

۱۴۷۶

شماره پایان نامه ۱۸۲۵

دانشگاه تهران

دانشکده دارو سازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع :

بررسی فیتوشیمی گیاهان ایران از نظر آلکالوئید ، تانن  
فلاونوئید ، ساپونین و خاصیت ضد تومور سرطان

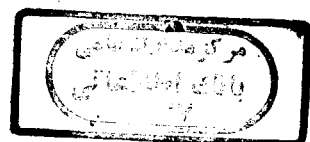
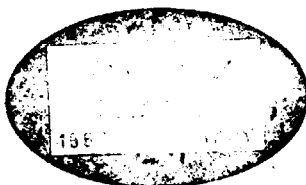
استاد راهنما :

جناب آقای دکتر یعقوب آئینه چسی

نگارش :

عبدالرضا شریف

سال تحصیلی ۵۱-۵۰



۱۴۷۶

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۴	آلکالوئیدها
۱۶	تانن ها
۲۴	فلا ونوئیدها
۳۶	ساپونین ها
۴۰	خلاصه‌ای درباره آزمایشهای داروهای ضد تو موری
۴۳	کارهای انجام شده
۵۰	جدول ها
	رفرانس

## مقدمه

در تمام دوران هستی بشر گیاه نقش قاطعی در زندگی انسان بازی—

کرده ، چه در دوران تو حش انسانهای اولیه و چه امروز که از تمدن والافی

بر خوردار است ، بعنوان بزرگترین منبع غذائی بشر ، از وی جدا نبود هاست

گیاه بر زندگی انسان اثر گذاشته و انسان آگاه بر این اثر زمانی

بعنوان سمبل زندگی خود گیاه مورد نیازش را پرستیده است .

و انسان بر زندگی گیاه اثر گذاشته عده ای را کشت داده ، انواع

مورد پسند خود را انتخاب کرده و پرورش داده و تا امروز به این کار ادامه

میدهد و با انتخاب انواع دورک و تغییر در ماهیت بعضی از گیاهان انواعی

را بوجود آورده که هیچگاه در طبیعت بدون انسان بوجود نیامدند و

بدون انسان قادر به ادامه زندگی نیستند .

همراه با اولین و ابتدائی ترین استفاده انسان از گیاهان بعنوان

غذا بشر اولیه پی برد که گیاهان علاوه بر خوراکی بودن خواص دیگری هم

ممکن است داشته باشند ، از بعضی بعنوان دارو استفاده کرد و از برخی

دیگر که سعی بودند دوری نمود .

قرنها میگذرد که انسان بخواص دارویی پاره ای از گیاهان پی برده

و از آنها بعنوان دارو استفاده میکند زمانی جادوگر بود و بصورت يك امر  
 ماورالطبیعه و جادویی به گیاهان دارویی مینگریست، آنها را همراه مواد  
 آهنگها و رقصها و مراسم گوناگون خرافی مصرف میکرد و بدین وسایل از يك  
 روان درمانی نیز استفاده مینمود در این زمان برای حالت مرموز دادن به  
 داروها آنها را تغییر شکل میداد، میجوشاند یا دم میکرد با دود و  
 آتش همراه مینمود، با مواد معدنی مخلوط میکرد و این خود تغییر دادن  
 بود و استفاده از گیاهان باشکالی غیر طبیعی و یا بعبارت دیگر گیاهان  
 را برای درمان تغییر داد و اشکال گوناگون دارویی را تجربه کرد و هم  
 چنین گیاهان تازه ای را شناخت و به گیاهان دارویی افزود و تا امروزه  
 بدین کار البته بصورتی مدرن و پیشرفته ادامه میدهد و گیاهان را بررسی  
 مینماید .

با توسعه فعالیتها ی تحقیقاتی بر روی گیاهان در ایران لزوم يك  
 بررسی کلی جهت تعیین گیاهانی که باید مورد تحقیق بیشتر قرار گیرند به  
 چشم میخورد چون پیدا کردن موضوع تحقیق اهمیت خاصی دارد و با توجه  
 به این که هر محقق بتنهائی قادر به انجام چنین کاری نیست از اینرو با همکاری  
 گروه های علاقمند تصمیم بشروع این کار گرفته شد و امیدواریم با کوشش

بیشتر و امکانات بهتر برای جمع آوری نمونه ها این تحقیق ادامه پیدا کند .

در این رساله تعداد ۴۰ عدد گیاه جمع آوری و آزمایشات گوناگونی

جهت تشخیص آلکا لوئید، فلا و نوئید ، تانن و ساپونین بر روی آنها انجام

داده شده و نتایج حاصله در جدولهای مربوطه با ذکر نام گیاه، محل برداش<sup>ت</sup>

تاریخ برداشت و قسمتهائی از گیاه که مورد استفاده قرار گرفته نوشته شده

است . و همچنین نتایج حاصله از آزمایشات ضد تو مور سرطانی که روی عصاره

اتانولی فرستاده شده به مرکز تحقیقاتی ضد سرطان N, I, H واقع در ایالت

مریلند آمریکا انجام گرفته نیز در این جدول آمده است .

از جناب آقای دکتر محمد صادق مبین و جناب آقای دکتر احمد قهرمان ، —

اساتید محترم دانشکده علوم دانشگاه تهران که گیاهان مزبور را نامگذاری

فرموده اند تشکر می نمایم .

## آلکا لوئیدرها (۱)

در سال ۱۸۱۲ داروساز آلمانی **Ferderic, w, Sertuner** نتیجه

مطالعات خود را درباره جدا کردن يك ماده کریستال از ترپاک، انتشار داد و آنرا مرفین نامید. دنباله مطالعات و متد ساده ای که **Sertuner** برای جدا کردن مرفین بکار برده بود توسط سایر محققین نیز مورد استفاده قرار گرفت و تعداد زیادی از ترکیبات جدید از نباتات استخراج شده که به واسطه دارا بودن خاصیت قلیائی آنها را آلکا لوئید نامیدند.

خاصیت قلیائی در آلکا لوئیدها بواسطه وجود اتم ازت در ملکول این اجسام میباشد. البته ترکیبات دیگری مانند امین های فیزیولوژی که از منابع نباتی و حیوانی بدست میآیند مانند هیستامین، آدرنالین و — سروتونین نیز در این طبقه بندی قرار میگیرند. بطور کلی تعریف آلکا لوئیدها این قرار است: آلکا لوئیدها موادی هستند که دارای حد اقل يك اتم — ازت در حلقه هتروسیکلیک بوده و دارای اثرات فیزیولوژیکی باشند. وجود — آلکا لوئیدها در طبیعت محدود به گروه مشخصی از نباتات نبوده بلکه در تعداد زیادی از قارچها و گیاهان عالی وجود دارند. بیش از ۸۰۰ گونه از ۷۷ خانواده گیاهی که امروزه شناخته شده اند تولید آلکا لوئید

مینمایند . مقدار آلکا لوئید تولید شده در گیاهان مختلف متفاوت بوده  
 بطوریکه در پوست کنکینا مقدار آن تا ۱۵٪ و در بعضی از انواع —  
 اصلاح شده مقدار آلکا لوئید به ۴۰٪ میرسد ، در حالیکه در قارچ —  
 ارگودوسگل مقدار آلکا لوئید در حدود ۱/۱ درصد میباشد . تحقیقاتی  
 که تا کنون جهت جستجوی آلکالوئید ها بر روی گیاهان انجام گردیده <sup>قص</sup> ناس  
 میباشد و بنابراین تحقیقات دامفهدارتری بر روی گیاهان باید انجام —  
 گیرد تا بدینوسیله بتوان بطور قطع در باره وجود آلکا لوئیدها در خانواده  
 های گیاهی اظهار نظر نمود .

در بین گیاهان نهان دانه Angiosperm لگومینوزها —

Leguminose پا پاوراسه Papaveraceae رانکولا سه —

Ranunculaceae رویاسه Rubiaceae سولاناسه Solanaceae

Berberidaceae تولید آلکا لوئید مینمایند . گیاهان

بازدانه Gymnosperm بندرت دارای آلکالوئید میباشند .

آلکا لوئید های اختصاصی که دارای ساختمان ملکولی غامضی اند .

معمولا " مختص خانواده گیاهی خاصی میباشند . ( مانند هیوسیامین

در خانواده سولاناسه و کلشی سین در لیلیاسه )

نیکوتین در تعداد زیادی از تیره های گیاهی یافت میشود و از این قاعده مستثنی است و این به علت بیوسنتز آسان ملکول این آلکا لوئید میباشد .

آلکا لوئید ها ممکن است در اندامهای گوناگون گیاهان وجود — داشته باشند . در دانه ها ( نوامیک ، وکلشیک ) در میوه ها ( فلفل — سیاه و شوکران ) در برگها ( بلا دون و هیوسیاموس ) در ریشه ها ( آکونیت و ریشه بلا دون ) در ریزم و ریشه ها ( ایپکا و هیدراستیس ) و در پوست ( سنکوناوانار ) وجود دارند . آلکا لوئید ها در قارچها نیز وجود — دارند مانند ارگوو قارچ آمانتیا .

خواص آلکا لوئیدها : آلکا لوئیدها معمولاً دارای یک اتم ازت میباشند، در بعضی از آنها مانند ارگوتامین ممکن است تا پنج عدد ازت در ملکول آنها باشد . اتم ازت بصورت آمین نوع اول (  $RNH_2$  ) یا نوع دوم (  $R_2NH$  ) یا نوع سوم (  $R_3N$  ) ممکن است باشد . چنین ترکیباتی دارای خاصیت قلیائی بوده ولی قدرت قلیائیت آنها بستگی به زیادی ساختمان ملکول ، وجود و محل قرار گرفتن سایر عوامل در ملکول دارد . آلکا لوئید هائیکه دارای اتم ازت چهار ظرفیتی اند  $[(R_4N)^+ X^-]$  مانند کلر هیدرات توبوکورارین یا کلر هیدرات موسکارین از نظر کلی جزو



آلکا لوئید ها محسوب نمیشوند چون اتم ازت در این ترکیبات فاقد اتم هیدروژن بوده و از اینرو خواص شیمیائی آنها کاملاً متفاوت است ولی از نقطه نظر سهولت معمولاً این گروه از ترکیبات را نیز جزو آلکا لوئید ها - طبقه بندی میکنند . سایر ترکیبات ازت دار که دارای خواص فیزیولوژیکی میباشند مانند باز های پورین و پیریمیدین نیز معمولاً در زمره آلکا لوئید ها مورد بحث قرار میگیرند .

آلکا لوئید ها دارای خواص فیزیکی و شیمیائی مشترک زیادی میباشند  
اکثراً در آب غیر محلول یا کم محلول بوده و با اسید ها تولید املاح محلولند  
در آب را مینمایند . آلکا لوئید های آزاد معمولاً در اثر وکلوروفرم محلولند  
ولی املاح آنها در این حلالها غیر محلولند و بدینوسیله آلکا لوئید ها را میتوان جدا و خالص نمود . اکثر آلکا لوئید ها بصورت متبلور و جامد - بوده، گرچه بعضی از آنها بی شکل و تعدادی نیز ( کونیئین - نیکوتین - اسپارتین ) که فاقد اکسیژن در ملکول خود هستند ماغ میباشند املاح آنها  
آلکا لوئید ها معمولاً متبلور بوده و خواص و شکل میکروسکپی این کریستالها اغلب وسیله جهت تشخیص سریع آنها میباشد .

واکنش های عمومی الکا لوئید ها - واکنشهای مشترک آلکا لوئید ها

بسیار زیاده بوده و اغلب این را آکسیون ها با آمین ها و پروتئین ها نیز انجام میگیرد. لذا در مرحله اول باید سعی نمود که این ناخالصیها را از آلکا لوئید ها جدا نمود و سپس اقدام به تشخیص آلکا لوئید نمود. آلکالو-ئید ها با معرفهائی مانند اسید فسفوتنگستیک، محلول یدیدوره، اسید سیلیکوتنگستیک و غیره تولید رسوب مینمایند. معرفهائی اختصاصی نیز وجود دارند که با آلکا لوئید ها تولید رنگهای مشخصی مینمایند. این معرفهها معمولاً دارای اسید سولفوریک غلیظ که حاوی ترکیبات دیگری مانند فرمل اسید سلنیک و انادات آمونیوم و پارادی متیل امینونز آلدهید و غیره میباشد.

رنگی که هر کدام از این معرفهها با آلکا لوئید ها تولید مینمایند مشخص نوع آلکا لوئید مورد آزمایش است. بهترین طریقه برای تشخیص — آلکا لوئید ها استفاده از روشهای جدید کروماتوگرافی روی کاغذ و تین لایرو استفاده از طیف ماوراء بنفش و اشعه ماوراء قرمز و  $N, M, R$  و غیره میباشد.

ایزومری آلکا لوئید ها معمولاً دارای یک یا چند کربن غیر قرینه بوده و در نتیجه از نظر نوری فعال میباشد درجه چرخش نوری — جهت هر آلکا لوئید از ثابت های فیزیکی آن آلکا لوئید میباشد.

و از این خاصیت برای تعیین مقدار آلکا لوئید مورد نظر میتوان استفاده

نمود در اکسر موارد ایزو مرچگرد (-) **Leverotatory** دارای اثر

فارما کولوژی قویتری از ایزو مرراستگرد (+) **Dextrorotatory**

میشود. اصولاً علامت d و l را برای نشان دادن راست گرد بودن یا

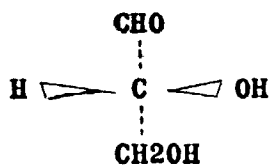
چپ گرد بودن ایزو مرهای مربوطه بکار برده و نباید آنها را با علامت

D و L اشتباه نمود. علامت D و L بستگی به چرخش نور پوسیله

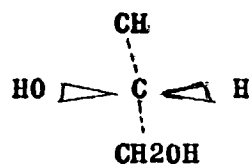
آلکا لوئید ندارند بلکه مربوط به طرز قرار گرفتن اتمها در ملکول و مقایسه

آن نسبت بیک جسم رفرانس که وضعیت فضائی اتمهای مشکله آن قبلاً تأیید

شده است میباشد. جسم رفرانس معمولاً آلدهید گلیسرک میباشد.



D-(+) آلدهید گلیسرک



L-(-) آلدهید گلیسرک

مثالهای زیر اختلاف زیادی را در مورد اثر فارما کولوژی بین ایزو مرهای

مختلف آلکا لوئید وجود دارد روشن میسازد:

اثر فشاری ( Pressur ) ایزو مر Ephedrine (-) D و (+) D

Ephedrine بترتیب برابر ۳۶ و ۱۱ میباشد و این میرساند که ایزو مرچگرد

سه برابر و نیم از ایزو مر راست گرد موثر تر است . 1 (-) هیوسیامین  
 دو برابر از مخلوط را سمیک ( آتروپین ) موثر تر است . اثر فارما کولوژی  
 (-) ارگوتامین سه تا چهار برابر از ایزو مر راست گرد آن ( ارگوتامین )  
 بیشتر می باشد و معمولا " فرم (-) یا را سمیک را بجای ایزو مر (+) بکار  
 میبرند .

البته بعضی از آلکا لوئید های راست گرد نیز وجود دارند که -  
 حداکثر خاصیت درمانی ایزو مر مربوطه را ظاهر می سازند . چنانچه  
 d-Tubocurarine فرم راست گرد آن مصرف میشود .

در بعضی دیگر از آلکا لوئید ها هر دو ایزو مر راست گرد و چپ  
 گرد مورد استفاده طبی می باشند . چنانچه کینین که فرم چپ گرد و کینیدین  
 که ایزو مر راست گرد است از این دسته اند . کینین اکثرا " بعنوان داروی  
 ضد مalaria بکار برده میشود در صورتیکه کینیدین را در ناراحتی های  
 قلبی بکار میبرند .

تهیه آلکا لوئید ها - تهیه آلکا لوئید ها بمقدار صنعتی بستگی  
 به نوع آلکا لوئید دارد مثلا " استریکینین را ممکن است حرارت داده یا با -  
 قلیائیات و اسید ها مجاور نمود در حالیکه ارگوتامین یا Germitrine

در اثر حرارت یا قلیائیات تجزیه میگردند . اصولاً استخراج آلکالوئیدها

عبارت از انتقال ملح آلکا لوئید ها به محلول آبی است و با قلیائی کردن

آلکا لوئید را بصورت باز آزاد در آورده و بوسیله حلال آلی مانند کلروفرم

استخراج مینمایند . پس از جنگ دوم از رزینهای تعویض کننده یون جهت

استخراج صنعتی آلکا لوئید ها استفاده شده ، بدین ترتیب که عصاره

آبی گیاه را از ستونهای محتوی رزینهای تعویض کننده یون عبور داده در

نتیجه تمام کاتیونها ( آلکا لوئیدها ) جذب رزین گشته و سپس با بکار بردن

اسید قوی آلکا لوئید های جذب شده به رزین را دوباره آزاد مینمایند .



مخلوط آلکا لوئیدها که بدین ترتیب بدست میاید بوسیله یک یا —

چند متد زیر بطور کامل میتوان مجزی و هر آلکا لوئید را بطور خالص تهیه

نمود .

تبلور جزء بجزء

کرو ماتوگرافی روی ستون و روی کاغذ

گاز کرو ماتوگرافی

عمل آلکا لوئید ها در گیاه : بطور کلی تجمع آلکا لوئید ها ابتدا در بافتهای جوان و فعال و سپس در بافتهای مرده سلولهای گیاهی انجام میگردد .

۱- مواد سمی بوده که سبب محافظت گیاهان از گزند حشرات و حیوانات میگردد .

۲- مواد حاصله از آخرین مرحله متابولیسم و اکنشهای ضد سمی موادى که برای گیاه زیان آورند میباشند .

۳- ممکن است اثری مشابه هورمونها داشته و دارای عمل تنظیم کننده در رشد نباتات باشد .

۴- مواد ذخیره ای بوده که بعداً جهت سنتز پروتئینها ممکن است بکار رود .

۵- بنظر میرسد که آخرین مرحله متابولیسم پروتئینها باشند . مطالعات اخیر نشان داد ، است که حالت ( ۵ ) زیاد مهم نبوده چون تبدیل آلکا لوئید ها با واکنشهای برگشتی به اسید های آمینه - ممکن نیست و بطور کلی جز در موارد بسیار نادر وجود آلکا لوئید ها برای زندگی گیاه چندان حیاتی بنظر نمیرسد . تولید آلکا لوئید ها را در

گیاه ممکن است بعلت نقص متا بولیسم دانست و بنا براین آلکا لوئید ها—

محصولات دفعی بوده که در اندامهای تولید کننده آنها باقی میمانند.

طبقه بندی و نامگذاری آلکا لوئید ها— چون آلکا لوئید ها دارای

ساختمان ملکولی غامضی هستند بنا براین نامگذاری شیمیائی برای آنها

فوق العاده مشکل میباشد معمولاً \* ممکن است :

( ۱ ) — اسم آلکا لوئید از گیاه مولد آن اقتباس شود ( هیدراستین

آتروین )

( ۲ ) — از اسم اختصاصی گیاه مولد آلکالوئید ( کوکائین—بلادوشین )

( ۳ ) — از اسم کلی دارویی که بدست میآید ( ارگوتامین )

( ۴ ) — از روی خاصیت فیزیولوژیکی آنها ( امتین—مرفین )

( ۵ ) — بندرت از اسم کاشفلاکا لوئید ( پلترین ) استفاده میشود .

برای تشخیص آلکا لوئید های متعددی که از يك منبع بدست میآید

پا افزودن پیشوند یا پسوند استفاده میشود . ( کنین — کنیدین — هیدرو—

کنین ) — طبق قرارداد بین المطلقاً آخر اسم آلکا لوئید باید بحروف ine

ختم گردد . آلکا لوئید ها را معمولاً " ازروی ساختمان هسته ملکول آنها

طبقه بندی مینمایند . ساختمان شیمیائی این هسته ها در زیر نشان—