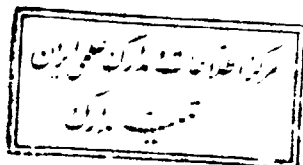


۱۳۷۸ / ۶ / ۲۹



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

عنوان:

جداسازی، تخلیص و شناسایی آکالوئیدهای ساقه گیاه

مامیران (Chelidonium majus L.)

به راهنمایی:

استاد دکتر عباس شفیعی

و مشاوره:

دکتر غلامرضا امین

۳۷۷۹/ک

نگارش:

پیام سیفی

۲۶۴۱۸

شماره: ۴۰۴

سال تحصیلی ۱۳۷۷-۷۸

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	۱- مقدمه
	۲- تیره خشخاش
۷	۲-۱- تعریف و شناسایی
۷	۲-۲- ویژگیهای گیاهی
۹	۲-۳- روش شناسایی جنسهای از پاپاوراسه که در ایران می‌رویند
۱۰	۲-۴- طبقه بندی گیاهان تیره خشخاش
	۳- <b>CHELIDONTUM majus L.</b>
۱۱	۳-۱- نامهای مترادف علمی
۱۱	۳-۲- نامهای عمومی
۱۱	۳-۳- طبقه بندی
۱۳	۳-۴- ویژگیهای گیاه شناسی و ظاهری
۱۴	۳-۵- انتشار جغرافیایی
۱۴	۳-۶- فصل رویش
۱۴	۳-۷- تاریخچه
۱۶	۳-۸- مواد شیمیایی
۱۶	۳-۹- مسمومیت زایی
	۴- آکالوئیدها
۱۷	۴-۱- تعریف

## عنوان

## صفحه

۴-۲- منشاء و پراکندگی	۱۸
۴-۳- عوامل مؤثر بر تولید و تجمع آلکالوئیدهای گیاهی	۱۹
۴-۴- نامگذاری	۲۰
۴-۵- نقش آلکالوئیدها در گیاهان	۲۱
۴-۶- عملکرد فارماکولوژیکی آلکالوئیدها	۲۲
۴-۷- خواص فیزیوشیمیایی	۲۲
۴-۸- شناسایی	۲۳
۴-۹- استخراج	۲۶
۴-۱۰- واکنش‌های عمومی بیوسنتز آلکالوئیدها	۲۷
۴-۱۱- طبقه بندی	۲۸
۴-۱۲- آلکالوئیدهای کلیدونیوم ماژوس	۳۶
۴-۱۳- آلکالوئیدهای پروتوبربرینی و رتروپروتوبربرینی	۳۸
۴-۱۴- آلکالوئیدهای بنزوفنانتریدینی	۴۵
۴-۱۵- آلکالوئیدهای پروتوپینی	۴۸
۴-۱۶- آلکالوئیدهای آپورفینی	۵۰

## ۵- بخش عملی

۵-۱- جمع آوری گیاه	۵۴
۵-۲- آماده سازی گیاه	۵۵
۵-۳- عصاره گیری	۵۵
۵-۴- جداسازی آلکالوئیدها	۵۶

۵۹	..... ۵-۵ تکنیک و خلاص سازی نهایی الکلویید ها
۶۷	..... دیسر نتایج
۶۸	..... پروتویس
۷۴	..... استیلویس
۷۹	..... ۴ - استونیل دی هیدرو سانگوینارین
۸۵	..... کتیدرین
۹۴	..... دی هیدرو سانگوینارین
۹۹	..... مراجع

## ۱- مقدمه:

بی شک توسل به گیاهان دارویی کهن ترین رهیافت بشر برای درمان بیماریها بوده است و در خلال توسعه تمامی تمدنهای بشری همواره ارتباطی تنگاتنگ و نزدیک میان آدمی و گیاه وجود داشته است. با این حال هنوز بیشتر گونه‌های گیاهی بررسی نشده و ناشناخته مانده‌اند. از ۳۵۰/۰۰۰ گونه گیاهی که تاکنون بر روی کره زمین شناسایی گردیده است، تنها حدود ۱۰ هزار گونه از لحاظ دارویی بررسی شده‌اند و هنوز زمان زیادی مانده است تا منابع جدید و با ارزش گیاهی کشف شوند. به این ترتیب گیاهان را می‌توان به عنوان منبعی از مواد شیمیایی بالقوه مفید دانست که تنها بخشی از آن مورد بهره‌برداری قرار گرفته است. این مواد شیمیایی بالقوه مفید را می‌توان نه تنها به عنوان دارو بلکه به عنوان الگوی بی‌نظیر به صورت نقطه شروعی برای ساخت آنالوگها به کار برد و همچنین به عنوان ابزاری جالب به منظور فهم و درک بیشتر و بهتر پدیده‌های بیولوژیکی به کمک گرفت. (۱) در این میان موادی که تحت عنوان آلکالوئیدها طبقه‌بندی می‌شوند، از جمله متابولیت‌های ثانویه گیاهی، میکروبی و حتی جانوری با خواص فارماکولوژیکی گسترده محسوب می‌شوند و گیاهان خانواده پاپاوارسه به دلیل غنا و تنوع محتوای آلکالوئیدی خود صاحب جایگاه ویژه‌ای در میان گیاهان دارویی می‌باشند. (۲)

با توجه به اهمیت آلکالوئیدهای خانواده پاپاوارسه و انتشار فراوان گیاهان این تیره در ایران، بخش مهمی از مطالعات فیتوشیمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران به صورت پی‌گیر بر جداسازی، تعیین ساختمان و تعیین مقدار آلکالوئیدهای گونه‌های بومی گیاهان این خانواده تمرکز یافته است که خلاصه این مطالعات از آغاز تا زمان تألیف پایان نامه حاضر در جدول ۱ گردآوری و تنظیم گردیده است.

این مطالعات موید اهمیت اقلیمی سرزمین ایران به عنوان رویشگاهی با شرایط مناسب برای گونه‌های مختلف گیاهان تیره خشخاش می‌باشد. همچنین مشخص می‌شود که نمونه‌های بومی این گیاهان دارای محتوای آلکالوئیدی مهم و متنوع با مقادیری قابل

ملاحظه می‌باشند و در برخی موارد آلکالوئیدهای برای نخستین بار در یک گونه، جنس یا تیره یافت شده‌اند. (۱۹ → ۳)

تفاوت‌های مشاهده شده در نوع و میزان آلکالوئیدهای یک گونه نه تنها می‌تواند به دلیل عوامل اقلیمی و فصلی روی دهد بلکه ممکن است ناشی از وجود طیف گسترده‌ای از ژنوتیپ‌های آلکالوئیدی در داخل جمعیت مورد نظر باشد. به این ترتیب بررسی آلکالوئیدهای گیاهی می‌تواند به شناسایی نژادهای شیمیایی گوناگونی از یک گونه گیاهی (Chemodems یا Chemical races) منجر شود که حائز اهمیت بسیاری است. می‌توان با انتخاب گیاه مناسب از نظر ژنتیکی و کشف اختلاف‌های نژادی جهت افزایش مقدار محتوای آلکالوئیدها یا حذف ترکیبات شیمیایی نامناسب اقدام نمود.

مثالی از این مورد، افزایش محتوای مورفین در کپسولهای گیاه خشخاش بوده است. به این صورت که دانه‌های اولیه خشخاش کپسولهایی با میزان متوسط مورفین ۰/۳۸۵٪ تولید می‌کردند با انتخاب ۶ نمونه که حاوی ۰/۷٪ مورفین بودند از این جمعیت هتروژن و کشت آنها طی سالیان متمادی، محصولی با محتوای متوسط ۰/۷۶۵٪ مورفین بدست آمد. (۲۰) فیلیپسون (Philipson) و همکاران وی حداقل سه نژاد شیمیایی از گونه‌های *Papaver armeniacum* و *papaver fugax* گزارش کرده‌اند. (۲۱)

تحقیقات استادگرمی جناب آقای دکتر عباس شفیعی و همکاران نیز منجر به شناسایی پنج نژاد شیمیایی در *Papaver orientale* ایران گردیده است (A,B,C,D,E) که از نظر تولید آلکالوئیدها با یکدیگر تفاوت دارند. (۹)

براساس آنچه ذکر گردید، تحقیق در زمینه استخراج، تفکیک و شناسایی آلکالوئیدهای گیاه مامیران (*Chelidonium majus*) از تیره پاپاوراسه به عنوان موضوع پایان نامه حاضر انتخاب گردید. با وجود قدمت مطالعات انجام شده بر روی آلکالوئیدهای این گیاه در نقاط مختلف جهان، این بررسی نخستین پژوهش جامع بر روی آلکالوئیدهای نمونه ایرانی گیاه مذکور به شمار می‌رود.

نام گیاه	محل رویش	بخش مورد بررسی	آلکالوئیدهای بدست آمده
P.bracteatum <sup>r</sup>	دامنه های شمالی البرز	لانتکس	Thebaine
P.bracteatum <sup>*</sup>		لانتکس	Alpingine - Thebaine
P.bracteatum <sup>2</sup> (Arya II)	مهاباد	کپسول	Thebaine
P.orientale <sup>6</sup>	نکاب	لانتکس	Oripavine - Thebaine
P.pseudo <sup>6</sup> orientale		لانتکس	Isothebaine-orientalidine-Bracteolin Salutaridine - or <sub>1</sub> - or <sub>2</sub> - (Po - 4)- Alborine (Po - 5) - Aryapavine*
G.flavum <sup>v</sup>	قم	تمام گیاه	Dicentrine***-Bulbocapnine****- Salutaridine***
G.oxylorum <sup>^</sup>	آبعلی	بخش هوایی	Predicentrine***-Gluauicine***- O.methylateroline****
G.oxylorum <sup>^</sup>	آبعلی	ریشه	Protopine - predicentrine***- Gluauicine****-O-methyl atheroline****
P.orientale <sup>9</sup>			Chemotype A: Orypavine Chemotype B: Orypaveine-Thebaine Chemotype C: Orypavine - Isothebaine Chemotype D: Orypavine - Alpingine Chemotype E: Orypavine - Thebaine- Alpingine
G.flavum <sup>10</sup>	اصفهان	تمام گیاه	Dicentrine-Bulbocapnine-Protopine Salutaridine
G.flavum <sup>10</sup>	کازرون	تمام گیاه	Dicentrine - Bulbocapnine-Protopine Salutaridine-O.methyl flavinanthine* -α. allocryptopine
G. vitellinum <sup>11</sup>	سیرجان	تمام گیاه	Tetrahydro palmatine*** - Isocorydine - Protopire - Dicentrine - Muramine - Gluauicine - Bulbocapnine

نام گیاه	محل رویش	بخش مورد بررسی	آلکالوئیدهای بدست آمده
G.pulchrum <sup>۱۳</sup>	البکا	تمام گیاه	Corydine - Bulbocapnine - Isocorydine- N.methylindcarpine** - Protopine
G.Vitellinum <sup>۱۳</sup>	اصفهان	تمام گیاه	Dicentrine - Bulbocapnine - Protopine- Salutaridine - Chelidonine - Glaucine- Corydine - Isocorydine-N.methylindcarpine Neolitsine** - $\alpha$ . allocryptopine- N.methylaurotetanine-Dihydrodicentrine -Dicentrinone - Dihydrosanguinarine*** Dihydrochelerythine*** 4- hydroxybulbocapnine
G.Corniculatum <sup>۱۳</sup> subspecies: refractum	زودبار	تمام گیاه	Dicentrine-Glaucine-Dicentrinone- Protopine -N.methylaurotetanine*** Dihydrodicentrine**-Chelidonine- $\alpha$ .allocryptopine
G.Corniculatum <sup>۱۴</sup> Subspecies: refractum	پل دختر	بخش هوایی	Dihydrodicentrine-Dicentrine-Glaucine $\alpha$ .Allocryptopine-Bulbocapnine- Isocorydine-Corydine-O.methyl flavinantine - N - methylaurotetanine
G.Fimbrilligerum <sup>۱۵</sup>	گدوک	بخش هوایی	Bulbocapnine****-Isocorydine-Protopine -Salutaridine****-N.methylindcarpine Thaliporphine****
P.fugax <sup>۱۶</sup>	خلخال	بخش هوایی	Roemerine-Mecamberine-Liriodenine -Salutaridine
P.Caucasicum <sup>۱۶</sup>	البکا	بخش هوایی	Nuciferine-Amurensinine-Lysicamine** -Nornuciferine**



نام گیاه	محل رویش	بخش مورد بررسی	آلکالوئیدهای بدست آمده
P.Fugax <sup>۱۷</sup>	طارم	بخش هوایی	Mecambrine-Roemerine-Pronuciferine -Protopine-Thebaine-Nornuciferine**** -Salutaridine
R.refracta <sup>۱۸</sup>	ماهدشت (کرج)	بخش هوایی	Amurine-Liriodenine-Mecamberine -protopine-Reframidine-Reframine -Roemerine
P.pseudo orientale	طارم	کپسولها	Isothebaine-orientalidine- Bracteoline-Mecambridine-Or <sub>1</sub> -N.methyl Or <sub>1</sub> *

\* برای اولین بار گزارش شده است.

\*\* برای اولین بار در تیره پاپاوارسه گزارش شده است.

\*\*\* برای اولین بار در این جنس گزارش شده است.

\*\*\*\* برای اولین بار در این گونه گزارش شده است.

# بخش نظری

## ۲- تیره خشخاش (Papaveraceae)

### ۲-۱ تعریف و شناسایی: (۲۱-۲۲-۲۳-۲۴)

گیاهانی یک ساله یا پایا هستند که عموماً علفی و به ندرت دارای اعضای چوبی پینه صورت درختچه‌اند. حدود ۲۶ جنس و ۷۰۰ گونه از آنها شناسایی گردیده است که عموماً در نواحی معتدل و تحت حاره نیمکره شمالی، به صورت جهان‌گستر (Cosmopolitan) می‌رویند. رویش گیاهان این تیره در نواحی حاره و نیمکره جنوبی نادر است. برخی از گونه‌های این تیره را به سبب گل‌های زیبا به عنوان گیاهان زینتی پرورش می‌دهند. از جمله برخی از اعضای بومی یا وارداتی جنس‌های پاپاور (Papaver)، مکونوپسیس (Meconopsis) اسکزکولزیا (Eschscholzia)، همچنین رومنی کولتری (Rumneya Coultri) یا خشخاش درختی کالیفرنیا که گیاهی درختچه‌ای با گل‌های منفرد، سفید، بزرگ و معطر است، ماکلیا یا کورداتا (Macleaya Cordata) یا خشخاش کلاپرک و جنس آرژومون (Argemone).

از میان تمامی جنس‌های تیره خشخاش تنها ۵ جنس آن تاکنون در ایران دیده شده است که عبارتند از جنس‌های پاپاور، رومریا (Roemeria)، کلیدیوم (Clidonium) و گلوسیوم (Glaucium) و احتمالاً هیپه کوم (Hypecoum) در سیستان و بلوچستان.

### ۲-۲ ویژگیهای گیاهی (۲۱-۲۲-۲۳-۲۴)

**برگها:** به صورت منفرد، بدون نیام (Stipule) و اغلب لوب‌دار و یا عمیقاً مقسم می‌باشند. به ندرت ممکن است برخی از آنها به صورت جفت‌های متقابل و یا اشکال قیام سه تایی یافت شوند.

**گلها:** نر - ماده، دارای تقارن شعاعی، با نهنج برجسته، به صورت منفرد یا مجتمع به شکل گوزن یک سوبه یا دو سوبه، دارای ۲-۳ کاسبرگ زودافت و نیم پیوسته می‌باشند که عموماً به هنگام شکفتن گل می‌افتند. کاسبرگها در اغلب موارد آیزند ولی در اسکزکولزیا

در یک پوشینه راسی بر روی گل به هم اتصال می‌یابند.

جام گل ممکن است مرکب از ۴ تا ۶ گلبرگ باشد که در دو حلقه (و به ندرت در بیش از دو حلقه و با گاهی بدون فراهمی حلقوی) به صورت چروکیده در داخل غنچه قرار گرفته‌اند. این گلبرگها پس از شکستن گل صاف می‌شوند. افتادن گلبرگها مدتی پس از شکستن گل و عموماً با فاصله زمانی زیادی قبل از رسیدن میوه اتفاق می‌افتد. از این رو دوام گلها بسیار اندک است.

پرچمها معمولاً متعدد و آزادند؛ تخمدان فوقانی و دارای تمکن جانبی است. پرچه‌ها به تعداد ۲ عدد یا بیشتر به هم پیوسته (Syncarpous) و تک حجره‌اند.

تخمکهای متعدد بر روی جنس‌های جانبی برجسته قرار دارند (در *Platy Stemon* گلها دارای ۶ تا ۱۶ پرچه جدا از هم یا *apocarpous* می‌باشند). گلها فاقد اندام یا اعضای مولد شه‌اند.

**میوه‌ها:** معمولاً به شکل کپسول یا خورجین مانند و محتوی دانه‌های بسیار ریز و متعدداند. کپسول اغلب باریک و دراز است و تک حجره‌ای باقی می‌ماند. تنها در گلوسیوم‌ها جدار ناشی از جفت، حفره تخمدان را به دو خانه یا حجره تقسیم می‌کند.

**دانه‌ها:** کوچک‌اند و دارای جنینی خرد، در داخل آندوسپرم چرب می‌باشند. در کلیدونیوم و معدودی از دیگر جنس‌های تیره پاپاوارسه، دانه‌ها دارای یک بخش ضمیمه گوشتی و محتوی روغنی به نام *elaiosome* هستند که برای مورچه‌ها جاذب است.

**شیرابه:** غالب گیاهان این تیره دارای مجاری ترشح لاتکس، مرکب از سلولهای منفرد یا پشت سر هم با جدار عرضی منقوط یا مشبک‌اند. این سلولها و مجاری در پارانشیم‌ها و به ویژه در بافت آبکش یافت می‌شوند.

شیرابه این گیاهان ممکن است شیری رنگ (در پاپاورها)، زرد رنگ (در کلیدونیوم‌ها) و یا سرخ رنگ (در سانگویناریه) باشند.

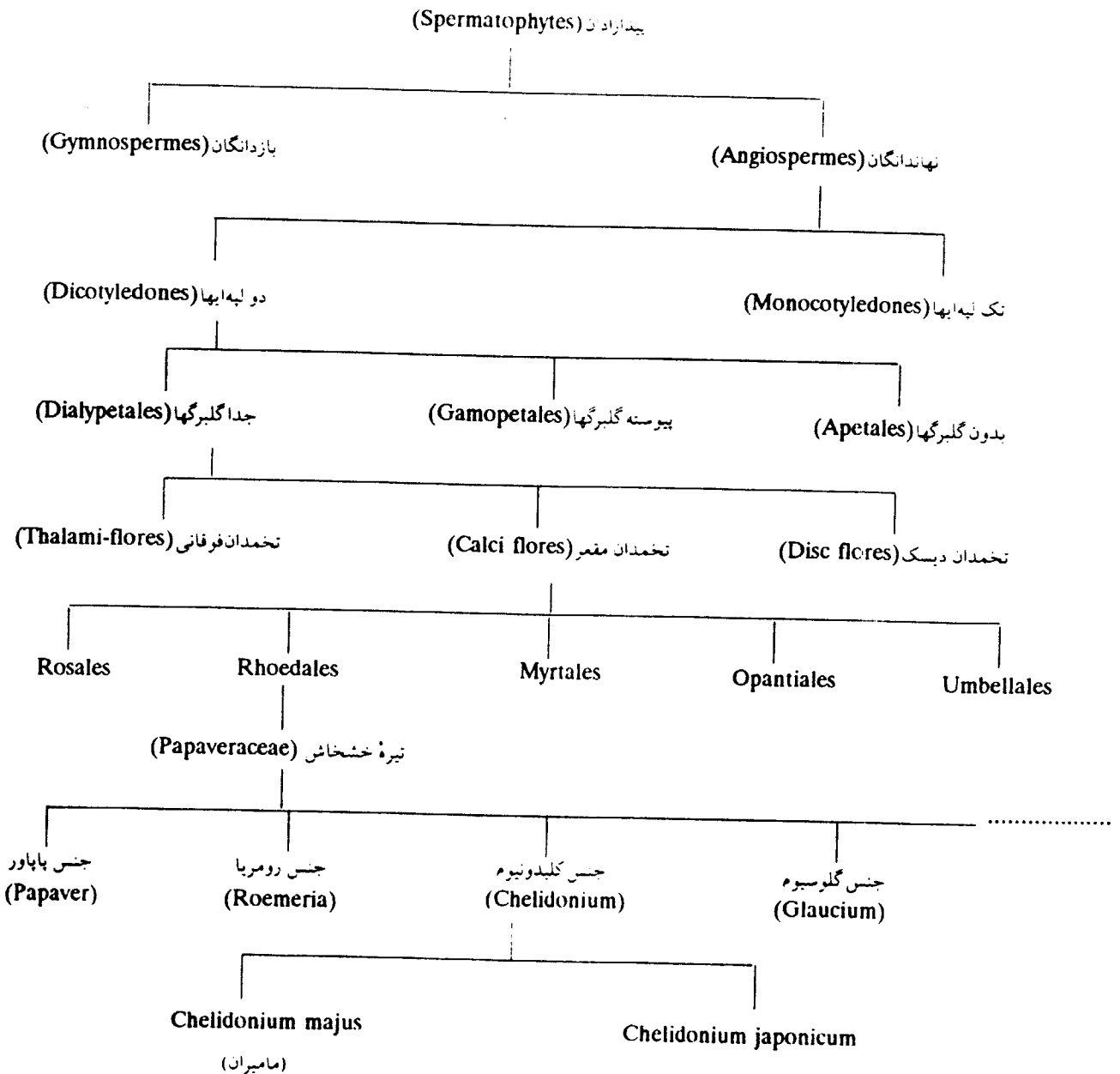
ویژگی‌های گیاه شناختی	
تشخیص	
جنس پاپاور	شیرابه شیری رنگ است که به ندرت پس از مجاورت با هوا زرد رنگ می‌شود کلاله‌ها مستقیماً و بدون پایه به دیسک گسترده روی رأس تخمدان اتصال می‌یابند میوه به صورت کپسول است و به وسیله سوراخهایی درست در زیر کلاله باز می‌شود
جنس رومریا	گلبرگ‌ها آبی - بنفش یا قرمز پر رنگ‌اند میوه‌ها از بالا و به وسیله ۴-۲ (معمولاً ۳) عدد دریچه یک سویه باز می‌شوند کلاله دارای ۴-۳ شاخه انتهایی است
جنس گلوسوم	گلبرگ‌ها زرد تا نارنجی‌اند. میوه‌ها با دو دریچه یک سویه باز می‌شوند. کاسبرگ‌ها آزادند.
جنس کلیدونیوم	برآمدگی منفصل در نهج وجود ندارد. شیرابه نارنجی رنگ است. گلها ۹-۵/۳ سانتیمتر قطر دارند. کپسول ۲ حبه‌ای است و از بالا باز می‌شود گلها ۵/۲-۲ سانتیمتر قطر دارند. کپسول تک حبه‌ای است و از زیر باز می‌شود. گیاه در حاشیه رودها، سواحل، جاده‌ها روی پرچینها، دیوارها و .... می‌روید.

جنسهای گفته شده را می توان در دو گروه طبقه بندی کرد:  
 الف) دسته ای که تخمدان مرکب از برچه های متعدد و میوه پوشینه دارند، شامل

پاپاورها.

ب) دسته ای که میوه خورجین مانند دارند، شامل کلیدونیوم و گلوسیوم ها.

### ۲-۴ طبقه بندی گیاهان تیره خشخاش: (۲۴-۲۵)



## CHELIDONIUM majus LINNE

۳-

**Chelidonium luteum Gillb** ۳-۱ نامهای مترادف علمی (۲):

**Chelidonium ruderal Salisb**

۳-۲ نامهای عمومی (۲۶-۲۷-۲۸-۲۹):

متداول در فارسی: مامیران - مامیران کبیر\* - ممران - خالیدونیون - کالیدونیون -

عروق الصفرة - بقلة الخطاطيف - شجرة الخطاطيف - عروق الصباغين

- حبشيشة الخطاف - قيرلانغج اونی

Celandine - Greater Celandine\* - Wartweed متداول در انگلیسی:

Swallow wort - Nipple wort - Tetter wort

۳-۳ طبقه بندی (۲۵):

Class : Dicotyledone

Sub Class: Dialypetales

Order: Parietales

Family: Papaveraceae

Genus: Chelidonium

Species: majus



\* مامیران صغیر (Lesser Celandine) گیاهی است با نام علمی *Ficaria verna* و نام عمومی *Pilewort* که گل‌های زردی شبیه به آلاله دارد و ریشه‌های آن به عنوان داروی اختصاصی در ضماد برای هموروئید (Piles) وارد می‌شود.