

HET GEHALTE AAN MYDRIATISCHE ALKALOÏDEN VAN SCOPOLIA LURIDA

door

J. W. DE BRUYN *)

The mydriatic alkaloid content of *Scopolia lurida*

From the literature it is known that *Scopolia*-species can attain a high alkaloid content, both in the roots and in the aerial parts.

A preliminary experiment with *Scopolia lurida*, carried out in the experimental garden of the Institute of Horticultural Plant Breeding at Wageningen, showed this plant to be hardy.

The aerial part of the air-dry material contained about 0,32% of alkaloids, mainly hyoscyamine. When using a titrimetric method the alkaloid percentage

*) Instituut voor de Veredeling van Tuinbouwgewassen te Wageningen.

in the roots, calculated as hyoscyamine, was about 1,9%. The mydriatic alkaloid content, however, is not more than about 0,5 %, mainly hyoscyamine. In addition the roots contain much cuscohygrine. An analysis has shown that the real total alkaloid content is not 1,9% but about 1,05%.

Experiments are being planned to determine the content and composition of the alkaloids in different stages of development.

Inleiding

Tot de *Solanaceae*, die mydriatische alkaloiden bevatten, behoren enkele *Scopolia*-soorten, die volgens de literatuur zeer waardevol zijn vanwege hun hoge gehalte aan deze verbindingen.

Bij proeven in Leningrad vond Kreier (3) in de gedroogde wortels van *Anisodus luridus* (de juiste naam is *Scopolia lurida* Dun.) 1,9-2,8 % alkaloiden, waarvan ± 18 % uit scopolamine bestond. De methoden van onderzoek worden in het artikel van Kreier niet genoemd. Voor Rabinovich en Konovalova (4) was dit aanleiding een monster van het materiaal te vragen en dit opnieuw te onderzoeken. Zij konden uit de wortels 1 % hyoscyamine isoleren en verkregen daarnaast 0,7 % van een vloeibare base, die geen mydriatische werking bezat en in het algemeen farmacologisch zeer weinig actief was. Deze base kon worden geïdentificeerd als cuscohygrine. Scopolamine werd niet gevonden. Het cuscohydrine, dat als bij-alkaloiden in Coca-bladen reeds lang bekend is, werd door Reinouts van Haga (5) geïsoleerd uit Belladonna-wortels en in de wortels van verscheidene andere *Solanaceae*, waaronder *Scopolia lurida*, aangetoond (6). Het vermoeden van deze auteur, dat het hier dezelfde stof betrof als het door King en Ware (2) uit Belladonnawortels geïsoleerde „bellaradine” werd bevestigd door het onderzoek van Steinegger en Phokas (11).

Bij proeven met *S. tangutica* in Leningrad vond Seménova (9) in de gedroogde wortels bij het begin van de bloei 2,6% alkaloiden. In de bovengrondse delen bleek het gehalte sterk afhankelijk te zijn van het ontwikkelingsstadium. Bij het begin van de bloei bedroeg het 2,92 %, aan het eind van de bloei 1,5 % en nadat het zaad was gevormd slechts 0,5 %. In het alkaloidenmengsel werd hyoscyamine, atropine en scopolamine aangetoond. In de wortels van *Scopolia stramonifolia*, soms ook *Anisodus luridus* genoemd (is dus *Scopolia lurida*), vond Seménova 2,5-3% alkaloiden, voornamelijk hyoscyamine. Over het voorkomen van cuscohygrine wordt niets vermeld. Volgens dezelfde auteur (8) is het scopolaminegehalte van *S. tangutica* aanzienlijk hoger dan van *S. carniolica*. Een andere soort, *S. sinensis*, die eveneens onderzocht werd, bleek onbelangrijke hoeveelheden mydriatische alkaloiden te bevatten.

Op de proeftuin van het I.V.T. te Wageningen werd een teeltproef met *S. lurida* genomen. Het door titratie bepaalde alkaloidengehalte van de wortels was hoog. Een oriënterend onderzoek naar de samenstelling van het alkaloidenmengsel was dus noodzakelijk om een indruk te krijgen van de waarde van in Nederland geteelde *S. lurida*. Hierbij werd gebruik gemaakt van een meer moderne methodiek — de papierchromatografie — om de aldus verkregen uitkomsten te kunnen toetsen aan de nogal tegenstrijdige literatuurgegevens.

Bij een hoog gehalte aan mydriatische alkaloiden zou *S. lurida* wellicht in aanmerking kunnen komen om de in ons land geteelde *Solanaceae* (*Atropa*, *Datura*) ten dele te vervangen. Uit bovengenoemde teeltproef is reeds gebleken dat deze plant winterhard is.

Chemisch onderzoek

1. Bovengronds gedeelte.

Een drietal 2-jarige planten werd tijdens de bloei geoogst. Het alkaloidengehalte in het luchtdroge materiaal, door titratie bepaald en berekend als hyoscyamine, was als volgt:

Plant A, blad + stengeltoppen	: 0,32 %
stengels	: 0,27 %
Plant B, blad + stengeltoppen	: 0,31 %
stengels	: 0,32 %
Plant C, herba	: 0,35 %

Bij chromatografisch onderzoek volgens de onder 2 beschreven methoden blijkt dat hyoscyamine het hoofdbestanddeel is; hiernaast is slechts weinig scopolamine aanwezig.

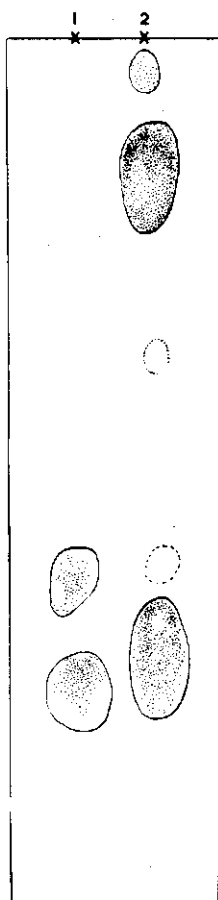
2. Wortels.

In tegenstelling tot het bovengrondse gedeelte werd in de wortels (in de herfst geoogst van 2-jarige planten) een hoog alkaloidengehalte gevonden. Het luchtdroge materiaal werd geanalyseerd volgens de methode, die de Zwitserse Pharmacopee V voorschrijft bij *Radix Belladonnae*. Het gehalte in een tweetal monsters, berekend als hyoscyamine, bedroeg: I. 1,98—1,98 % II. 1,81—1,78 %

Bij chromatografie volgens Schute (10) werden twee vlekken gevonden, één met dezelfde R_F -waarde als hyoscyamine (0,72) en één met R_F 0,90 (papiersoort: Schut TVN). De laatstgenoemde vlek was het grootst en de R_F iets groter dan die van scopolamine, zodat verondersteld werd dat deze vlek uit meer dan één component bestond.

Dat dit inderdaad het geval is, bleek bij chromatografie met *n*-butanol-ijsazijn 10:1, verzadigd met water. Met dit solvens, dat Romeike (7) met succes toepaste bij circulaire chromatografie van de *Solanaceeën*-alkaloiden, werd afdalend gechromatografeerd op papier Schleicher & Schüll 2034b. Na behandeling met verdund Dragendorff-reagens werden nu vijf vlekken verkregen (zie fig.). Bij deze methode heeft scopolamine een lagere R_F dan hyoscyamine (scopolamine gem. 0,62, hyoscyamine gem. 0,74). Het blijkt nu, dat de hoeveelheid scopolamine gering is. De hyoscyaminevlek is tamelijk groot en bij R_F 0,15 zien we een even grote en minstens even intensief gekleurde vlek. Dit moet dus het bestanddeel zijn, dat op het chromatogram volgens Schute samenviel met scopolamine. Tenslotte zijn er nog twee kleine vlekjes met R_F 0,04 en 0,37, welke niet nader onderzocht werden.

Het alkaloid met R_F 0,15 kon op de volgende wijze worden geïdentificeerd als cuscohygrine:



1 = Scopolamine
+ hyoscyamine
2 = Scopolia-
wortelalkaloïden

1. Bij chromatografie de twee genoemde methoden heeft authentiek cuscohygrine* dezelfde R_F -waarden.
2. Na isolatie van de stof uit een groot chromatogram werd een picraat en een pikrolonaat gemaakt. Na herkristallisatie waren de smeltpunten hiervan resp. 215°C en $218^\circ\text{--}218,5^\circ \text{C}$ (beide onder ontleding), wat overeenkomt met de gegevens van Reinouts van Haga (5).

De hoeveelheden hyoscyamine en scopolamine werden semi-kwantitief bepaald door vergelijking van de vlekken op het chromatogram met een serie standaarden. Op deze wijze werd een hyoscyamine-gehalte gevonden van $\pm 0,50\%$ en een scopolamine-gehalte van $\pm 0,04\%$. Nadat gebleken was dat het cuscohygrine (geïsoleerd uit het chromatogram) geen reactie van Vitali gaf, evenmin als het alkaloïde met R_F 0,04, werden ook bepalingen gedaan volgens de methode van Colby en Beal (1), die op deze reactie berust. Het resultaat bij de twee onderzochte monsters was I 0,47%, II 0,54%.

Aan de hand van de nu bekende getallen kon het cuscohygrine-gehalte bij benadering worden berekend. Het verschil tussen het totaalgehalte volgens de titratie en het gehalte volgens Colby en Beal levert de waarde die niet als hyoscyamine (mol. gew. 289) maar als cuscohygrine (mol. gew. 224; 2-waardig) moet worden berekend.

Volgens deze berekening bevat I 0,58% en II 0,49% cuscohygrine. De werkelijke gehalten zullen iets lager liggen, omdat de bijalkaloïden met R_F 0,04 en 0,37 bij de berekening moesten worden verwaarloosd.

Het totale alkaloïdengehalte bedraagt dus $\pm 1,05\%$ (I. $0,47 + 0,58 = 1,05\%$; II. $0,54 + 0,49 = 1,03\%$).

Conclusie

Bij de beoordeling van het alkaloïdengehalte van *Scopolia*-wortels kan niet volstaan worden met een titrimetrische bepalingsmethode. Chromatografisch onderzoek en/of afzonderlijke bepaling van de mydriatische alkaloïden is noodzakelijk.

Het gehalte aan mydriatische alkaloïden van de onderzochte blad-

*) Gaarne betuig ik mijn dank aan dr. P. Reinouts van Haga voor het ter beschikking stellen hiervan.

en wortelmonsters ligt ongeveer op hetzelfde niveau als bij *Atropa belladonna*.

Uitvoeriger proeven zijn in voorbereiding, waarbij vooral aandacht geschonken zal worden aan het gehalte en de samenstelling van de alkaloiden bij verschillende ontwikkelingsstadia.

Literatuur:

1. Colby, A. B. en Beal, J. L., *J. Am. Pharm. Ass.* 41, 351 (1952).
2. King, H. en Ware, L. L., *J. Chem. Soc.* 331 (1941).
3. Kreier, *Farmatsiya* no. 10, 21 (1939).
4. Rabinovich, M. S. en Konovalova, R. A., *J. Gen. Chem. (USSR)* 16, 2121 (1946).
5. Reinouts van Haga, P., Diss. Delft, 1956.
6. Reinouts van Haga, P., *Nature* 174, 833 (1954).
7. Romeike, A., *Pharmazie*, 7, 496 (1952).
8. Semenova, M. N., *Bot. Zurnal* 39, 443 (1954).
9. Semenova, M. N., *Doklady Akad. Nauk. S.S.R.R.* 96, 825 (1954).
10. Schute, J. B., *Pharm. Weekblad* 86, 201 (1951).
11. Steinegger, E. en Phokas, G., *Pharm. Acta Helv.* 30, 441 (1955).