

شماره پایان نامه ۱۸۶۵

دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع: تشخیص ترکیبات دارویی (آکالوئید ها)
بطریقه میکرو کریستالوسکپی و میکرو کریستالوآپتیک

استاد راهنما: جناب آقای دکتر مقصودی

نگارش: آنیقه ضمییری

سال تحصیلی ۵۳ - ۱۳۵۲



۱۱۷۲۵

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر مقصودی
که در تهیه و تنظیم این پایان نامه شصاره
! زکمه و راستنمایی ایشان برخوردار بوده ام

۱۱۷۳۵

تقديم به :

ديأت محترم قضاة

” فهرست مطالب ”

شماره صفحه -----	عنوان -----
۱	مقدمه
۳	شکل و وظایف در کریستالها
۵	فرمهای بی قاعده
۶	موارد استعمال میکرو کریستال تست
۸	معرفها
۱۱	میکرو کریستالوسکپی
۲۴	نور پلاریزه
۲۴	میکروسکپ پولاریزان
۲۹	زاویه خاموشی و اندازه گیری آن
۳۲	تصریف محور نوری بلورها
۳۳	اجسام ایزوتروپ و آنیزوتروپ
۳۷	آتروپین سولفات
۴۲	آکونیتین
۴۴	آمید و پیرین
۴۶	آنستزی
۵۰	باربیتال
۵۱	بروسین
۵۶	کافئین
۶۱	کوکائین

” شهرست مطالب ”

<u>شماره صفحه</u>	<u>عنوان</u>
٦٤	كدئين
٦٦	كولين
٦٩	د كائين
٧٤	د كولين
٧٧	اسكوپولا مين
٨١	استركنين
٨٧	افدرين
٩٠	فيزوستيگمين ساليسيلات
٩٠	فناستين
٩٣	فنوباربيتال
٩٤	فروكائين
٩٧	هيوسيامين هيد روبرمور
١٠١	كينين
١٠٣	مرفين
١٠٨	نيكوتين
١١٠	پاپاورين
١١١	سالسولين
	خلاصه ونتيجه
	منابع وماخذ

...

میکرو کریستالتست یکی از قدیمترین ، ساده ترین و حساس ترین تست هائی است که در تشخیص داروها در زهر شناسی مورد استفاده قرار گرفته است. اگر چه امروزه متدهای دیگری جانشین آن شده اند ، معینا مورد توجه است و برای تائید نتیجه آزمایشها بکار برده میشود . در سال ۱۹۶۹ Fulton در این مورد مطالعاتی داشته است.

باید دانست میکرو کریستال تست با تست کریستالوگرافی اختلاف دارد . میکرو کریستال تست روشی است که توسط آن کریستالها را از روی نمای میکروسکوپی آنها تشخیص میدهیم . یعنی محلول مورد آزمایش را با معرف معینی مجاور کرده با هم تولید واکنش می نمایند و کریستال های ایجاد شده را در زیر میکروسکپ تشخیص میدهیم ولی تست میکرو کریستالوگرافی یک تست فیزیکی است که در آن توسط انداوه گیری خواص نوری مختلف اجسام آنها را از هم تفکیک مینمائیم.

میکرو کریستال تست بعنوان متد مقدماتی برای تشخیص ترکیب ناشناخته نامناسب است ولی برای تشخیص نهائی فوق العاده ارزش دارد و معمولا برای تائید یک تشخیص که توسط کرماتوگرافی یا اسپکروفوتومتری انجام شده بکار میرود . عمل به سرعت انجام شده و نتیجه مطلوب عاید میگردد .

میکرو کریستال تست را معمولا در مورد آلکالوئید های ازت دار بکار میبرند

الیه ممکن است برای ترکیبات خنثی و اسید نیز مورد استفاده قرار داد .

گاهی ممکن است در میکرو کریستال تست علاوه بر کریستالهای اصلی کریستال

های فرعی نیز ظاهر گردند ، بدین منظور باید حساسیت واکنش را توسط کم کردن

حجم قطره (تبخیر نمودن آب قطره) افزایش داد .

در سال ۱۹۵۵ کلارک و ویلیام (Clark and Williams)

برای پیدا کردن متد حساس جهت تشخیص و تفکیک مقدار ماده ای که از شستشوی

یک کاغذ کر ماتوگرافی بدست میآید تکنیک میکرو قطره معلق (آویزان) را پیشنهاد و

توسعه داده اند . در عمل احتیاج به بی پت پاستور میباشد برای تهیه آن لوله

شیشه ای که حدود ۲ سانتی متر طول و ۵/۰ سانتی متر قطر داشته باشد آماده

کرده و آن را روی شعله گاز گرم میکنم تا نرم شود سپس آنرا از دو طرف کشیده تا

بارک گردد بطوریکه قطر نازکترین قسمت ۱/۰ سانتی متر شود . سپس لوله را در آن

نقطه شکسته و انتهای آن را روی شعله گرد می نمایم . حال اگر انتهای باریک

این لوله با سطح مایع تماس یابند بر اثر خاصیت لوله های موئین قطره کوچکی از

مایع وارد لوله میشود که این قطره بعنوان میکرو قطره شناخته میشود و مقدار استاندارد ^{این}ی

است که در تمام میکرو کریستال تست ماو میکرو کالرتست ها بکار برده میشود .

حجمی معادل ۱/۰ میکرون دارد بنابراین يك قطره معمولی که حدود ۰/۰۵ میلی متر مکعب حجم دارد برای ۵۰۰ تست مختلف میتواند کافی باشد .

البته باید متذکر شد که انتهای لوله فقط باید با سطح مایع تماس یابد و در آن نفوذ نکند در غیر این صورت ممکن است چندین قطره کوچک در اندازه های نامعلوم به اطراف لوله بچسبند و نتیجه مطلوب بدست نیاید . با این پی پت قطره ای از محلول تست را روی لام قرار داده و روی آن قطره ای از معرف می افزائیم و کمی خراش میدسیم کریستالها ایجاد میگردد که در زیر میکروسکوپ میتوان آنها را تشخیص داد اگر کریستالها بلافاصله ظاهر نشوند بعد از ۲۴ ساعت نتیجه آزمایش را مشاهده میکنیم . زیرا بسیاری از کریستالها بعد از گذشتن ۱۲ ساعت و یا بیشتر شکل میگیرند این- تاخیر يك صفت اختصاصی کریستال ها میباشد . البته در صورت ضرورت میتوان سرعت تبخیر را بالا برد تا نتیجه سریعتر بدست آید .

شکل و ظاهر کریستالها : اشکال گوناگون کریستالی که در میکرو کریستال- تست ظاهر میشوند عبارتند از :

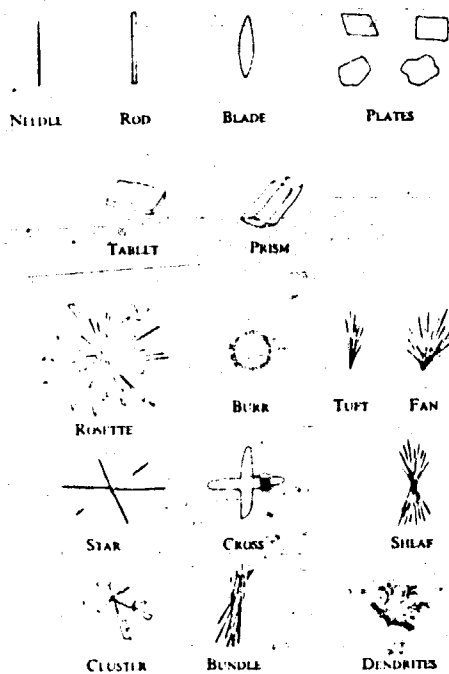


FIG. 2. MICROCRYSTALS

- needle کریستال سوزنی شکل
- rod همان کریستال سوزنی است با انتهای مربعی شکل
- blade بصورت عدسی محدب الطرفین است
- plates کریستالهای صفحه مانند را گویند
- tablet همان پلیت است با ضخامت بیشتر
- prism کریستال منشوری شکل میباشد
- rosette مجموعه ای از کریستالهای باریک است که در یک نقطه جمع شده اند
- burr بصورت توده ایست که قسمت خارجی آن خارمانند است
- fan , tuft بخشی از یک rosette اند
- sheaf عبارتست از دو tuft
- star همان rosette است ولی فقط ۴ تا ۶ جزء دارد
- cross کریستال صلیبی شکل است
- cluster - bundle مجموعه ای از چند کریستال میباشد
- Dendrites اجتماع کریستالهاییست که مثل شاخه منشعب شده اند

فرمهای بی قاعده :

عوامل مختلف سبب میشوند اشکالاتی برای ایجاد کریستالهای حقیقی- بوجود آید آلودگی محلول تست سبب بوجود آمدن کریستالهای زشت و بی قاعده میگردد این اشکال رامیتوان بایکار بردن ماده ای که از شستشوی کاغذ کرما توگرافی و یاتین لایر کرما توگرافی بدست میآید برطرف کرد . پلی مرفیسم نیز گاهگاهی ایجاد اشکال مینماید PH درجه حرارت و عوامل مختلف دیگر در شکل کریستالها اثر دارند . گاهی ظهور کریستالها مربوط به زیادی غلظت يك محلول است . بنابراین باید سعی کرد محلول تست و محلول معرف هم - لظت باشند . اصولا غلظت محلول هائی که جهت میکرو کریستال تست مورد استفاده قرار میگیرند باید حدود ۱ تا ۰/۱ درصد باشد هرچند بعضی از ترکیبات احتیاج به محلولهائی با غلظت بیشتر دارند و کریستالهای بسیار خوب در این غلظت ایجاد مینمایند .

معرفها در اسید سولفوریک معمولی و اسید فسفریک تهیه میشوند . محلول های تست معمولا در اتانول . ۵ درصد تهیه میگردند و سپس اگر لازم باشد اسیدی میشوند . اگر نسبت بیشتری از الکل بکار رود ممکن است سبب رسوب معرف گردد .

بهترین حلالی که میتوان بکار برد اسید استیک ۲ نرمال است اسید کلریدریک نیز حلال خوبی است اما سبب هیدرولیز ترکیبات ناپایدار میگردد .

موارد استعمال میکرو کریستال تست :

همانطور که قبلاً ذکر گردید میکرو کریستال تست بندرت برای جستجوی

داروی ناشناخته بکار میرود ارزش آن در مراحل بعدی است . مثلاً در مورد تشخیص آنرا

ترکیباتی که یکسان تشکیل میشوند یا زمانیکه دو جسم روی صفحه کرمانوگرافی در -

فاصله خیلی کم از یکدیگر و یا روی پرده اسپکرو فتومتریک نزدیک یکدیگر تشکیل شده اند

بکار میبرند . بعنوان مثال : فن مترازین و فن دی مترازین رامیتوان نام برد

آنها هم روی کاغذ کرمانوگرافی (سیستم PI) وهم تین لایر کرمانوگرافی (سیستم

TI) اندازه گرفته شده است و نتیجه همانند است . اسپکتراولتراویوله آنها هم

شبه هم میباشد و راکسیون رنگی با ارزشی ایجاد نمی نمایند . توسط میکرو کریستال

تست در زمان بسیار کوتاه میتوان آنها را از هم تشخیص داد .

فن مترازین با محلول اسید پیکرولونیک کریستالهای ستاره ای شکل ایجاد

میکند در صورتیکه فن دی مترازین با معرف مزبور توده های کوچک سوزنی شکل تولید

مینماید . مورد استعمال دیگر میکرو کریستال تست این است که توسط آن میتوان

ترکیباتی را که با هم ایزومر نوری اند از یکدیگر تمیز داد . البته اگر مقدار کافی از جسم

در دسترس باشد اندازه گیری چرخش نوری آن آسان است ولی موقعی که مقدار جسم

بسیار کم است این امر مشکل است .

برای تشخیص ایزومر چپ بر و راست بر ۳ هیدروکسی^{۱۴}متیل مرفینان (یک میکروقطره از محلول تست را روی لام قرار داده و یک میکروقطره از معرف - (کربنات سدیم) علاوه میکنیم و زیر میکروسکپ مشاهده میکنیم . اگر ایزومر چپ بر باشد رسوب بی‌شکلی تولید میشود ، ولی اگر ایزومر راست بر باشد کریستالهای مشخصی ایجاد میگردد .

تشخیص فرم راست بر و چپ بر و فرم راسیمیک آمفامین آسان نیست ، ولی توسط میکروکریستال تست با اضافه کردن محلول برمورپلاتینیک به محلول یک درصد آن میتوان آنها را از هم تشخیص داد . فرم راست بر و چپ بر صفحه‌های شش‌گوش و لوزی شکل تولید میکنند که بداهور وضوح کپلاریزه میشوند . ولی فرم راسیمیک صفحه‌های نامنظم تولید مینماید که به سختی پلاریزه میشوند .

آتروپین را از همیوسیامین توسط کریستالهائی که با محلول پتاسیم تری آیداید میدهد میتوان تفکیک کرد . غلظت آکالوئیدها باید 1×200 تا 1×800 باشد .

فنیرامین را از مشتقات هالوژنه آن میتوان توسط کرمانتوگرافی روی کاغذ (سیستم PI) تشخیص داد RF آنها کمتر از $27/0$ است . اما مشتقات کلر ، و برمه فنیرامین را باین ترتیب تشخیص میدهند که مشتقات کلر دارای فلئور سانس

آبی اند ولی مشتقات برمه در ر الولتراویوله جذب قوی دارند .

کلر فینرامین و برم فینرامین با محلول ید resette های متراکم

تولید میکنند .

مصرف ها

مصرفهائی که در واکنش های میکروکریستالوسکپی مورد استفاده قرار

میگیرند عبارتند از :

اسیدها :

۱ - محلول ۵ / ۰ درصد اسید پیکریک

۲ - محلول اشباع اسید استیفینیک

۳ - محلول ده درصد اسید کلروپلاتینیک

۴ - محلول ۵ درصد اسید کلروارویک

۵ - اسید نیتریک

۶ - اسید کلروپالادیک

۷ - اسید برمواوریک

املاح

- ۱ - محلول مائی ۱۵٪ یدورکاد میوم
- ۲ - محلول مائی ۵٪ کلرور مرکوریک (سولیمه)
- ۳ - محلول مائی ۱٪ پرمنگنات پتاسیم
- ۴ - محلول ۱۰٪ (مائی) سولفوسیانیور آمونیم
- ۵ - محلول مائی ۱٪ نیترات نقره
- ۶ - محلول مائی ۲۰٪ فروسیانیور پتاسیم
- ۷ - بیکررمات آمونیم ۱٪
- ۸ - یدور پتاسیم
- ۹ - کلرور زنگ یدوره
- ۱۰ - کلرور کاد میوم
- ۱۱ - نیتريت سدیم ۱٪

کمپلکسها

- ۱ - کمپلکس رودانات کاد میوم (۲/۵ گرم کلرورکاد میوم و ۱/۹ گرم -

سولفوسیانیور آمونیم را در ۲۰ میلی لیتر آب حل میکنیم.

۲ - کمپلکس سولفوسیانور نیکل (۱/۲) گرم سولفات نیکل را در ۵ میلی

لیتر آب حل کرده و ۱۲ گرم سولفو سیانور آمونیم که در ۸ میلی لیتر آب حل شده
 بآن علاوه میکنیم) .

۳ - کمپلکس سولفوسیانور منگنز (۴ گرم کلرور منگنز و سولفو سیانور

آمونیم را در ۱۰ میلی لیتر آب حل میکنیم) .

۴ - کمپلکس تترارودانودی آمینو کرمیات آمونیم (ملح رنیک) .

۵- ید و بیسموتات د ویتاس (معرف درازندرف)