

1. Helv. med. acta II, 252, (1948).
2. Polski tygodnik lekarski R II, N° 50—51 (1947).
3. Čas. lék. českých 80, 325, (1941).  
Z. physiol. Chem. 257, 217, (1939).
4. Chem. zvesti 5, 282 (1950).

*Z Výskumného ústavu farmaceutického,  
Bratislava, 26. V. 1951.*

## Snahy o zvýšenie obsahu alkaloidov v makoviciach

J. TOMKO a E. WAGENHOFER

Ópiové alkaloidy sú prítomné v mliečnej šťave, ktorá koluje v rastlinných cievach makovic. Najväčší počet týchto ciev je sústredený v hlavičkách a preto je tam prítomný aj najväčší obsah alkaloidov. Narezávanie hlavičiek nezrelých makovic spôsobuje výtok mliečnych štiav, ktoré na vzduchu rýchlo tuhnú a shromažďujú sa v podobe gumovitej látky, ktorá je známa ako ópium. Obsah alkaloidov v makoviciach závisí od mnohých faktorov, akými sú napr. druh samotného semena, pomery klimatické, pôdne atď. V mladých rastlinách začínajú sa zjavovať alkaloidy už po 2 týždňoch (Müller a Harze), teda keď dorastú do výšky asi 10 — 15 cm. Za vegetačného obdobia a zvlášť v čase kvetu množstva alkaloidov pribúda. V rozkvitnutej rastline sú už alkaloidy prítomné vo všetkých jej častiach.

Pravda, složenie mliečnych štiav v rôznych častiach rastliny je iné. Dlhším pozorovaním sa aj zistilo, že počas zrenia obsah alkaloidov klesá a dokonca môže niekedy úplne zmiznúť, najmä vtedy, keď v pôde niet dostatku dusíkatých látok. Podľa niektorých autorov stráca sa obsah alkaloidov aj dlhším uskladnením makovic. Toto pozorovanie nezodpovedá však pravde. Podľa našich skúseností možno z makovic uskladnených i niekoľko rokov získať normálne výťažky alkaloidov, pravda, za predpokladu, že makovice boli uskladnené v suchu a nepodľahly nijakým hnilobným alebo kvasným procesom.

V poslednom čase venovali sme zvýšenú pozornosť pestovaniu maku ako východzej surovine pre izoláciu alkaloidov. Mali sme snahu vypestovať také odrody maku, ktoré by obsahovali čo možno najviac morfinu i ostatných alkaloidov, pričom by však mak splnil aj svoje poslanie ako poľnohospodárska plodina, že by totiž obsah semena (hektárový výnos maku) nebol menší než pri odrodách maku na ópiové alkaloidy chu-

dobných. Pri týchto pokusoch dbá sa aj o to, aby množstvo pliev, resp. toboliek bolo čo najväčšie. Našou snahou je aj zmechanizovať sber makovic, čo by bolo, pravda, možné iba vtedy, keby sa všetky tobolky u jednotlivých rastlín vyvinovaly v približne rovnakých výškach, pretože v opačnom prípade by sa s tobolkami získalo aj veľké množstvo stopiek, ktoré sú na alkaloidy veľmi chudobné.

Podľa dosiaľ uskutočnených pokusov obsah alkaloidov závisí predovšetkým od odrody maku. V ČSR sa pestuje pomerne veľké množstvo domácich odrôd, ktoré sa líšia medzi sebou veľkosťou i množstvom toboliek, farbou semena, rôznym vegetačným časom, počtom prihrad v tobolkách atď. Vcelku rozlišujeme dva botanické druhy maku, tzv. h l e d á k, ktorého zrelé tobolky sa pod bliznou otvárajú a semeno tade vypadáva a tzv. s l e p á k, ktorý má makovice väčšie, týchto však je na rastline menej a tobolky i po dozretí zostávajú zatvorené. Prvý druh sa pestuje skôr len ako ozdobný (dánske sortimenty, Danebrog), prípadne rastie iba divo. Druhý druh je našou poľnohospodárskou plodinou a z neho sa získavajú ópiové alkaloidy. Pestuje sa niekoľko zošľachtených odrôd tohto maku a tieto delíme podľa farby semena na modrosemenné a jasnosemenné, pričom jasnosemenné sa delia ďalej na sivo-, ružovo- a bielosemenné.

U nás najrozšírenejšia odroda je mak modrosemenný, ktorý je bohatý ako na množstvo semena, tak i na množstvo morfinu a ostatných alkaloidov. Pestuje sa hlavne v južných oblastiach Slovenska, je červenokvetý a dorastá do výšky až 180 cm. Má priemerne veľký počet toboliek guľatého tvaru, ktoré majú až 15 prihrad.

### M a k y j a s n o s e m e n n é

Mak sivosemenný je vysoký druh červenokvetého maku s neskorým časom dozrievania a vyznačuje sa malým počtom dlhých a úzkych toboliek s malým množstvom semena.

Mak ružovosemenný dozrieva tiež pomerne dosť neskoro a líši sa od sivosemenného väčším počtom toboliek, ktoré však majú menší počet prihrad. Obsah semena je o niečo väčší než u predchádzajúceho druhu.

Mak bielosemenný má tiež červené kvety, ale líši sa od predchádzajúcich druhov tým, že na korunnom plátku má bielu škvrnu a skôr dozrieva. Má malý počet toboliek bankovitého tvaru so silne voskovitým povlakom — je to značná nevýhoda pri izolácii alkaloidov z tohto druhu — a v tobolkách je pomerne malý počet prihrad. Je pôvodom z Malej Ázie a k nám ho doviezli z Bulharska a Turecka.

Okrem týchto uvedených druhov pestujú sa ich rôzne krížence, ktoré sú pestro zafarbené, a to od biela cez červeno až do fialova.

V Dánsku sa pestujú hlavne ozdobné maky odrody Danebrog, ktoré v červených korunných plátkoch so silne vykrajovanými okrajmi majú biele škvrny. Ich semená sú žltej farby. Tieto druhy majú veľký počet otvorených toboliek, ktoré sú pokryté pomerne silnou vrstvou voskovitého povlaku. S analytickej stránky sú tieto odrody zaujímavé tým, že v suchých makoviciach je väčší obsah vedľajších alkaloidov než

samého morfínu. Je všeobecne známa divá odroda tohto maku, ktorého kvety sú ohnivočervene zafarbené.

Literárne údaje o obsahu morfínu v makoviciach sa značne rozchádzajú a podľa starších autorov obsah morfínu sa pohybuje v medziach od 0,017 — 0,068%. V novších časoch sa však zistilo, že obsah alkaloidov je vyšší, pričom ako najvyšší obsah sa udáva v makoviciach 0,35 %, v stopkách 0,16% a priemer z celej rastliny 0,25%. H. M. Wuest a A. J. Frey na základe mnohých analýz uvádzajú tieto hodnoty: obsah morfínu v makoviciach od 0,138% až 0,495% s priemerom 0,316%, v stopkách od 0,00% až 0,18%.

Skôr než uvedieme analytické výsledky jednotlivých odrôd maku u nás pestovaných, zmienime sa stručne o metóde, ktorou sme analýzy uskutočňovali. Hoci analytických metód na stanovenie ópiových alkaloidov, v literatúre popísaných, je pomerne veľké množstvo, všetky tieto metódy vzťahujú sa na rozbor ópia a len nepatrné množstvo metód sa zapodieva kvantitatívnym stanovením alkaloidov zo suchých makovic. Alkaloidy, získané extrakciou suchých makovic, sú značne znečistené rôznymi látkami a preto kvantitatívne delenie robí značné ťažkosti. Našou snahou bolo predovšetkým spoľahlivé stanovenie morfínu, ktorý sme stanovovali titračne alebo polarograficky, ako i ostatných alkaloidov (nefenolické alkaloidy), ktoré sme stanovovali vážkove.

#### Titračné stanovenie morfínu.

Rozomleté a vysušené makovice sa najprv nechajú nabobtnať roztokom sódy a potom smesou chloroformu a metanolu sa po tri až štyri hodiny extrahujú v Soxhletovom aparáte. Po skončení extrakcie sa chloroformový extrakt vytrepe 10%-ným NaOH a v deliacej nádobke sa oddelí vodná vrstva od chloroformovej. Vo vodnej vrstve sa alkalita upraví tak, aby pH bolo 9,1 a potom sa z nej vyextrahuje morfín Rasmussenovým roztokom, čo je smes chloroformu a izopropylalkoholu. Po dôkladnom oddelení obidvoch vrstiev sa vrstva organického rozpúšťadla odparí do sucha a k destilačnému zvyšku sa pridá alikvotné množstvo  $n/10$   $H_2SO_4$ . Prebytok kyseliny sírovej sa stitruje späť na fenolftaleín s  $n/10$  NaOH. Viazané množstvo kyseliny sírovej je ekvivalentné množstvu morfínu a

$$1 \text{ ccm } n/10 \text{ } H_2SO_4 = 0,02852 \text{ g morfínu.}$$

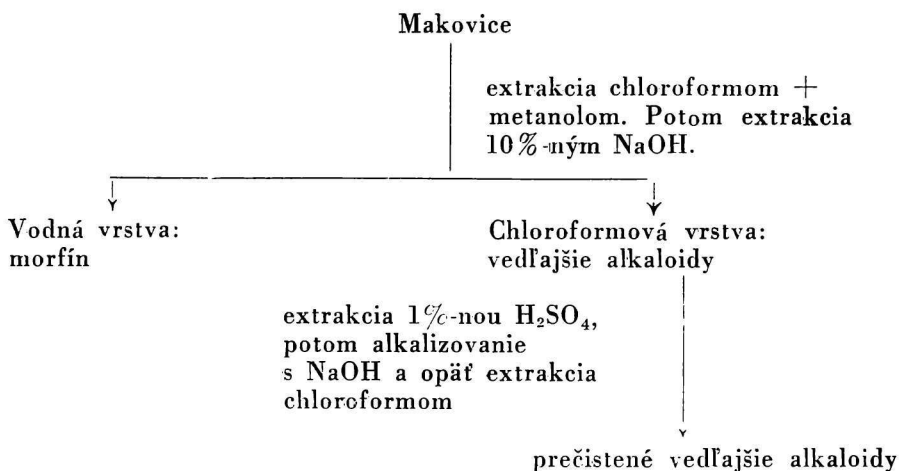
#### Polarografické stanovenie morfínu.

Ako pri titračnej metóde, tak i v tomto prípade sa makovice najprv vyextrahujú chloroformom, potom sa chloroformovaná vrstva odparí do sucha a destilačný zvyšok sa rozpustí v  $n/1$  HCl. V kyslom prostredí prítomný morfín sa za studena prevedie pôsobením  $NaNO_2$  na nitrozomorfín, ktorý sa potom za prítomnosti želatíny stanoví polarograficky.

## Stanovenie ostatných alkaloidov

Chloroformový roztok po oddelení morfínu sa vyextrahuje 1%-nou kyselinou sírovou, čím vedľajšie alkaloidy prejdú v podobe solí do kyslého roztoku. Prídavkom NaOH sa kyslý roztok zalkalizuje a prítomné vedľajšie alkaloidy sa už teraz ako bázy vyextrahujú chloroformom. Po oddelení vrstiev sa chloroformová spracuje tak, že po oddestilovaní chloroformu sa destilačný zvyšok rozpustí v étere, éterový roztok sa prefiltruje do odváženej banky, potom sa éter oddestiluje a destilačný zvyšok sa vysuší do konštantnej váhy. Tým sa získa celkové množstvo vedľajších alkaloidov.

### Schéma delenia morfínu od ostatných alkaloidov.



Úvedeným deliacim postupom sme uskutočňovali všetky naše analýzy a získali sme tieto hodnoty:

### Nezrelé makovice:

Obsah sušiny	— — — — —	14,8	%
Obsah morfínu	— — — — —	0,234	%
Obsah nefenolických alkaloidov	— — — — —	0,301	%
Rozbor nezrelého semena:			
Obsah morfínu	— — — — —	0,079	%
Obsah nefenolických alkaloidov	— — — — —	0,112	%

Zo získaných výsledkov vidieť, že nezrelé makovice obsahujú väčšie množstvo nefenolických alkaloidov než morfínu. Pretože v zrelých makoviciach je pomer morfínu a vedľajších alkaloidov práve opačný, je zrejmé, že priebehom dozrievania rastliny nastáva rozklad nefenolických alkaloidov na úkor tvorby morfínu.

### Zrelé makovice:

#### Modrosemenný mak

	obsah morfínu:	obsah vedľ. alkaloidov:
Váhovský druh	0,581%	0,225%
Dvorský azúr	0,528%	0,130%
Karlov mak	0,578%	0,148%
Hanácky modrý	0,488%	0,187%

U tohto druhu maku uskutočnili sa analýzy päťdesiatich vzoriek z úrody v roku 1949 a 1950 a získali sa tieto priemerné hodnoty:

Úroda z roku:	obsah morfínu	obsah vedľ. alkaloidov:
1949	0,480%	0,207%
1950	0,571%	0,232%

#### Sivosemenný mak:

	obsah morfínu:	obsah vedľ. alkaloidov:
Chlumecký striebrosivý	0,587%	0,180%
Hokešov striebrosivý	0,606%	0,220%

U tohto druhu maku bolo analyzovaných 15 rôznych odrôd a z úrody v roku 1949 a 1950 získali sa tieto priemerné hodnoty:

Úroda z roku:	obsah morfínu	obsah vedľ. alkaloidov:
1949	0,301%	0,115%
1950	0,454%	0,164%

#### Ružovosemenný mak:

	obsah morfínu:	obsah vedľ. alkaloidov:
Toporec	0,346%	0,120%

Priemerné výsledky z úrod v roku 1949 a 1950 boli u 16 druhov tohto maku tieto:

Úroda z roku:	obsah morfinu	obsah vedľ. alkaloidov:
1949	0,303%	0,143%
1950	0,377%	0,181%

#### Pielosemenný mak :

	obsah morfinu:	obsah vedľ. alkaloidov:
Táborský	0,554%	0,131%
Selekty	0,492%	0,168%
Detenický	0,499%	0,155%
Váhovský kríženec	0,637%	0,297%

U tohto druhu maku bolo analyzovaných 30 druhov, ktoré v rokoch 1949 a 1950 dávaly tieto priemerné výsledky:

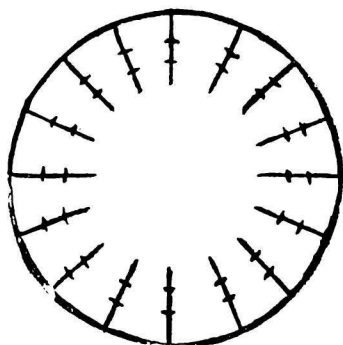
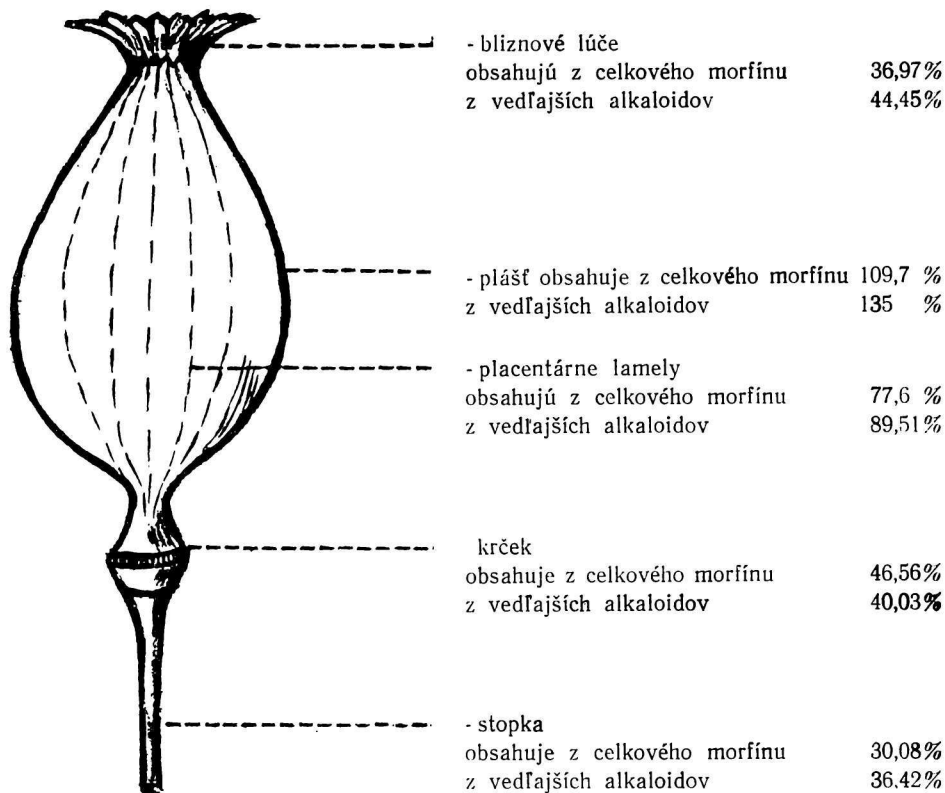
Úroda z roku:	obsah morfinu	obsah vedľ. alkaloidov:
1949	0,312%	0,123%
1950	0,431%	0,200%

Priemerný obsah alkaloidov v ozdobných hľadákoch dánskej odrody Danebrog v rokoch 1949 a 1950 je tento:

Úroda z roku:	obsah morfinu:	obsah vedľ. alkaloidov:
1949	0,247%	0,251%
1950	0,373%	0,156%

Aby sme si urobili dokonalý obraz o rozložení alkaloidov v makoviaciach, uskutočnili sme chemický rozbor Váhovského kríženeča, ktorého celkový obsah morfinu bol 0,625% a obsah vedľajších alkaloidov 0,162% tak, že pri tomto rozbere brali sme do práce jednotlivé anatomicke složky makovic. Z tejto práce získali sme takéto výsledky:

	obsah morfinu:	obsah vedľ. alkaloidov:
Bliznové lúče	0,231%	0,072%
Plášť	0,687%	0,214%
Placentárne lamely	0,485%	0,145%
Krčky	0,291%	0,065%
Stopky cca 10 cm dĺžky	0,188%	0,059%



prierez placentárnymi lamelami

### S ú h r n

V tejto práci podali sme prehľad analýz jednotlivých druhov maku, vyskytujúcich sa na území ČSR, a porovnali sme obsah alkaloidov v úrodách z roku 1949 a 1950. Z uvedených výsledkov je jasné, že priemerný obsah alkaloidov je najväčší u modrosemenného maku, ktorý pritom

dával i najväčší hektárový výnos. Naproti tomu obsah alkaloidov v obdobných druhoch je pomerne nižší a v týchto prevládajú vedľajšie alkaloidy nad morfinom. Z uvedených výsledkov ďalej vysvitá, že uznávané odrody maku majú pomerne veľký obsah alkaloidov a najvyšší obsah týchto sa dosiahol krížením Váhovského druhu s bielosemenným. Tento kríženec mal obsah morfinu 0,637% a obsah vedľajších alkaloidov 0,297%, takže celkový obsah alkaloidov dosahuje hodnotu skoro 1%. čo proti priemerným hodnotám, pohybujúcim sa okolo 0,5%, znamená nepomerný pokrok a zisk.

Pri šľachtiteľských prácach sa tiež zistilo, čo v predchádzajúcom texte nie je podrobnejšie rozvedené, že priaznivý vplyv na obsah alkaloidov má aj hnojenie, a to hlavne dusíkatými hnojivami, ďalej že za tých istých pracovných podmienok v suchších rokoch je obsah alkaloidov väčší než v rokoch vlhkých. Toto je zrejmé z porovnania údajov z rokov 1949 a 1950. Využitím týchto znalostí a pestovaním odrôd maku, bohatých na alkaloidy, získal by náš priemysel oveľa cennejšiu surovinu, ktorá by pri tých istých výrobných nákladoch a tých istých množstvách východzieh surovín podstatne zvýšila produkciu.

## ВЫВОДЫ

В настоящей статье мы сделали перечень отдельных сортов мака, находящихся на территории Чехословакии, и мы сопоставили содержания alkaloidов в урожаях в году 1949 и 1950. Из приведенных результатов ясно, что среднее содержание alkaloidов является самым большим и синесеменного мака, у которого наблюдался наибольший урожай с гектара. Наоборот, содержание alkaloidов в нарядных сортах является сравнительно меньше и здесь преобладают побочные alkaloidы в ущерб морфина. Из приведенных результатов далее следует, что признанные сорта мака обладают сравнительно большим содержанием alkaloidов а самого большого содержания alkaloidов было достигнуто гибридацией ваговского сорта с белосеменным. У этого гибрида было содержание морфина 0,636% и содержание посторсных alkaloidов 0,297%, так что общее содержание alkaloidов достигает почти 1%, что по сравнению с средними значениями, колеблющимися около 0,5% обозначает существенный успех и большую прибыль.

В улучшительских работах тоже установлено, что благоприятное влияние на содержание alkaloidов оказывает тоже уваживание, и то особенно азотистыми удобрениями, далее, что в одинаковых условиях, в более сухих годах содержание alkaloidов больше чем в влажных. Исползованием этих знаний и разведением сортов обильных alkaloidами, наша индустрия получила бы более ценное сырье, которое при одинаковых расходах по производству и одинаковых количествах начального сырья существенно убольшало бы продукцию

## Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wurde eine Analysenübersicht einiger auf dem Gebiete der CSR vorkommenden Mohnsorten wiedergegeben und der Alkaloidgehalt der Ernten stammend aus den Jahren 1949 und 1950



verglichen. Aus den angeführten Ergebnissen ist es klar, dass der durchschnittliche Alkaloidgehalt am grössten beim blausamigen Mohn ist, dem auch die grösste Hektarausbeute entsprach. Dagegen ist der Alkaloidgehalt in den Ziersorten verhältnismässig niedriger und herrschen in diesem Nebenalkaloide über dem Morphin vor. Weiter stellte sich heraus, dass die anerkannten Mohnsorten tatsächlich einen hohen Alkaloidgehalt besitzen; der höchste Gehalt wurde durch Kreuzung der Sorte Váhoves mit der weissamigen Sorte erzielt. Dieser Kreuzling wies einen Morphingehalt von 0,637% nebst einem Gehalt von 0,297% Nebenalkaloide auf, sodass der Gesamtgehalt an Alkaloiden den Wert von fast 1% erreicht, der gegenüber den sich um etwa 0,5% bewegenden Ausbeuten, einen unvergleichlichen Fortschritt und Gewinn bedeutet.

Bei den Zucharbeiten wurde festgestellt, — was im vorangehenden Text nicht ausführlicher auseinandergesetzt ist, — dass der Alkaloidgehalt auch durch Düngung begünstigt wird, insbesondere durch Stickstoffdünger, weiters, dass unter sonst gleichen Arbeitsbedingungen der Alkaloidgehalt in trockenen Jahren grösser ist als in feuchten Jahren. Das tritt krass zum Vorschein beim Vergleich der Ernten 1949 und 1950. Durch Auswertung dieser Erkenntnisse und durch Züchtung von Mohnsorten mit reichem Alkaloidgehalt hat es unsere Industrie in der Hand einen um vieles wertvolleren Rohstoff zu gewinnen, welcher bei sonst gleichen Herstellungskosten und gleichen Mengen der Ausgangsstoffe die Produktion bedeutend zu erhöhen vermag.

#### Literatúra

- Chem. Ztg. 60, 356, (1936).  
Festschrift E. C. Barell (Bazilej), 1936, 556.  
Arch. d. Pharmazie (1935), 97 — 113.  
Promyšlenost organičeskoj chimii 2, 104 (1936).  
Merck's Bericht 1940, 29—40.  
Bulletin des Sciences Pharmacologiques 1939, 376 — 387.  
Bulletin de la Fédération internationale pharmaceutique 21 e année No. II, 1947, 233.