

ONDERZOEKINGEN AANGAANDE DE GENESIS DER ALCALOÏDEN,

DOOR

R. S. TJADEN MODDERMAN.

Eenige jaren geleden heb ik in een opstel over de door PICTET en RORSCHY ontdekte alcaloïden, die het nicotine in de tabaksbladen vergezellen¹⁾, eenige argumenten aangevoerd voor mijne gissing, dat de alcaloïden in de planten zouden ontstaan door de ontleding van eerst gevormde eiwitstoffen.

Het is nu gebleken²⁾, dat de genoemde AMÉ PICTET, die op dit gebied reeds belangrijke onderzoekingen heeft verricht, deze meening deelt, zij 't ook aanvankelijk met dit verschil, dat hij de alcaloïden voor ontledingsproducten hield van zeer samengestelde stikstofverbindingen in 't algemeen en, behalve aan eiwitstoffen, ook dacht aan de nucleïnen en het bladgroen. Doch bovendien heeft hij de hypothese verder uitgewerkt en wel in dier voege dat zij proefondervindelijk kon worden getoetst. Hij veronderstelt namelijk, dat bij den afbraak allereerst betrekkelijk eenvoudig saamgestelde basische producten zouden ontstaan, waaruit dan later, door condensatie met andere verbindingen, in de planten de eigenlijke alcaloïden geboren worden.

Dit zou analoog zijn aan 't geen in het dierlijk organisme geschiedt, waarin b.v. afvalproducten, z.a. phenolen, skatol, glyocol, cholalzuur, niet als zoodanig door de nieren worden afgescheiden of in de lever afgezet, doch eerst met andere verbindingen — zwavelzuur, benzoëzuur, glucuronzuur — condensatieproducten vormen. Zulk een lichaam

1) „Onze Eeuw”, 2de jaarg., 1902, bladz. 542.

2) *Ber. d. D. Chem. Ges.*, XL, (1907) S. 3771.

is b.v. het hippuurzuur, dat onder afscheiding van water uit glyocol en benzoëzuur ontstaat.

Is nu deze veronderstelling juist, dan schijnt het niet onmogelijk in de planten die eerstgevormde eenvoudige ontledingsproducten, om zoo te zeggen *proto-alkaloïden*, aan te toonen, in weerwil dat ze slechts een voorbijgaand bestaan hebben. Evenzoo als men in het dierlijk lichaam b.v. glyocol kan aantoonen vóór zijn overgang in glyochoolzuur en hippuurzuur. De veronderstelling lag verder voor de hand, dat die eenvoudig saamgestelde bases (ammoniakken) vluchtig zouden zijn.

In gemeenschap met G. COURT, heeft PICTET nu achtereenvolgens eenige plantedeelen onderzocht, die ten deele wel, ten deele niet als alcaloïde-houdend bekend zijn, met name tabak (bladen), zwarte peper (vruchten), gecultiveerde wortelen (bladen en zaad), peterselie en coca-bladen.

Hoewel de proeven slechts op kleine schaal genomen zijn, hebben ze toch alle een positieve uitkomst gegeven: uit alle onderzochte planten zijn vluchtige bases verkregen.

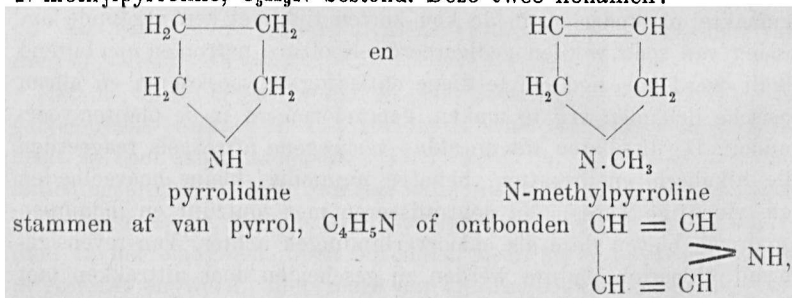
De wijze van onderzoek bestond hierin, dat de gedroogde en fijn gemaakte plantedeelen in de kou korten tijd met een verdunde oplossing van soda werden gedigereerd. Koolzure natron en *niet* bijtend alkali werd gebezigd om te diepe ontleding te voorkomen en alleen basische lichamen vrij te maken, gepraeformeerd in de planten voorhanden. De distillaten uit de aldus verkregene aftreksels reageerden alle alkalisch en bevatten, behalve ammonia, kleine hoeveelheden van vluchtige bases. Na neutraliseeren met zoutzuur en indampen tot droog, bleven deze als chloorverbindingen achter. Van tevens gevormd chloorammonium werden zij gescheiden door uittrekken met absoluten alcohol, waarin dit, naar men weet, onoplosbaar is.

Een uitzondering op de geschetste werkwijze is gemaakt voor de tabak, waarvoor uitgegaan is van de geconcentreerde loog, in de tabaksfabriek te Vevey verkregen door uittrekken met lauw water van Kentucky-bladen en indampen in 't luchtledig. Door distillatie dezer loogen met bijtenden natron zijn daaruit alle daarin vervatte alcaloïden afgescheiden en dit *ruw-nicotine* door fractioneering in minder of meer vluchtige bases gescheiden. Van de 1230 gram ruw-nicotine — vooraf over vaste bijtende potasch zorgvuldig gedroogd — begon het koken bij 80° C. en tot aan 120° ging een kleine hoeveelheid over van een kleurlooze, zeer vluchtige vloeistof. Het koken houdt dan op, om eerst bij 240° weer te beginnen, als wanneer

het nicotine begint over te gaan, voor en na vergezeld van zijn in 1901 door PICTET en ROTSCHY ontdekte begeleiders ¹⁾.

Wat tusschen 80° en 120° overgegaan was, circa 4 gram, werd nogmaals over bijtende kali gedroogd en gefractioneerd. Alleen het eerst overgedistilleerde, tusschen 80°—90°, twee gram ongeveer, is nauwkeuriger onderzocht. Het was een licht beweeglijk, kleurloos vocht, waarvan de sterke reuk aan piperidine en tevens aan de aminen der vetreeks deed denken. Het was mengbaar met water, alcohol en aether in alle verhoudingen. De oplossing in water reageerde sterk alkalisch en was optisch inactief. De elementair-analyse der fractie gaf voor koolstof en waterstof getallen, die op een mengsel van C₄H₉N en C₅H₉N pasten. In het resteerende der fractie gaven zoutzuur en goudchloriede een volumineuzen neerslag, onder het mikroskoop tweederlei kristallen te zien gevend. Het gelukte door herhaald omkristalliseeren uit lauw, met zoutzuur aangezuurd water deze te scheiden in twee gouddubbelzouten en daaruit nog eenige andere zouten te bereiden.

Hierdoor werd de zekerheid verkregen, dat werkelijk het tusschen 80° en 120° overgegaan distillaat uit pyrrolidine, C₄H₉N en uit N-methylpyrroline, C₅H₉N bestond. Deze twee lichamen:



dat in de steenkolenteer en de beenderolie voorkomt.

De walgelijke ammoniakale reuk van nicotine is aan verontreiniging met deze vluchtige bases toe te schrijven; wordt het door rectificatie daarvan bevrijd, dan is het bij gewone temperatuur nagenoeg reukeloos.

Om zeker te zijn, dat genoemde lichamen werkelijk in tabak voorkomen en niet door ontleding van nicotine gedurende de bewerking ontstaan zijn, is een controle-proef genomen. Honderd gram nicotine werd aan den omgekeerden koeler zeven uur lang gekookt met

1) Zie daarover: „Onze Eeuw”, t.a.p. en „Alb. d. Nat.” jaarg. 1901, Bijblad, bladz. 53.

natronloog van 20 pct. Toen daarna afgedistilleerd werd, ging beneden 240° geen enkele druppel over en wat daarna overging bleek onveranderde nicotine te zijn. Het is dus niet aan te nemen, dat gedurende de boven geschetste bewerking door den invloed van koolzuren natron, en nog minder bij 't aftrekken der tabaksbladen met lauw water, de vluchtige bases uit nicotine ontstaan konden zijn.

Uit het medegedeelde volgt, dat tabak in de bladen, behalve *nicotine*, diens isomeer *nicotimine* en de waterstofarmere alcaloïden *nicotëine* en *nicotelline*, nog twee zeer vluchtige bases bevat, *pyrrolidine* en *N-methylpyrroline*. Naar schatting maakt de gevondene hoeveelheid dezer twee ongeveer 0.3 pct. van die der gezamenlijke alcaloïden uit.

In de vruchten van *piper nigrum* L. en andere soorten van peper komt een niet-vluchtig, zuurstofhoudend alcaloïde voor: piperine, isomeer met morphine, waarvan wel de voornaamste eigenschap is, dat het door verhitting met alkali onder wateropname zich splitst in een zuur (piperinezuur) en een zuurstof-vrije base: piperidine.

Voor zoover men tot nu toe met zekerheid wist, is dit piperine het eenige alcaloïde in peper. Evenwel meende de Engelsche scheikundige JOHNSTONE (1889) daarin in geringe hoeveelheid nog een tweede alcaloïde gevonden te hebben, vluchtig in een stroom waterdamp. Op grond van eene platina-bepaling verklaarde hij het voor identisch met het bovengenoemde ontledingsproduct piperidine. Doch in 1904 deelde KAYSER mede, dat hij het onderzoek van JOHNSTONE met negatieven uitslag herhaald had. Wel verkreeg hij door distillatie van gemalen peper met water en magnesia een alkalisch reageerend distillaat, maar dit bevatte alleen wat ammonia.

PICTET en COURT, die zwarte peper uit Singapore onderzochten, vonden de uitkomst van JOHNSTONE in zoover bevestigd, dat ook zij een kleine hoeveelheid (0.01 pct.) van een vluchtige base verkregen. Doch, hoewel in samenstelling van piperidine niet veel verschillend, was zij daarmee toch niet identisch.

Door distillatie van 3 kilo peper met een oplossing van koolzuren natron en behandeling van het distillaat op de boven vermelde wijze, verkregen zij een organische base, die, gebonden aan zoutzuur, 0.3 gram woog. Met bijtenden natron bevochtigd, ontwikkelde dit zeer hygroscopisch zout een scherp, doordringenden reuk, van dien van piperidine verschillend.

Ik onthoud mij van de uitvoerige beschrijving hoe zij dit zout,

door binding aan goudchloriede, enz. nader onderzochten, zoo goed de geringe beschikbare hoeveelheid dit toeliet. Stellig bleek, dat de base geen piperidine was, maar een pyrrol-derivaat en wel waarschijnlijk van de formule C_5H_9N . Evenwel houden zij het niet voor het in tabak gevonden N-methylpyrroline, maar eerder voor een der isomeeren daarvan, waarin de methylgroep aan koolstofgebonden is. Hernieuwd onderzoek op grooter schaal zal dit nader moeten ophelderen.

Door een contrôle-proef, waarvoor 15 gram piperine met 50 gram koolzuren natron in een halven liter water negen uur lang gekookt werd en daarna afgedistilleerd, bleek dat in de peper de vluchtige base reeds gepraeformeerd voorkwam en niet door ontleding van piperine kon ontstaan zijn.

Van verbouwde wortelen werd 43 kilo bladeren op de bekende wijze met koolzuren natron en waterdamp gedistilleerd. Uit het verkregen organisch chloorhydraat, ten bedrage van eenige grammen, deed bijtende potasch een olieachtig vocht vrij komen, dat in aether oploste. Na drogen over vaste kali werd afgedistilleerd en bleef 1 gram van een vloeibare base achter. Daar de overgegane aether alkalisch reageerde, werd die met zoutzuur geschud en dit laatste ingedampt. Wat achterbleef stond aan absoluten alcohol 2 gram van een organische chloorwaterstofverbinding af.

Er waren dus uit het loof twee bases verkregen, beide in geringe hoeveelheden, doch verschillend in vluchtigheid.

Door bereiding van de dubbelzouten met goud- en met platinachloriede, de elementair-analyse van het eerste en de eigenschappen van beide, werd de zekerheid verkregen, dat de vluchtigste base *pyrrolidine*, C_4H_9N , was. De base bezat o.a., evenals die uit tabak verkregen, de eigenschap om een met zoutzuur gedrenkte spaan van vurenhout rood te kleuren. De smeltpunten van de dubbelzouten met goud en platina (resp. 203° en 193°) waren weliswaar iets lager dan die uit tabak (resp. 206° en 199°) doch is dit uit een iets geringeren staat van zuiverheid verklaarbaar.

Wat de minder vluchtige base betreft, die tusschen 240° en 250° overdistilleerde, deze is een kleurlooze, olieachtige, sterk alkalisch reageerende vloeistof, mengbaar met water, alcoholen aether. De elementair-analyse gaf cijfers, die nauwkeurig op de formule $C_{11}H_{18}N$ pasten. De oplossingen in aether en in zoutzuur draaien het polarisatievlak rechts. Met zinkstof verhit, geeft het chloorwaterstofzout *niet* de bovengenoemde pyrrol-reactie en schijnt dit alkalöide,

dat P. en C. *daucine* noemen (naar den latijnschen naam der plant: *Daucus carota* L.) de pyrrolkern dus niet te bevatten. Hierdoor en door de zeer verschillende oplosbaarheid zijner zouten, verschilt het van nicotine, waarmee het overigens in kookpunt, alkalische reactie en eenigszins ook in samenstelling overeenkomst heeft. P. en C. noemen ook den reuk analoog; maar daar nicotine dien gewoonlijk aan aanhangend pyrrolidine te danken heeft en dat ook wel met *daucine* 't geval kan zijn, aangezien dit ook in wortelloof voorkomt, schijnt mij dit onzeker.

Ook uit $\frac{1}{2}$ kilo wortelzaad werd op gelijke wijze een kleine hoeveelheid van een organische base verkregen. De chloorwaterstofverbinding hiervan gaf met zinkstof verhit wél de pyrrol-reactie, maar het met goudchloriede onoplosbare dubbelzout smolt reeds bij 172—175°. Deze base uit het wortelzaad verschilt dus van de twee alcaloïden in de bladen. De beschikbare hoeveelheid was te gering voor een analyse.

Uit 3 kilo gedroogde bladen van peterselie werd op de meermalen vermelde wijze een onduidelijk kristallijn, bruin gekleurd chloorhydraat gewonnen. Na zuivering gaf het bijna kleurloos hygroscoopisch zout, met zinkstof verhit, de pyrrol-reactie en met alkali den reuk naar aminen der vetreeks. De waterige oplossing werd door goud- en platinachloriede niet neergeslagen, wel gaf pikrolonzuur¹⁾ een geel kristallijn neerslag, dat bij 210° smolt.

Eindelijk zijn nog op gelijke wijze coca-bladeren onderzocht. Een en een halve kilo daarvan, droog gewogen, gaf eenige centigrammen van een chloorhydraat, dat met zinkstof verhit een spaan van vuren-hout intensief rood kleurde en een scherp reuk naar pyrroline gaf, na bijvoeging van een alkali. Platina- en goudchloriede gaven in de geconcentreerde oplossing geen neerslagen. Evenmin pikrinezuur, doch wel pikrolonzuur (gele vlokken).

Deze base kan niet het hydrine zijn, dat LIEBERMANN in sommige coca-soorten vond, (in de bladen van *Erythroxyton Coca* Lam. zijn bovendien nog eenige niet-vluchtige alcaloïden, waarvan het in de

1) Dit zuur, een nitroderivaat van phenylmethylpyrazolon, geeft met vele organische bases moeilijk oplosbare kristallijne neerslagen, analoog aan pikrinezuur, dat het in vele gevallen met voordeel vervangt. Het eerst aanbevolen door LUDWIG KNORR (*Ber. d. D. Ch. Ges.*, XXX, 914) is het in den laatsten tijd een nuttig reagens geworden in de physiologische chemie.

geneeskunde veel gebruikte *cocaïne* het voornaamste is); want hoewel dit ook met waterdampen eenigszins vervluchtigt en de pyrrol-reactie geeft, wordt het wèl door pikrinezuur uit zijn zouten neergeslagen (in fraaie gele naalden, die bij 148° smelten).

De vijf door PICTET en COURT onderzochte planten: tabak, peper, peen, peterselie en coca, waren op goed geluk uit verschillende familiën gekozen. Niettemin lukte het bij alle om uit bladen of vruchten, door distillatie met waterdamp, vluchtige bases in kleine hoeveelheden af te zonderen. Met uitzondering van het daucine, behooren zij alle tot de pyrrol-reeks en geven ze de karakteristieke roodkleuring van vurenhout, als men haar zouten met of zonder zinkstof verhit.

P. en C. vermoeden nu, wegens die overeenkomst in constitutie, dat deze bases een gemeenschappelijken oorsprong hebben en te beschouwen zijn als splitsingsproducten van een en dezelfde moederstof, waarin de pyrrolkern reeds voorhanden was. Volgens de onderzoekingen van EMIL FISCHER, van KÜSTER en van NENCKI, zijn er nu twee in de planten algemeen verspreide stoffen, waarin deze kern voorhanden is: chlorophyl en eiwit. Doch in de eerstgenoemde zelfstandigheid is de pyrrolkern, naar alle waarschijnlijkheid, met een gereduceerden aromatischen ring tot een iso-indolcomplex gecondenseerd en genoemde scheikundigen houden het daarom voor onwaarschijnlijk, dat de pyrrolkern daaruit gemakkelijk kan vrijkomen ter vorming van de door hen gevonden bases.

Geheel anders daarentegen komt de pyrrolkern in de eiwitstoffen voor. Zij hangt hierin met de overige atoomgroepen van het molecule slechts door een *eenige* enkele binding saam¹⁾ en de 4 koolstofatomen en het eene stikstof-atoom, waaruit de pyrrolkern bestaat, hebben reeds zooveel waterstof opgenomen als mogelijk is, wat in pyrrolidine ook zoo is en in methylpyrroline nagenoeg. Door E. FISCHER en zijn leerlingen is voorts proline, m.a.w.: α -pyrrolidine-carbonzuur, als constant ontledingsproduct van alle eiwitstoffen aangetoond en het verband tusschen dit lichaam en pyrrolidine is zoo nauw, dat niemand aarzelen kan hun een gelijken oorsprong toe te kennen.

P. en C. meenen derhalve, dat het eiwitstoffen zijn op wier kosten de door hen geïsoleerde pyrrolbasen gevormd worden, en zij houden deze voor *proto-alcaloïden*, die daarna door opname van andere

1) De klem moet hier vallen op *eenige*, want een enkele binding is — in tegenspraak met de gebruikelijke benaming — steviger dan een zoogenoemde dubbele.

atoomgroepen de meer gecompliceerde eigenlijke alcaloïden vormen.

Wellicht zal men vragen hoe het komt dat niet alle planten alcaloïden bevatten, daar toch in alle zonder onderscheid eiwitstoffen voorkomen, die ongetwijfeld omzettingen en ontledingen ondergaan. Nu is het vooreerst zeer wel mogelijk, dat proto-alcaloïden werkelijk constant in alle planten optreden. Het is toch opmerkelijk, dat zij in de vijf, uit verschillende familiën luk-raak gekozene planten zonder onderscheid voorkomen. Het is nu voorts denkbaar, zooals P. en C. opmerken, dat het niet in alle planten tot de vorming van de eigenlijke alcaloïden komt, omdat zij in ruime mate over de hulpmiddelen beschikken, waardoor de afvalproducten der eiwitstoffen verder ontleed worden. In de planten, die alcaloïden bevatten — 't bekende aantal soorten is overigens zeer groot en nog voortdurend klimmend, — zouden dan die afbraak-processen minder volkomen en minder intensief plaats hebben en de ontledingsproducten onschadelijk gemaakt worden door verdichting tot gecompliceerde verbindingen, die dan in bepaalde weefsels worden afgezet.

Hoe men nu over deze hypothese moge oordeelen, zij voldoet in elk geval aan dezen voornamen eisch, dat zij tot nader onderzoek aanspoort en daaraan leiding geeft.

Blijkens het medegedeelde heeft het eerste daardoor uitgelokt onderzoek reeds onmiddellijk vrucht gedragen.

den Haag, Oct. 1907.
