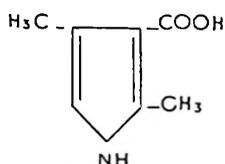
determina acción convulsivante, provoca aumento de la presión arterial y disminuye la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios. Esta substancia es mucho menos tóxica que el pirrol (9).

El ácido L- $\beta'$ -dimetil-L<sub>3</sub>-acetil- $\beta$ -pirrolcarbónico,



se muestra todavía menos tóxico que el ácido L- —  $\beta'$  - dimetil- $\beta$  - pirrolcarbónico, no poseyendo mayor propiedad convulsivante, pero produce, por el contrario, una neta acción deprimente y narcótica. Es de considerar el hecho que el acetilderivado pirrólico en dosis lejanas a las de aquellos tóxicos, es capaz de provocar aumento de la presión arterial y de excitar al mismo tiempo la función respiratoria (10).

Inyectando después el isómero de este compuesto, es decir, el ácido L- —  $\beta'$  — dimetil -  $\beta$  - acetil-L' — pirrolcarbónico



se observa una acción farmacológica igual a la registrada con el precedente acetil-derivado. Se deduce, por lo tanto, que la introducción de un resto acetílico rebaja la acción tóxica de la molécula, mientras la diferente posición estérica de los radicales no tiene influencia, en esta serie de compuestos pirrólicos, sobre la actividad farmacológica de la sustancia (11).

Finalmente, es de notar que la vasta difusión en la naturaleza, tanto del núcleo pirrólico como de sus derivados, ha hecho pensar recientemente en la posibilidad de una estructura pirrólica del organizador biológico. Needham (16), Di Maggio (7).

Por todo lo dicho, se pone de manifiesto la gran importancia que tienen en fisiología animal y vegetal las sustancias de núcleo pirrólico, y la acción fundamental que ejercen, en el desenvolvimiento de los mecanismos vitales, presentándose bajo aspectos interesantísimos en la moderna biología.

### Resumen

Se exponen los resultados de investigaciones personales sobre algunos aspectos de la farmacología y de la biología de diversos compuestos pirrólicos.

Se subraya la importancia fisiológica que tienen las sustancias de núcleo pirrólico en el reino animal y vegetal, y la acción que, bajo aspectos interesantísimos de la biología moderna, presentan en el desenvolvimiento de los mecanismos vitales.

### Summary

Results of personal researches about some points of pharmacology and biology of several pyrrol compounds are reported.

Besides the remarkable importance the pyrrol nucleus substances exert in animal and vegetable physiology, the fundamental action they show in the course of vital mechanisms and the interesting aspects through which said substances appear in modern biology, are pointed out.

### Bibliografía

1. ABDERHALDEN y KAUSCH. *H. S. Zeitschr. f. phys. Chem.*, **64**, 1940.
2. ANGELI, SACCARDI, ROGDONI, QUATRINI y GRECO. Cit. por ROGDONI: *Biochimica*, U. T. E. T., Turín, pág. 400, 1942.
3. ANGELI. Cit. por RONDONI: Id., pág. 399, 1942.
4. BAYER. Cit. por FISCHER: *H. u. Horth H. Die Chem. d. Pyrrols. I. Bd. Akad. Verlag, Leipzig*, 1934.
5. DI MAGGIO, G.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **23**, 12, 1947.
6. DI MAGGIO, G.: *Acta Anat.*, **7**: 1, 1949.
7. DI MAGGIO, G.: *Riv. Clin. Ter. e. Sc. Affl.*, **2**: 78, 1949.
8. DI MAGGIO, G. (en prensa).
9. DI MAGGIO, G. y NICOLINO, C. (en prensa).
10. DI MAGGIO, G. y NICOLINO, C. (en prensa).
11. DI MAGGIO, G. y NICOLINO, C. (en prensa).
12. DU VIGNEAUD y colaboradores: *J. Biol. Chem.*, **166**: 47, 1946.
13. FISCHER, E. Cit. por FISCHER: *H. u. Horth H. Die Chem. d. Pyrrols. I. Bd. Akad. Verlag, Leipzig*, 1934.
14. FÜRTH: *Wiener Klin. Woch.*, n.º 20, 1935.
15. LIEBERMANN y CYBULSKI. Cit. por FISCHER: *H. u. Horth H. Die Chem. d. Pyrrols. I. Bd. Akad. Verlag, Leipzig*, 1934.
16. NEEDHAM, J.: *Ordine e vita*, Einandi, Turín, 1946.
17. NENCKI y ZALESKI. Cit. por PIGHINI: *Arch. Fisiol.*, **3**: 142, 1906.
18. PINNER. Cit. por FISCHER: *H. u. Horth H. Die Chem. d. Pyrrols. I. Bd. Akad. Verlag, Leipzig*, 1934.
19. POLONOVSKI, M. y GAYDOS, A.: *Exp. ann. Biochem. Med.* Masson, París, pág. 109, 1948.
20. POLONOVSKI, M. y GAIDOS, A.: *Ibidem*.
21. QUATRINI. Cit. por RONDONI: *Biochimica*. U. T. E. T., Turín, página 399, 1942.
22. QUILICO. Cit. por RONDONI: *Ibidem*, pág. 402.
23. RAPER. Cit. por RONDONI: *Ibidem*, 399.
24. RASTELLI, G. y MASCHERPA, P.: *Anat. Anz.*, : 188, 1928.
25. RASTELLI, G. y MASCHERPA, P.: *Anat. Anz.*, **65**: 76, 1928.
26. Ref. *Rivista Terap. Practica*. **172**: 74, 1949.
27. RONDONI, P.: *Biochimica*, U. T. E. T., Turín, pág. 401, 1942.
28. SANFILIPPO, G.: *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, **24**, 1948.

29. SANFILIPPO, G. : *Arch. Sc. Farm.*, **1** : 4, 1948.
30. SANFILIPPO, G. : *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* (en prensa).
31. SANFILIPPO, G. : *Ibidem* (en prensa).
32. SÖRENSEN, H. S. : *Zeitschr. f. phys. Chem.*, 64, 1940.
33. TREIBIS, A. Cit. por FISCHER : *H. u. Hort. H.*, loc. cit.
34. VISCO : *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, **5** : 2, 1930.
35. WILLSTATTER. Cit. por FISCHER : *H. u. Hort. H.*, *Die Che. d. Pyrrols.*  
*I. Bd. Akad. Verlag, Leipzig, 1934.*