

Rauwolfia-droge

Akačić, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1956, 12, 422 - 432**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:782721>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



tents of alkaloids vary greatly. Two samples only had the contents of total alkaloids under 100 mg%, whereas the other samples contained more than 100 m% alkaloids, in two samples it has even been established 286 and 332 mg%.

(From the Central Pharmacy in Zagreb, Croatia).

Literatura — References

- (1) K. Möller: Pharmakologie als therapeutische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie, B. Schwabe & Co, Basel 1953., str. 372.
- (2) H. Guggisberg: Mutterkorn vom Gift zum Arzneistoff, S. Karger, Basel—New-York 1954.
- (3) I. Corubolo i M. Grims, Farm. glas., n. i p. 5, 213 (1949).
- (4) I. Corubolo i M. Grims, Pharmazie 10, 60 (1955).
- (5) I. Corubolo, M. Grims i V. Petričić, Acta pharm. jug. 2, 58 (1952).
- (6) J. Ječmen, Uvod u galensku farmaciju, Školska knjiga, Zagreb 1955.
- (7) J. Ječmen, Farm. glas. 12, 316 (1956).
- (8) E. Graf i E. Neuhoft, Arzneimittelforschung 4, 397 (1954).
- (9) F. Gstirner i H. O. Müller, Arch. Pharmaz. 268/60, 393 (1955).
- (10) F. Gstirner i H. O. Müller, Pharmazie 11, 112 (1956).
- (11) L. Fuchs, Scient. Pharm. 20, 1 (1952).
- (12) L. Fuchs i E. Soos, Scient. Pharm. 20, 25 (1952).
- (13) L. Fuchs i M. Pöhm, Scient. Pharm. 19, 232 (1951).
- (14) H. Kaiser, Arch. Pharmaz. 286/58, 379 (1953).
- (15) K. Macek, Pharmazie 9, 420 (1954).
- (16) M. Pöhm, Österr. Apoth.-Ztg. 7, 471 (1953).
- (17) R. Paris i R. Stauber, Annal. pharm. franç. 13, 731 (1955).
- (18) S. A. Schou i M. Tønnesen, Dansk Tidsskr. Farm. 14, 49 (1949).
- (19) B. Siegfried i R. Schneider, Pharm. acta Helv. 28, 169 (1953).
- (20) A. Silber i W. Bischoff, Pharmazie 9, 46 (1954).
- (21) Pharmacopoea Internationalis, Ed. I., vol. I. Organis. Mond. de la Santé, Genève 1951., str. 211.

Branka Akačić:

Rauwolfia-droge

(Predavanje održano na I. saveznom vijećanju stručnjaka za ljekovito bilje u Beogradu 25.—26. VI. 1956.)

U potrazi za novim lijekovima svjetska farmaceutska industrija mnogo se koristi empirijom, koju su različni narodi stekli kroz vjekove. Na taj način stvara se moderna fitoterapija, koja ima sve više pristaša među terapeutima. Pomoću modernih istraživalačkih metoda već su mnoge zabačene i opsoletne droge nanovo uvedene ljekovitoj primjeni, što je opravdalo njihovu dojučerašnju upotrebu u narodnoj, kao i u starijoj školskoj medicini, kao na pr. Veratrum, Oleander, Podophyllum, Rhododendron, Ammi visnaga, različne Artemisia-vrste i t. d., a na najistaknutijem mjestu jesu zasada svakako Rauwolfia-vrste.

Stara indijska ljekovita biljka, koja ima mnoga imena, već prema kraju, gdje uspijeva, kao na pr. sarpagandha, chandrika, chota-chaud, pagla-ka-dawa i t. d. — poznata danas pod imenom Rauwolfia — zainteresirala je posljednjih godina tako reka viši cijelu svjetsku stručnu javnost.

Sarpagandha (sanskrtsko ime, znači: sredstvo protiv zmija) jest biljka, koja raste samonikla u tropskom području Himalaje, na području brdskih masiva u Sirkindu, Moradabadu sve do Sikimija. U Assamu je granica njezina rasprostranjenja na 1200 m nad morem. Zatim uspijeva duž istočne i zapadne obale indijskog poluotoka (Ghats), na Ceylonu, u Burmi, Siamu, Cochinchini, na Javi i Filipinima. U tim krajevima narod već od pradavnih vremena upotrebljava njezin korijen kao sredstvo protiv različnih bolesti, počevši od ujeda zmije pa do kolere i mnogih duševnih bolesti.

Francuski botaničar Charles Plumier (1646—1704) nazvao je tu biljku g. 1703. imenom *Rauwolfia* u čast uspomeni na botaničara i liječnika Leonharda Rauwolfia (1540—1596) iz Augsburga (1), jer je Rauwolf g. 1583. objavio referat o toj biljci. U literaturi poznat je njegov *Kräuterbuch*, a čuven je bio herbarij bilja, koje je sakupio na svojim mnogobrojnim putovanjima. Historijski doduše nije dokazano, da li je liječnik Leonhard Rauwolf ovu biljku uopće ikad vidio odnosno, da li ju je uopće poznavao (2). Dokazano je naprotiv, da je Portugalac Garcia del Huerto g. 1563. u Goi izdao djelo »*Coloquios dos simples e drogas he cousas medicinais da India*«, u kojem među ostalim biljem opisuje i sarpagandhu (3). Ovo izvanredno djelo obuhvaća indijsku materiju mediku onog doba, i prema tome je Del Huerto prvi Evropljanin, koji je na rauwolfiju upozorio. Carolus Clusius (1526—1609) napominje u prijevodu Huertova djela, da je 1564. u Salamanki vidio tu drogu, koja je bila donesena iz Portugala (3). Točniji botanički opis sa slikom biljke sarpagandhe pojavljuje se god. 1578. u djelu Portugalca Cristobala Acoste, koji je tu drogu nazvao »*Lignum Colubrinum*«, i koji opisuje njezinu medicinsku primjenu u Indiji. Gotovo jedina stara, a razmjerno vjerna slika sarpagandhe potječe iz djela Georga E. Rumpfa (1627—1702), koji drogu naziva *Radix Mustelae*. No tek od 1703. postaje ona za botaničare bolje poznata, premda njezini mnogobrojni sinonimi otežavaju uvid u njen sistematski smještaj.

Rod *Rauwolfia* obuhvaća 131 vrstu, a pripada u porodicu Apocynaceae. Vrste tog roda rasprostranjene su po cijelom tropskom području. Tako od danas važnijih vrsta uspijeva *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. et Hook u već spomenutim područjima Indije, Ceylona i t. d., zatim *Rauwolfia canescens* L. (4) ili *R. heterophylla* (Willd.) ex Roem. et Sch. u južnim krajevima Indije, Jave, u Kolumbiji i Guatelami, *Rauwolfia vomitoria* Afzel u tropskoj Africi, *R. caffra* Soud. u južnoj Africi i t. d. — U Indiji su poznate trgovačke vrste droga prema podrijetlu biljke, i to bengalska, biharska, asamska, Dehra-Dun i ceylonska.

Kako je *R. serpentina* dosada najviše i najbolje istražena, to vlada za nju i najveći interes, no ja bih se osvrnula i na one rauwolfija-vrste, koje se najčešće na svjetskom tržištu pojavljuju, i koje mogu poslužiti bilo kao paralelne droge, bilo kao krivotvorina, a to su *R. canescens* i *R. vomitoria*.*

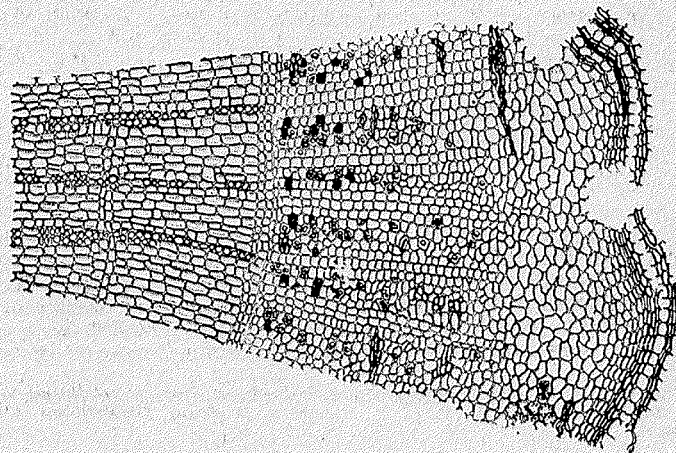
Rauwolfia serpentina (L.) Benth. et Hook je do 1 m visok grm sa nasuprot na stabljici postavljenim eliptično lancetnim listovima u pršljenu dugim 7—18 cm, a širokim 3—5 cm. Sitni ružičasto-bjelkasti cvjetići s uskom dugačkom cjevastom korolom stoje u šticu na vrhu grančica. Kad se biljka prelomi, curi iz nje sok. Plod je drupa. Droga je podanak i korijen biljke, te je već sada oficinalna u B. P. C. 1949., u Indijskoj farmakopeji, a predložena je i u materiju D. A. B. 7, kao i u gotovo sva nova izdanja drugih farmakopeja.

MORFOLOGIJA I ANATOMIJA DROGA

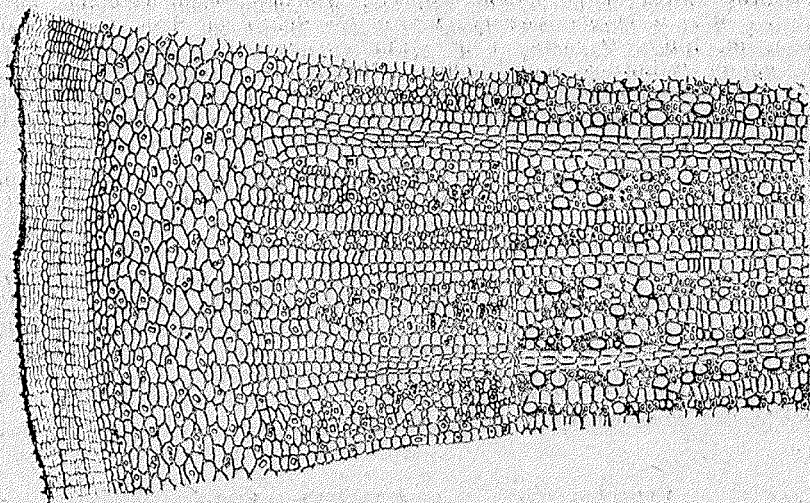
Indijska droga od *R. serpentina* (L.) Benth. et Hook (5) sastoji se otprilike od 10 cm dugačkih i do 2 cm širokih cilindričnih komada korijenja, koje je uzduž nabrano, a katkada i savijeno (»serpentina«), rjeđe razgranjeno, na krajevima nešto zašiljeno. Na kori korijenja zapažaju se ostaci tankog sukorijenja, a pluto je mekano i rado otpada, zbog čega se droga uvijek čini, kao da je zaprašena. Kora je tanka, izvana sivkasto-svijetlosmeđe boje. Drvo je tvrdo i zaprema četiri petine prijeloma cijelog korijenja, zrakasto je građeno, lom se lako, a lom mu je gladak, boje žućkaste. Droga je općenito više glatka, bez mirisa i gorka okusa.

Korijen od *R. canescens* L. (5), do 2 m visoke grmolike biljke, s dihotomskim razgranjenjem, sa sitnim bijelim cvjetovima i sa 3 ovalno-lancetna lista u pršljenu, dolazi u promet u nešto manjim cilindričnim komadima (do 6 cm). Korijen je širi od onog u *R. serpentina*, rjeđe na krajevima zašiljen. Kora mu je tanka, slabo uzdužno isprugana, ne ljušti se i ne praši, a sitne brazgotine od odlomljenog, tankog sukorijenja primjećuju se jasno na njenoj površini. Boja periderme je svijetlosmeđa do tamnosmeđa. Drvo je tvrdo, zaprema širinu od devet desetina cijelog

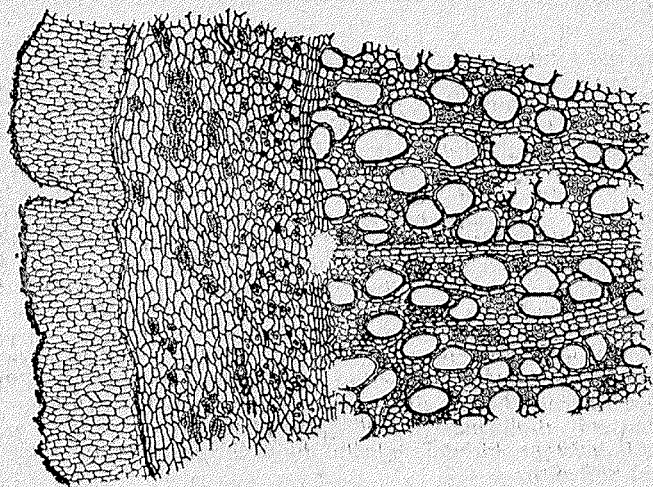
* Za uzorke navedenih *Rauwolfia*-droga zahvaljujem susretljivosti g. prof. J. M. Rowsona Ph. D. M. Sc., F. P. S., F. L. S., kuratora Museum Department School of Pharmacy u Londonu.



Sl. 1. *Rauwolfia serpentina*
poprečni prerez korijena (orig.)



Sl. 2. *Rauwolfia canescens*
poprečni prerez korijena (orig.)



Sl. 3. *Rauwolfia vomitoria*
poprečni prerez korijena (orig.)

korijena na poprečnom presjeku, izrazito zrakaste građe s koncentričnim slojanjem, boje svijetložute. Droga se teško lomi, bez mirisa je i gorka okusa.

Korijen od *R. vomitoria* Afz. (5) potječe iz zapadne Afrike. Na tržište dolazi tek posljednje 2—3 godine i skuplja se od samoniklog bilja, pa stoga ne predstavlja uvijek jednoličnu drogu. Po habitusu ova je biljka slična *R. serpentina*. Korijen je cilindričan, malo savijen, katkada se grana, prosječno oko 12 cm dug i do 3,8 cm širok. Kora mu je vrlo tanka, ljušti se i praši kao i kod *R. serpentina*, uzdužno je isprugana, boje žućkasto-smeđe. Drvo je tvrdo, široko (devet desetina), koncentrične građe i bjelkasto-žućkaste boje. Korijen se teško lomi, bez mirisa je i gorka okusa.

Anatomska građa ovih droga je poznata, a kako su se na američkom tržištu pojavile mnoge zamjene i krivotvorine *R. serpentina*, to je H. W. Younghen (6) farmakognoski obradio ovaj problem. On je dokazao, da se *R. serpentina* može po morfološkoj i anatomskoj građi razlikovati od drugih *Rauwolfia*-vrsta, kao na pr. od *R. canescens*, *R. micrantha*, *R. densiflora* i *R. perakensis*, a koje su manje vrijedne kao droge. I. Esdorn (5) obradila je pak uz *R. serpentina* i *R. canescens* još i *R. vomitoria* upotpunivši *R. Parisovu* radnju (7), koja je bila prva publikacija o toj drogi uopće.

Ne bih ovdje ulazila u detalje anatomske građe ovih triju *rauwolfija*-vrsta, već ću radije istaći anatomske razlike (5) između *R. serpentina*, *R. canescens* i *R. vomitoria*.

Na poprečnom presjeku pod većim povećanjem vidi se, da je pluto od *R. serpentina* sastavljeno od više slojeva. Jedni slojevi imaju uže, a drugi šire i veće stanice. Sve su stanice gotovo poligonalne. Uzdužne stijenke većih plutastih stanica lako se kidaju i stoga se pluto ove droge ljušti. Stijenke užih stanica pluta građene su od suberina, a pri širim stanicama uz suberin pojavljuje se i lignin. Kod *R. canescens* pluto nije u slojevima, samo je katkada isprekidano radijalnim redovima izodijametričnih stanica, a stijenke svih stanica su suberinizirane. *R. vomitoria* ima pluto u slojevima, stoga se ono i ljušti, a sastoji se od razmjerno velikih, gotovo izodijametričnih stanica.

Felogen u svih triju vrsta sastoji se od 2—3 reda stanica tankih stijena. Stanice nešto šire feloderme kod *R. serpentina* imaju stijenke nepravilno odebljale, kod *R. canescens* u stanicama feloderme dolaze kristali kalcijeva oksalata. Ovdje se nađu i porazbacane nečlankovite mliječne cijevi i pojedinačne ili u većim skupinama sklereide (sklarenhimske stanice i sklereide). *R. vomitoria* ima u primarnoj kori, uz nešto nečlankovitih mliječnih cijevi, i manjih skupina, koje se sastoje od različitih oblika lignificiranog staničja mehaničkih elemenata.

U sekundarnoj kori *R. serpentina* srčikine zrake nisu izrazite i dosta su nepravilne. Likovni parenhim, kao i onaj srčikinih zraka, sadržava tipična okruglasto-ovalna škrobna zrnca, (od 4—25 μ) s izrazitom pukotinicom, manjih i većih kristala kalcijeva oksalata, zatim se u pojedinim stanicama nalazi neka smeđa zrnasta masa, dok nema tipičnih mliječnih cijevi, kao ni sklarenhimijskih stanica. Stijene cijevi prate prozenhimijski elementi. Trease i Evans (8) spominju, da himalajska droga nema mliječnih cijevi, dok ona iz Dehra Duna ima. Zrake srčike *R. canescens* slažu se u 1—5 redova. Široke su i imaju nešto škroba, ali ne kao kod *R. serpentina*. Škrob dolazi u parenhimu, zrnca su jednostavna od 2—26 μ u promjeru, s izrazitom pukotinom. Romboedrični kristali kalcijeva oksalata (15—50 μ) i nečlankovite mliječne cijevi, kao i skupine raznovrsnih sklereida dolaze porazbacane po likovnoj zruci.

Sekundarna kora *R. vomitoria* ne sadržava toliko škroba, kao *R. serpentina*, sklereide dolaze u većim skupinama, zatim ima mnogo romboedričnih kristala kalcijeva oksalata i mliječnih cijevi.

Drvo od sve tri vrste razlikuje se uglavnom po veličini i smještaju traheja, i to kod *R. serpentina* su uzane (do 57 μ), kod *R. canescens* (do 100 μ), kod *R. vomitoria* (do 132 μ), a dolaze porazbacane ili pak smještene u radijalnim redovima. Zatim može i sloj drvenog parenhima poslužiti za utvrđivanje razlike. On se u *R. serpentina* rijetko pojavljuje, pri *R. canescens* u nekim slojevima, a u *R. vomitoria* je obilan. U svima trima vrstama nalaze se drvenčice i zapažaju lažni godovi.*) (Slike 1, 2 i 3).

*) Za izradu mikroskopskih crteža zahvaljujem i na ovom mjestu asistentu zavoda Danici Kuštrak.

KEMIZAM DROGA

Kemijski su dosad najpotpunije istražene *R. serpentina* i *R. canescens*, pa će se uglavnom osvrnuti samo na njihov sastav.

Prve kemijske radove droge *Rauwolfia* izveli su nizozemski i indijski stručnjaci, kojima je taj materijal bio pristupačan.

Prve rezultate (1) dao je Nizozemac Eijkman (1886) i utvrdio prisustvo alkaloida u *R. serpentina*. Zatim Haaxman, Bettink, Greshoff (1886, 1888, 1890), kao i Warden i Bose. Dokazani su alkaloidi, fluorescencija nekog spoja, neke reakcije i sličnosti odnosno razlike s brucinom tako, da su Warden i Bose kristaliničnu alkaloidnu supstanciju, koju su izolirali 1892. privremeno nazvali »pseudobrucin«. — Zatim je droga pala u zaborav, i tek 1930. počeli su indijski stručnjaci modernijim metodama u svojim institutima ispitivati ovu domaću drogu. Došli su do interesantnih i važnih rezultata, koji su pomalo zainteresirali šire internacionalne stručne krugove.

Važna radnja iz ovog razdoblja potječe od Indijaca S. Siddiqui i R. Siddiqui (1931) (10). Oni su našli više alkaloida, koje su svrstali u dvije skupine: 1. ajmalinsku (po utemeljitelju istraživačkog instituta u Delhiju Hakim Ajmal Khanu) i 2. serpentinsku. Oni su alkaloide razdvojili pomoću frakcioniranog obaranja s jakim bazama i frakcionirane kristalizacije njihovih hidroklorida. Točno su analizirali dobivene derivate i utvrdili im strukturu, koja još i danas vrijedi za te spojeve. U prvu grupu stavili su alkaloide, koji su bijele kristalinične slabe baze, i to: ajmalin ($C_{20}H_{25}O_2N_2$, T. 158—160°), ajmalinin ($C_{20}H_{25}O_3N_2$, T. 180—181°) i ajmalicin (brutoformula $C_{20}H_{26}O_2N_2$, T. 250—252°). U drugoj grupi nalaze se dvije žute, kristalinične, jače baze: serpentin ($C_{21}H_{22}O_3N_2$, T. 157—158°) i serpentinin ($C_{20}H_{20}O_5N_2$, T. 263—265°). Osim ovih alkaloida spomenuti autori našli su, da korijen *R. serpentina* sadržava fitosterola, uljne i fumarne kiseline, nezasićenih alkohola, jedan antrahinonski derivat, smole, šećera, škroba i neke tvari, koja fluorescira. Pepela sa K, P, Si, Fe i Mn ostavlja oko 8% — Isti su autori g. 1939. (11) za biljke iz drugih klimatskih uvjeta našli nešto drugačiji kemijski sastav, i to izoajmalin ($C_{20}H_{20}O_2N_2$, T. 264—266°), neoajmalin ($C_{20}H_{20}O_2N_2$, T. 205—207°), slabo bazičan alkaloid rauvolfinin (T. 235—236°).

U isto vrijeme t. j. g. 1932. ispitivali su i u Evropi tu drogu i to L. van Itallie i A. J. Steenhauer (9) i izolirali su također tri alkaloida, koje su nazvali *Rauwolfia* A, B i C. A odgovara odnosno sličan je ajmalinu, B serpentinu, a C ajmalininu.

Ujedno su nađeni u *R. serpentina* alkaloidi: papaverin, tebain i johimbin.

U međuvremenu počeli su istraživati i druge *Rauwolfia*-vrste, tako afričku *R. caffra* (Koepffli, 1932). Na području rauwolfija-alkaloida osobito je istaknut istraživač Indijka Asima Mookerjee-Chatterjee, o kojima je objavila niz radova počevši od g. 1941. pa do danas. Ona je 1941. (12) izolirala iz *R. canescens* alkaloid rauvolscin, koji joj se činio sličan johimbinu, a 1954. (13) uspjela je nakon dugih istraživanja dokazati, da je rauvolscin identičan sa α -johimbinom.

G. 1949. objavili su Mookerjee, Schlittler i Robinson (14) svoje rezultate istraživanja ajmalina, potvrdili njegovu dotadašnju konstituciju i razjasnili neke funkcionalne grupe molekule. Na temelju rada s infracrvenim spektrima stavili su na diskusiju dvije formule, jednu sa strukturnim elementima strihnina, a drugu johimbina, dok konačan prijedlog nisu dali. Definitivna strukturna konstitucija još nije donesena.

1950. Schlittler i Schwarz (15) uzevši kao izvorni materijal serpentin Siddiqui-Siddiquia izdvojili su iz njega alstizin.

1951. Chatterjee i Bose (16) objavili su pronalazak opet jednog novog alkaloida *R. serpentina*—rauvolfinina. Na temelju spektralne analize ide on u ajmalicinsku grupu.

1952. Müller, Schlittler i Bein (17) nakon višegodišnjih istraživanja rauwolfija-alkaloida izolirali su iz sirova ekstrakta droge i dobili u kristaliničnom obliku novi alkaloid rezerpin. Dali su podatke o njegovoj elementarnoj analizi, maksime ultravioletnog spektra, podatke za infracrveni spektar i farmakološku sliku njegova djelovanja.

Ovu supstanciju imali su već u rukama van Itallie i Steenhauer (1932), ali kako nisu mogli dobiti veće količine te supstancije, nisu mogli metodama onog vremena pobliže upoznati svoju izoliranu supstanciju.

1954. dali su autori Lucas, Mac Phillamy, Schlittler, Schwyzer i dr. (18) konačnu strukturu rezerpina.

Osim toga 1954. izolirali su Bader, Diekel, Lucas i Schlittler (19) jedan izomer johimbina iz *R. serpentina*. Iste godine izolirali su Mookerjee i Bose (20) serpin, a Schlittler, Sauer i Müller (21) rezerpinin.

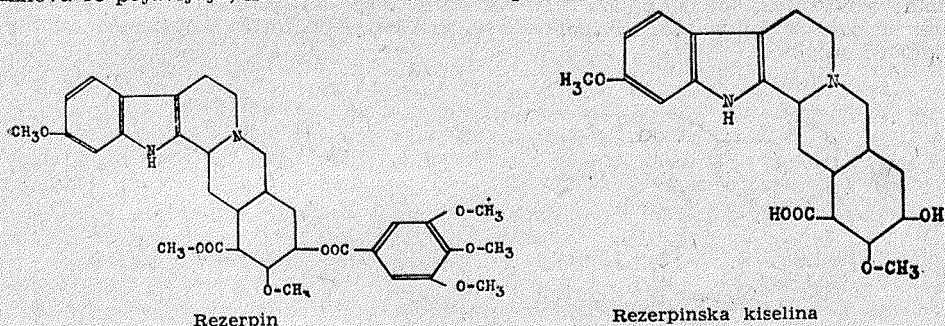
U posljednje vrijeme pojačala su se istraživanja u području *Rauwolfia*-droga. Iz *R. serpentina* do danas, koliko je poznato, izolirana su 22 alkaloida, iz *R. canescens* 16, a ima već kemijskih podataka i za *R. heterophylla*, *R. obscura*, *R. vomitoria*, *R. micrantha*, *R. hirsuta*, *R. tetraphylla*, *R. perakensis* i *R. densiflora* (9).

Konstitucije važnijih alkaloida *Rauwolfia*-vrsta

Svi dosada poznati alkaloidi *Rauwolfia*-vrsta posjeduju indolski skelet, pa se mogu različitim reakcijama kvalitativno razlikovati i podijeliti u tri skupine:

1. Rezerpinska grupa.

Prema Schlittleru i Mülleru (1952) (17) glavna djelotvorna tvar *R. serpentina* je alkaloid rezerpin ($C_{33}H_{40}O_8N_2$, T. 262—263°). On je esterski alkaloid, koji se zbog alkalne hidrolize raspada na rezerpinsku kiselinu, 3, 4, 5-trimetoksibenzojevu kiselinu i metanol. Rezerpin je relativno slabo bazičan alkaloid, fluorescira, i autori su za nj predložili strukturu. Ova esterska veza je, čini se, specifična za djelovanje rezerpina, jer njegovi razgradni produkti ne posjeduju tih terapijskih efekata, a iznova se pojavljuju, kad se esterska veza uspostavi.

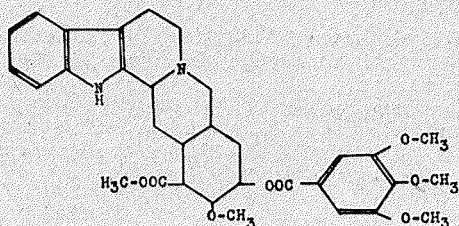


Autori Klohs, Draper, Keller i Petraček (22) potvrdili su navode gornjih autora i naslućuju u rezerpinskoj kiselini jedan indolski derivat sličan johimbinu. — Nešto poslije toga Bader, Schlittler i dr. (19) izolirali su iz matičnice ajmalina jedan daljnji izomer johimbina, za koji su utvrdili da dolazi u dvije kristalinične forme, tališta 125—128° i 181—183°, bruto formule $C_{21}H_{30}O_8N_2$. Na temelju izrade različitih derivata i infracrvenog spektra određena je njihova analitička vrijednost. Forma višeg tališta ovog alkaloida poklapa se s ajmalinom ($C_{22}H_{28}O_8N_2$), koji se razlikuje od johimbinske formule za 1 C-atom.

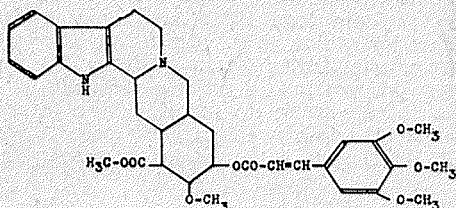
Rescinamin, izoliran (28) iz *R. serpentina*, bio je najprije nazvan rezerpinin. Ima u vezu rezerpinsku kiselinu s uklopljenom nezasićenom grupom $CH=CH$, ($C_{35}H_{42}O_8N_2$).

Dezerpidin ide također u ovu grupu, a izolirali su ga Schlittler i surad. (23) iz *R. canescens* ($C_{32}H_{38}O_8N_2$). On je po svojstvima sličan rezerpinu, zato su mu autori i predložili takvo ime. Dolazi u bezbojnim prizmatičnim iglicama, T. 228—232°, $[\alpha]_{D}^{20}$ 124—137° $\pm$ 1° ($CHCl_3$). Na temelju analitičkih podataka, izolacije 3, 4, 5-trimetoksi-benzojeve kiseline, I. R. i U. V.-spektra i analogije s rezerpinom, autori predlažu za dezerpidin ovu strukturu: (vidi na idućoj strani!)

Daljnja kemijska ispitivanja toga spoja su u toku, tako autori Huebner, Mac Phillamy i dr. (24) predlažu jedno novo stereokemijsko tumačenje s obzirom na rezerpinsku i izorezerpinsku kiselinu. Posljednja je stabilnija i ne stvara lakton. Osim toga interpretacija optičke skretanje pokazuje, da H-atom u položaju 3 i supstituenti u položaju 16 i 18 imaju β -orijentaciju. Prema tome su oni neke vrste stereoisomeri.



Dezerpidin

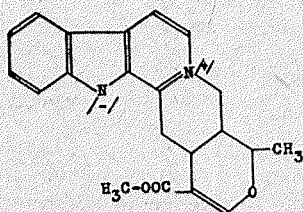


Rescinamin

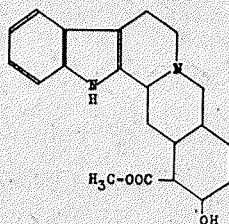
Alkaloid kanescin su izolirali Stoll i Hofmann¹ (33) iz *R. canescens*, točno ga opisali i predložili istu strukturu kao i Schlittler i suradn., koji su ga predstavili kao 11-desmetoksirezerpin. Pokazuje slična farmakološka svojstva, kao i rezerpin.

2. Serpentina i johimbinska grupa

Serpentin je kvantitativno glavni alkaloid u *R. serpentina* i *R. canescens*. Izolirali su ga S. i R. Siddiqui iz *R. serpentina*, a Haack i dr. (25) izolirali su ga iz *R. canescens*. Privremenu konstitucijsku formulu dali su Bader i Schwarz (25), koju su kasnije Klohs i dr. (27) nešto modificirali. Oni navode da je serpentin stereoizomer s dihidroalstoninom, koji se nalazi u *R. vomitoria*. Kao stereoizomeri s istom strukturom javljaju se: rauvolsin (13) odnosno α -johimbin, β -johimbin, korinantin, izorauhimbin i serpin.



Serpentin



Johimbin

Serpin ($C_{21}H_{26}O_3N_2$, T. 213—214°) izoliran (13) je iz etanolnog ekstrakta korijena *R. serpentina* Benth. košinske varijetete, u kojoj nema ajmalina. Serpin je slaba baza, kristalizira iz etilacetata u finim iglicama, lako se topi u organskim otapalima, dekstrogir, daje karakteristične boje s alkaloidnim reagensima. U. V. spektar sličan je onom johimbina i rauvolsina. Hidrogenacijom sa selenom daje spojeve (dobiveni kromatografskom adsorpcijom: jobirin, tetrabirin, ketjobirin), iz kojih je postavljena njegova konstitucija. Serpin sadržava 2 atoma dušika, on je monoacidna tercijarna baza, koja daje kristalinične soli. Izomer je johimbina, sadržava po jednu —OH, —COO.CH₃ i imino-grupu (—NH). Međutim stereokemija serpina nije jošte okončana.

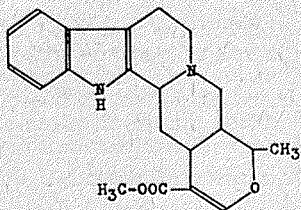
3. Ajmalicinska grupa.

Zastupana je s ajmalicinom i rezerpininom, odnosno izorezerpininom.

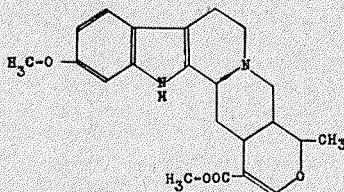
Ajmalicin su prvi izolirali iz *R. serpentina* S. i R. H. Siddiqui (10). M. W. Klohs i dr. (22) (1953) drže, da je identičan sa β -johimbinom, a Kroneberg (29) i s raubazinom. Hofmann (30) ga je našao u *R. canescens* (1955) i točno ga opisao. Ajmalicin s kalijevim bikromatom i H₂SO₄ oboji se ljubičasto (31).

Drugi poznati alkaloid ove grupe je rezerpinin, izoliran 1953 od H. Popelaka i dr. (32) kao čista tvar, iz *R. serpentina*, zatim smatran raubazininom, a 1954. (21) izoliran kao pratilac rezerpina. Nezavisno od njihovih ispitivanja izolirali su ga i kemičari tvrtke »Squibb« iz *R. serpentina*.

Rezerpinin ($C_{28}H_{20}O_4N_2$, mol. tež. 382,44), T. 238—239° posjeduje jednu C-metilnu grupu, dvije O-metilne grupe, jedan aktivni vodikov atom, dok nema N-metilne grupe. Konstitucija mu je izrađena na temelju brojnih analitičkih rezultata, sinteza različitih soli rezerpinina (hidroklorid, nitrat, perklorat ; dr.) i njihovih fizikalnih svojstava, spektara i mnogih razgradnih reakcija.



Ajmalicin



Rezerpinin i Izorezerpinin

Ovi alkaloidi ajmalinske grupe idu među dihidroindolske alkaloide, kao i ajmalin, izoajmalin, neoajmalin, rauwolfinin i serpinin.

POSTUPCI ZA KVANTITATIVNO ODREĐIVANJE ALKALOIDA U RADIX RAUWOLFIAE

Za određivanje alkaloida u rauwolfija-drogama postoje zasada četiri vrste metoda: gravimetrijske, fluorimetrijske, metode papirne kromatografije i biološka testiranja.

Kako se slobodni alkaloidi odnosno baze rauwolfije teško tope u vodi, to se u prvom redu mora pažnja svratiti na samu ekstrakciju.

M. L. Schrof i M. L. Dhir (1941) predložili su prvi metodu za određivanje alkaloida (34), gdje se alkaloidi oslobađaju dodatkom MgO , a zatim ekstrahiraju eter-kloroformom. Ova ekstrakcija je nepotpuna, zato je ta metoda napuštena, jer daje preniske rezultate.

Dutt i saradn. (1947) predlažu najprije ekstrakciju droge s etanolom, a zatim iscrpljivanje alkaloida iz tog etanolnog ekstrakta digestijom s vodom. L. Hörhammer i saradn. (35) iskoristili su Duttov način ekstrakcije i izradili gravimetrijsku metodu, koja daje viši sadržaj alkaloida i štedi vrijeme više negoli metoda indijske farmakopeje.

Tekst Hörhammerova postupka:

3 g praška droge ekstrahira se potpuno u Soxhletovu aparatu sa 95% etanolom. Nakon odestiliranja etanola digerira se ostatak pet puta sa 20 ccm vruće vode, dok s Meyerovim reagensom više ne reagira. Sveukupni vodeni ekstrakti filtriraju se u lijevak za odvajanje (250 ccm) i nakon alkaliziranja s konc. amonijakom ekstrahiraju se s kloroformom slobodne baze (četiri puta). Sjedinjene kloroformne iscpine ispiru se sa 10 ccm H_2O i filtriraju kroz nabranj filter nakvašen kloroformom u odvagnutu tikvicu, a otpalo odestilira. Ostatak se suši najprije na vodenoj kupelji, a zatim nad $CaCl_2$ do konstantne težine.

V. M. Bahshi (34) izradio je 1950. fluorimetrijsku metodu za određivanje malih količina rauwolfija-alkaloida. Ta metoda nije podesna, jer je izrazito modra fluorescencija karakteristična za alkaloidne rezerpinske i serpentinske grupe, dok za ajmalicinsku grupu nedostaje.

Za papirno-kromatografski postupak predlaže se (34), kao najprikladnija mobilna faza n-butanol zasićen vodom. — Kromatogram vodene iscpine droge kao i sirova ekstrakta u UV-svijetlu pokazuje dvije vrlo karakteristične zone, koje fluoresciraju intenzivno svijetlo modro ($R_f=0,83, 0,96, 30^\circ$ — uzlazno), i koje po svoj prilici potječu od serpentina i serpentinina.

Međutim kako je alkaloidni sadržaj u rauwolfija-vrsta kvalitativno i kvantitativno nestabilan, bilo bi potrebno uvesti postupke za razdvojeno određivanje pojedinih alkaloida ili alkaloidnih grupa. Ovo posljednje pokušao je Siddiqui (10) na temelju različite bazičnosti alkaloidnih grupa. No kako još ne postoje takvi postupci za

pojedine alkaloide, primjenjuju se biološka testiranja s obzirom na hipotenzivno djelovanje (4). Preparati se testiraju na kloraliziranoj mački, kod koje se postizava povišeni tlak sa i. v. injiciranim »hipertenzinom« — nasuprot jednoj standardnoj drogi.

DJELOVANJE I UPOTREBA DROGE

B. P. C. zahtijeva, da *Radix Rauwolfiae* sadržava ne manje od 0,8% alkaloida. To isto traži i indijska farmakopeja. No, kako je već prije spomenuto, ni kvalitativni ni kvantitativni alkaloidni sadržaj nije stabilan, a zavisi uglavnom od podrijetla droge. Zbog toga se događa, da se ne postignu uvijek željeni farmakodinamski odnosno terapijski efekti s drogom, pa je to uzrokovalo mnoge divergentne rezultate u farmakološkim i kliničkim ispitivanjima droge i njenih ekstrakata.

Sama droga posjeduje depresivnu akciju na nervni sistem. U dozi od 1—2 g izaziva laku hipnozu, sličnu dubokom snu.

Svakako najznačajnije djelovanje droge je sedativno i hipotenzivno. Kako danas znamo, nosilac tog djelovanja je rezerpin (17).

Od otkrića rezerpina, farmakološku analizu njegovu vodio je uglavnom H. J. Bein (36), koji je pronašao i neka njegova nova svojstva. Nakon toga rezerpin je patentiran te je dobio ime »Serpasil«.

Bein navodi, da rezerpin kod psa, mačke i kunića izaziva jako centralno sedativno djelovanje, što se kod miša postizava tek većim dozama. Nakon manjih doza životinje su samo umorne, a poslije većih mirno spavaju. Karakteristično je, da veće doze ne narkotiziraju pokusne životinje — one se mogu lako probuditi, a onda opet padnu u san. Prema tome može se rezerpinu pripisati i neko analgetsko djelovanje. To se može protumačiti i njegovom teškom topljivošću, pa postoji mogućnost da pritom djeluje neki razgradni produkt rezerpina. Optimum sedativnog djelovanja postizava se pri parenteralnoj aplikaciji nakon 3—5 sati.

Rezerpin djeluje hipotenzivno, on snižuje arterijski tlak, što nastupa — kao i pri sedativnom djelovanju — tek nakon izvjesnog vremena. Za rezerpin je karakteristično (36), da hipotenzivni efekt ne može prijeći izvjesnu granicu ni onda, ako je doza znatno povišena. Na mački osim izuzetnih slučajeva bradikardije (i u kliničkim pokusima) nije zapažen značajniji utjecaj na srčanu frekvenciju. Do takva djelovanja dolazi prema Beinuu zbog toga, što rezerpin reflektorno snižuje krvni tlak preko smanjena centralnog utjecaja, a ne preko proširivanja perifernih sudova. Usto je Bein dokazao, da rezerpin ne pokazuje naročito periferno vazodilatatorsko djelovanje. — Kao daljnji znaci za centralno ishodišno djelovanje jesu: sniživanje tjelesne temperature pokusnih životinja, dublje disanje pri većim dozama, frekvencija povišena, a disanje usporeno. Uz još veće doze nastupa letalno djelovanje, zbog ugušenja (uzrokovano centralno).

Ekstrakti droge, kao i peroralno davan rezerpin, pojačavaju defekaciju, izazivaju proljev, dakle stimuliraju peristaltiku.

Za rezerpin je dokazano da je siguran hipotenzikum. Ljudi ga dobro podnose i nema opasnosti od nekih neugodnih nuspojava. U manjim dozama većinom popravlja stanje bolesnika, i to u svima vrstama hipertenzije, sam i kombiniran sa ftalazinima (pri jačim oštećenjima bubrega). Međutim mora se naglasiti, da rezerpin nije nikako alesijski makon za hipertenziju.

U najnovije doba daje se rezerpin u psihijatriji s vrlo dobrim rezultatima u različitim psihoneurozama, dapače i u ambulantnoj primjeni. Obično se u psihijatriji daje u većim dozama negoli u drugim područjima indikacija.

U tahikardičnim srčanim smetnjama može se također primijeniti rezerpin, jer posjeduje bradikardični efekt. Na pr. pri srčanoj insuficijenciji moglo se dosada samo s digitaloidima utjecati na funkcionalno slabu tahikardiju. Dnevna doza serpasila je 0,75—1,5 mg razdijeljena u tri pojedinačne doze. Djelovanje nastupa za 24—48 sati i traje do četiri dana. Eventualna nuzdjelovanja očituju se u pospanosti, proljevu, bradikardiji.

Dezerpidin (23) je, čini se, po hipotenzivnom i sedativnom djelovanju sličan rezerpinu.

Za serpentini (37) je dokazano, da kod mačke i psa, nakon doze od 0,5—2 mg/kg i v., za 1—1½ sata snižuje jače dijasistolni tlak negoli sistolni. Ne djeluje sedativno ni simpatikolitski i ne blokira ganglije. Tlak snižen rezerpinom još se znatno snižuje dodatkom serpentina i. v.

Serpin (20) je izrazit hipotenzikum, ali to djelovanje ne traje dugo. Ima jako simpatikolitsko djelovanje, slično johimbinu.

Za kanescin (38) utvrđeno je da je po djelovanju identičan rezerpinu. On izaziva u relativno malim dozama više sati stalno smanjenje arterijalnog tlaka praćeno umjerenom bradikardijom. On djeluje i kao miotikum, kao opći sedativ, što je karakteristično i za rezerpin. Cerletti, Konzett i Taeschler (38) dokazali su, da je kanescin, odnosno 11-desmetoksi-rezerpin farmakološki identičan s rezerpinom. To je važno, jer je time ujedno dokazano, da neke manje promjene u strukturi rezerpina ne će utjecati na njegovo specifično djelovanje.

Za ajmalinin (29) je dokazano adrenolitsko djelovanje.

Raupin i raubazin (29) djeluju simpatikolitski i adrenolitski.

Prema farmakološkom djelovanju mogu se alkaloidi rauwolfije podijeliti u tri grupe:

a) U prvu idu rezerpin i rescinamin. Ona je karakterizirana polaganije započetom ali duljom hipotenzivnom djelatnošću praćenom bradikardijom i sedativnim efektom.

b) Druga su grupa alkaloidi, koji posjeduju svojstva slična johimbinu. Izazivaju kratkotrajnu hipotoniju i adrenalinski obrat.

c) U treću grupu pripadaju svi oni alkaloidi, koji nemaju kardiovaskularnu i sedativnu aktivnost.

Slika djelovanja (39) karakterizirana je dvjema svojstvima: jedno je svojstvo perifernog simpatikolitskog djelovanja ekstrakta droge, ukupnih alkaloida i pojedinačnih čistih supstancija, a drugo je svojstvo centralno uvjetovano smanjenje krvnog tlaka i kočenje refleksa krvnog optoka.

U primjeni rauwolfija-droga dolazi do sinergetskog efekta između centralne i simpatikolitske djelotvorne komponente. Radix Rauwolfiae sadržava naime niz spojeva, srodnih kemijski i farmakološki, koji svojim različitim centralnim i perifernim specifičnostima djeluju na pojedina mjesta fiziološkog jedinstvenog sistema (29).

Slično sinergetsko djelovanje (centralno i periferno) nalazimo i u drugih droga, kao što su na pr. Belladonna, Secale, Opium. Sigurno je, da droge rauwolfija-vrsta pružaju danas, a i pružat će jamačno još neko vrijeme mnogim stručnjacima (farmakognostima, kemičarima i farmakolozima) mnogobrojne teme za proučavanje. Te je droge narodna medicina svojim sigurnim instinktom već odavna uvrstila u svoju »materiju medicu«.

ZAKLJUČAK

Skupni referat o najvažnijim Rauwolfia-drogama. Anatomske razlike između korijena Rauwolfia serpentina L. (Benth. et Hook), R. canescens L. i R. vomitoria Afz. dokumentirane su originalnim mikroskopskim crtežima. Kronološkim redom iznesen je pregled kemijskog sastava droga s konstitucijama važnijih alkaloida, zatim ukratko postupci za kvantitativno određivanje alkaloida, i na kraju djelovanje i upotreba droga.

Rauwolfia-Drogen

Von B. Akačić

Zusammenfassung

Das Sammelreferat über die wichtigsten Rauwolfia-Drogen. An Hand von originellen mikroskopischen Skizzen wurden die anatomischen Unterschiede zwischen den Wurzeln von Rauwolfia serpentina L. (Benth. et Hook), R. canescens L. und R. vomitoria Afz. dargelegt. Das Referat enthält eine chronologische Übersicht sowohl über die der chemischen Zusammensetzung und der Festsetzung der Konstitutionsformeln wichtiger Alkaloide gewidmeten Forschungsarbeiten, als auch in Kürze die Verfahren zur Alkaloidbestimmung sowie Angaben über die Wirkungs- und Verwendungsgebiete der besprochenen Drogen.

Literatura — Schrifttum

- (1) Dtsch. Med. Wchschr. **80**, 654 (1955). Sonderdruck p. 6.
- (2) l. c. 1.
- (3) l. c. 1, p. 10.
- (4) E. Steinegger, Bulletin Galenica **17**, 50 (1954).
- (5) I. Esdorn i I. o. Nolde: Die Rauwolfia Drogen d. Handels; Staatsinst. f. ang. Bot., Hamburg 1955.
- (6) H. W. Younghen Sr., Journ. Amer. Pharm. Assoc. **43**, 70 (1954).
- (7) R. Paris, Ann. pharm. franç. **1**, 138—142 (1943).
- (8) G. E. Trease i W. C. Evans, Pharm. Journ. **172**, 351 (1954).
- (9) W. Schneider, Arzneimittelforsch. **5**, 666 (1955).
- (10) S. Siddiqui i R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931); cit. Die Pharmazie **9**, 726 (1953).
- (11) S. Siddiqui i R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc. **15**, 421 (1939); cit. Die Pharmazie **9**, 726 (1953).
- (12) A. Mookerjee, J. Ind. Chem. Soc. **18**, 33 (1941), l. c. 9.
- (13) A. Mookerjee-Chatterjee, S. Bose, Experientia **10**, 246 (1954), l. c. 9.
- (14) D. Mukherji, R. Robinson, E. Schlittler, Experientia **5**, 215 (1949), l. c. 9.
- (15) l. c. 9.
- (16) E. Schlittler i H. Schwarz, Helv. Chim. Acta **33**, 1463 (1950), l. c. 9.
- (17) J. M. Müller, E. Schlittler, H. J. Bein, Experientia **8**, 338 (1952), l. c. 9.
- (18) R. Lukas, H. B. Mac Phillamy, J. M. Müller, E. Schlittler, R. Schwyzer i dr., Helv. Chim. Acta **37**, 59 (1954), l. c. 9.
- (19) F. E. Bader, D. F. Dickel, R. A. Lukas i E. Schlittler, Experientia **10**, 298 (1954), l. c. 9.
- (20) A. Mookerjee-Chatterjee i S. Bose, Experientia **10**, 246 (1954), l. c. 9.
- (21) E. Schlittler, H. Saner, J. M. Müller, Experientia **10**, 133 (1954), l. c. 9.
- (22) M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, F. J. Petraček, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4868 (1953), l. c. 4.
- (23) E. Schlittler, P. R. Ulshafer, M. L. Pandow, Experientia **11**, 64 (1955), l. c. 9.
- (24) C. F. Huebner, H. B. Mac Phillamy, E. Schlittler, A. F. St. André, Experientia **11**, 303 (1955).
- (25) E. Haack, A. Popelak, H. Spingler, F. Kaiser, Naturw. **41**, 479 (1954).
- (26) F. Bader, H. Schwarz, Helv. Chim. Acta **35**, 1594 (1952); cit. Arzneimittelforsch. **5**, 715 (1955).
- (27) M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, W. Malesh, F. J. Petraček, J. Am. Chem. Soc. **76**, 1332 (1954); cit. Arzneimittelforsch. **5**, 715 (1955).
- (28) M. W. Klohs i suradn., J. Am. Chem. Soc. **76**, 2843 (1954), l. c. 9.
- (29) G. Kroneberg, J. D. Achels, Arzneimittelforsch. **4**, 270 (1954).
- (30) A. Hofmann, Helv. Chim. Acta **38**, 536 (1955), l. c. 9.
- (31) R. Kreis, Die Pharmazie **9**, 727 (1953).
- (32) A. Popelak, H. Spingler, F. Kaiser, Naturw. **40**, 625 (1953), l. c. 9.
- (33) A. Stoll, A. Hoffmann, Experientia **11**, 98 (1955).
- (34) L. Hörhammer, S. B. Rao, Arch. Pharmaz. **287/59**, 75—76 (1954).
- (35) L. Hörhammer i dr., Naturw. **39**, 553 (1952).
- (36) H. J. Bein, Experientia **9**, 107 (1955).
- (37) R. Kadatz, Arzneimittelforsch. **5**, 715 (1955).
- (38) A. Cerletti, H. Konzett i M. Taeschler, Experientia **11**, 98 (1955).
- (39) G. Werner, Arzneimittelforsch. **4**, 40 (1954).