







دانشکده مهندسی

گروه مهندسی شیمی

استخراج بربرین و بربامین از زرشک با استفاده از تکنیک استخراج سیال فوق

بحرانی

پایان نامه کارشناسی ارشد صنایع غذایی

سمانه اقتداری نائینی

اساتید راهنما

دکتر محمدتقی حامد موسویان

دکتر عبدالمجید مسکوکی

۱۳۹۱



دانشکده مهندسی

گروه مهندسی شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی شیمی (صنایع غذایی) خانم سمانه اقتداری نائینی

تحت عنوان

## استخراج بوبرین و برامین از زرشک با استفاده از تکنیک استخراج سیال فوق- بحرانی

در تاریخ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| دکتر محمد تقی حامدموسویان | ۱- استاد راهنمای پایان نامه                  |
| دکتر عبدالمجید مسکوکی     | ۲- استاد راهنمای پایان نامه                  |
| دکتر محمدحسین حدادخداپرست | ۳- استاد داور خارجی                          |
| دکتر سیدجواد سرگلزایی     | ۴- استاد داور داخلی و نماینده تحصیلات تکمیلی |

دکتر مهدی پورافشاری چنار

مدیر گروه مهندسی شیمی

باتمام وجود

از صبوری، دلوزی و تشویق و راهنمایی‌های

استاد گرامی آقای دکتر حامد موسویان و آقای دکتر مسکوکی

و از همراهی دوستان عزیزم

پاسکدارم.

اینجانب سمانه اقتداری نائینی دوره کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، نویسنده پایان نامه: استخراج بربرین و برامین از زرشک با استفاده از تکنیک استخراج سیال فوق بحرانی، تحت راهنمایی آقای دکتر محمدتقی حامدموسویان و آقای دکتر عبدالمجید مسکوکی متعهد می شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می باشد و مقالات مستخرج با نام دانشگاه فردوسی مشهد و یا **Ferdowsi University of Mashhad** به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در بدست آوردن نتایج اصلی پایان نامه تاثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از رساله رعایت شده است.
- در کلیه مراحل این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت های آنها) استفاده شده ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است، اصل رازداری و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

#### مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن ( مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر گردد.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

متن این صفحه باید در ابتدای تمام نسخه های تکثیر شده وجود داشته باشد.

تاریخ

امضای دانشجو

تقدیم بہ

پدرم، مادرم

وہمہ کسانی کہ دوستان دارم.

## فهرست مطالب

عنوان.....	صفحه.....
فهرست مطالب.....	هشت.....
فهرست اشکال.....	یازده.....
فهرست جداول.....	دوازده.....
چکیده.....	۱.....
فصل اول مروری بر مطالب گذشته.....	۲.....
۱-۱- مقدمه.....	۲.....
۲-۱- زرشک.....	۳.....
۱-۲-۱- زرشک در نوشته های پیشینیان.....	۴.....
۲-۲-۱- مصارف دارویی زرشک.....	۵.....
۳-۱- آلکالوئیدها.....	۵.....
۱-۳-۱- مبدأ و درجه پخش آلکالوئیدها.....	۶.....
۲-۳-۱- نقش آلکالوئیدها در گیاهان.....	۶.....
۳-۳-۱- خصوصیات فیزیکیوشیمیایی آلکالوئیدها.....	۶.....
۴-۳-۱- استخراج و جداسازی آلکالوئیدها.....	۷.....
۲-۲-۲- خواص فیزیکیوشیمیایی و بیولوژیکی بربرین.....	۸.....
۲-۲-۲- خواص فیزیکیوشیمیایی برامین.....	۹.....
۴-۱- استخراج با سیال فوق بحرانی.....	۱۰.....
۱-۴-۱- تاریخچه.....	۱۱.....
۲-۴-۱- مشخصات سیالات فوق بحرانی.....	۱۲.....
۳-۴-۱- مزایای استخراج با سیال فوق بحرانی.....	۱۴.....
۴-۴-۱- انتخاب سیال فوق بحرانی.....	۱۴.....
۵-۴-۱- اصلاح کننده.....	۱۶.....
۶-۴-۱- آماده سازی نمونه.....	۲۰.....
۷-۴-۱- شرایط استخراج.....	۲۱.....
۸-۴-۱- جمع آوری نمونه ها.....	۲۲.....
۱-۸-۴-۱- جمع آوری در ظرف خالی.....	۲۲.....
۲-۸-۴-۱- جمع آوری با فاز جامد.....	۲۳.....



۲۴	..... ۳-۸-۴-۱- جمع آوری در حلال
۲۵	..... ۴-۸-۴-۱- جمع آوری روی خط
۲۵	..... ۹-۴-۱- بررسی استخراج آلکالوئیدها با روش استخراج سیال فوق بحرانی
۲۹	..... <b>فصل دوم مواد و روشها</b>
۲۹	..... ۱-۲- مواد اولیه و دستگاه
۲۹	..... ۱-۱-۲- ریشه زرشک
۲۹	..... ۲-۱-۲- معرفها و مواد شیمیایی
۳۰	..... ۳-۱-۲- دستگاه استخراج با سیال فوق بحرانی
۳۲	..... ۲-۲- روشها
۳۲	..... ۱-۲-۲- تعیین رطوبت ذرات
۳۳	..... ۲-۲-۲- استخراج با سیال فوق بحرانی
۳۴	..... ۳-۲-۲- استخراج با حلال
۳۴	..... ۳-۲- آنالیز نمونه ها
۳۴	..... ۱-۳-۲- اندازه گیری مقدار ترکیبات فنولی کل
۳۵	..... ۲-۳-۲- تعیین فعالیت آنتی رادیکالی
۳۷	..... ۳-۳-۲- آنالیز دستگاهی
۳۷	..... ۳-۲- طراحی آزمایش
۳۸	..... ۱-۳-۲- روش سطح پاسخ برای بهینه سازی فرایند
۴۱	..... <b>فصل سوم بحث و بررسی نتایج</b>
۴۱	..... ۱-۳- مقدمه
۴۲	..... ۲-۳- ترکیبات فنولی کل
۴۲	..... ۱-۲-۳- بررسی مدل ترکیبات فنولی
۴۵	..... ۲-۲-۳- بررسی اثر متقابل فاکتورها
۴۵	..... ۱-۲-۲-۳- بررسی اثر متقابل فشار-درصد کمک حلال
۴۷	..... ۲-۲-۲-۳- بررسی اثر متقابل فشار-زمان
۴۸	..... ۳-۲-۲-۳- بررسی اثر متقابل زمان-کمک حلال
۴۹	..... ۳-۳- قدرت رادیکال گیرندگی
۴۹	..... ۱-۳-۳- بررسی مدل قدرت رادیکال گیرندگی
۵۱	..... ۲-۳-۳- بررسی اثر متقابل فاکتورها
۵۱	..... ۱-۲-۳-۳- بررسی اثر متقابل فشار-زمان

۵۲	..... ۳-۲-۲- بررسی اثر متقابل فشار - کمک حلال
۵۳	..... ۳-۲-۳- بررسی اثر متقابل کمک حلال- زمان
۵۴	..... ۳-۴- بربرین
۵۴	..... ۳-۴-۱- بررسی مدل
۵۸	..... ۳-۴-۲- بررسی اثر متقابل فاکتورها
۵۸	..... ۳-۴-۲-۱- بررسی اثر متقابل فشار- کمک حلال
۵۹	..... ۳-۴-۲-۲- بررسی اثر متقابل فشار- زمان
۶۰	..... ۳-۵- استخراج برامین
۶۰	..... ۳-۵-۱- بررسی مدل
۶۴	..... ۳-۵-۲- بررسی اثر متقابل فاکتورها
۶۴	..... ۳-۵-۲-۱- فشار- درصد کمک حلال بر استخراج برامین
۶۵	..... ۳-۵-۲-۲- بررسی اثر متقابل فشار - زمان بر بازدهی استخراج برامین
۶۶	..... ۳-۶- بهینه سازی
۶۸	..... فصل چهارم جمع بندی و پیشنهادات
۶۸	..... ۴-۱- جمع بندی
۶۹	..... ۴-۲- پیشنهادات
۷۰	..... منابع
۷۵	..... ضمائم
۷۵	..... ضمیمه A: نقاط آزمایشگاهی مربوط به طراحی آزمایش همراه با متغیرهای مستقل واقعی و پاسخها
۷۶	..... ضمیمه B: تغییرات وزن نمونه اولیه با زمان، در خشک کردن با آون در دمای ۱۰۵ درجه سانتی گراد

## فهرست اشکال

عنوان.....	صفحه.....
شکل ۱-۱- قسمتهای مختلف گیاه زرشک.....	۴
شکل ۲-۱- ساختار شیمیایی بربرین.....	۸
شکل ۳-۱- ساختار شیمیایی برنامین.....	۹
شکل ۴-۱- نمودار فشار-دما ماده خالص.....	۱۳
شکل ۵-۱- رابطه بین دما و فشار بحرانی و جزء مولی مخلوط دی اکسید کربن-متانول.....	۱۹
شکل ۶-۱- روش جمع آوری با استفاده از فاز جامد.....	۲۴
شکل ۷-۱- روش جمع آوری در حلال.....	۲۵
شکل ۱-۲- شماتیک دستگاه استخراج با سیال فوق بحرانی.....	۳۰
شکل ۲-۲- دستگاه سیال فوق بحرانی.....	۳۲
شکل ۳-۲- نمودار کالیبراسیون ترکیبات فنولی کل گالیک اسید.....	۳۵
شکل ۱-۳- دیاگرام احتمال نرمال برای ترکیبات فنولی کل.....	۴۴
شکل ۲-۳- نمودار مقادیر باقیمانده برای ترکیبات فنولی کل.....	۴۵
شکل ۳-۳- اثر متقابل فشار-درصد کمک حلال بر میزان ترکیبات فنولی کل، زمان دینامیک ۶۰ دقیقه و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۴۶
شکل ۴-۳- اثر متقابل فشار-زمان بر میزان ترکیبات فنولی کل، درصد کمک حلال ۹۰٪ و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۴۸
شکل ۵-۳- اثر متقابل کمک حلال-زمان بر استخراج ترکیبات فنولی کل، فشار ۳۰۰ بار و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۴۹
شکل ۶-۳- اثر متقابل فشار-زمان بر قدرت رادیکال گیرندگی، کمک حلال ۹۰٪ و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۵۲
شکل ۷-۳- اثر متقابل فشار-کمک حلال بر قدرت رادیکال گیرندگی، زمان دینامیک ۶۰ دقیقه و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۵۳
شکل ۸-۳- اثر متقابل درصد کمک حلال-زمان، فشار بر قدرت رادیکال گیرندگی ۳۰۰ بار، دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۵۴
شکل ۹-۳- نمودار احتمال نرمال برای میزان بربرین.....	۵۷
شکل ۱۰-۳- نمودار مقادیر باقیمانده برای میزان بربرین.....	۵۸
شکل ۱۱-۳- اثر متقابل فشار-درصد کمک حلال بر بازدهی بربرین، زمان دینامیک ۶۰ دقیقه و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۵۹
شکل ۱۲-۳- اثر متقابل فشار-زمان بر بازدهی بربرین، درصد کمک حلال ۹۰٪ و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۶۰
شکل ۱۳-۳- نمودار احتمال نرمال برای میزان برنامین.....	۶۳
شکل ۱۴-۳- نمودار مقادیر باقیمانده برای میزان برنامین.....	۶۴
شکل ۱۵-۳- اثر متقابل فشار-درصد کمک حلال بر بازدهی برنامین، زمان دینامیک ۶۰ دقیقه و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۶۵
شکل ۱۶-۳- اثر متقابل فشار-زمان بر بازدهی برنامین، درصد کمک حلال ۹۰٪ و دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.....	۶۶

## فهرست جداول

عنوان.....	صفحه.....
جدول ۱-۱- خواص فیزیکی حالت‌های مختلف سیال.....	۱۳
جدول ۲-۱- خواص بحرانی برخی حلال‌های مورد استفاده به عنوان سیال فوق بحرانی.....	۱۵
جدول ۳-۱- تغییرات در خواص بحرانی دی اکسید کربن با اضافه کردن اتانول.....	۱۷
جدول ۴-۱- اصلاح کننده‌های عمومی برای اصلاح دی اکسید کربن فوق بحرانی.....	۱۷
جدول ۱-۲- فاکتورهای متغیر در طراحی آزمایش به روش مرکب مرکزی.....	۳۹
جدول ۱-۳- خلاصه‌ای از مدل پیشنهادی برای ترکیبات فنولی کل.....	۴۲
جدول ۲-۳- جدول آنالیز واریانس برای پاسخ ترکیبات فنولی کل بر اساس معادله درجه دوم.....	۴۲
جدول ۳-۳- خلاصه‌ای از مدل‌های پیشنهادی برای قدرت رادیکال گیرندگی.....	۴۹
جدول ۴-۳- جدول آنالیز واریانس برای پاسخ قدرت رادیکال گیرندگی بر اساس مدل درجه دوم.....	۵۰
جدول ۵-۳- جدول آنالیز واریانس بر اساس مدل اصلاح شده برای پاسخ قدرت رادیکال گیرندگی.....	۵۱
جدول ۶-۳- خلاصه‌ای از مدل‌های پیشنهادی برای میزان بربرین (گرم عصاره/میلی گرم بربرین).....	۵۵
جدول ۷-۳- جدول آنالیز واریانس برای میزان بربرین بر اساس مدل درجه دوم.....	۵۵
جدول ۸-۳- جدول آنالیز واریانس برای مدل اصلاح شده میزان بربرین.....	۵۶
جدول ۹-۳- خلاصه‌ای از مدل پیشنهادی برای میزان برامین.....	۶۰
جدول ۱۰-۳- جدول آنالیز واریانس برای پاسخ میزان برامین بر اساس مدل درجه دوم.....	۶۱
جدول ۱۱-۳- جدول آنالیز واریانس برای مدل اصلاح شده میزان برامین.....	۶۱
جدول ۱۲-۳- تعیین پاسخ‌های بهینه استخراج فوق بحرانی از ریشه زرشک.....	۶۷

## چکیده

زرشک یکی از گیاهان بومی کشور ایران می‌باشد. ریشه این گیاه منبع آلکالوئیدهای بربرین و برامین است. این آلکالوئیدها دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی هستند. روش‌های استخراج با حلال برای استخراج عصاره ریشه زرشک، خیساندن یا سوکسله با حلال اتانول است. در سال‌های اخیر به علت افزایش مقررات زیست‌محیطی از سوی دولت‌ها و تولید محصولات طبیعی از منابع گیاهی استخراج با سیال فوق-بحرانی مورد توجه قرار گرفته است. سیال فوق‌بحرانی به دلیل مشخصات خاصی که دارد، امکان استخراج مواد حساس به حرارت، ترکیباتی که به راحتی اکسید می‌شوند و تولید محصولات طبیعی بدون هیچ‌گونه اثری از وجود حلال و مواد آلوده‌کننده را فراهم می‌آورد. در این تحقیق از روش استخراج با دی‌اکسید کربن فوق‌بحرانی برای استخراج عصاره ریشه زرشک استفاده شد. فاکتورهای مورد بررسی استخراج با سیال فوق-بحرانی شامل فشار (۲۰۰-۴۰۰ بار)، زمان دینامیک (۹۰-۳۰ دقیقه) و کمک حلال اتانول (۸۰-۱۰۰٪)، دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و زمان استاتیک ۶۰ دقیقه انتخاب شد. با استفاده از نرم افزار طراحی آزمایش و روش طراحی سطح پاسخ برای بهینه‌سازی پارامترها استفاده شد. ارزیابی میزان ترکیبات فنولی کل، قدرت رادیکال-گیرندگی، میزان بربرین و برامین در هر یک از شرایط آزمایش انجام شد. نتایج حاصل از این روش استخراج در شرایط بهینه با نتایج استخراج با حلال اتانول مقایسه گردید.

کلمات کلیدی: استخراج با سیال فوق‌بحرانی، ریشه زرشک، ترکیبات فنولی کل، قدرت رادیکال‌گیرندگی، بربرین، برامین.

## فصل اول

### مروری بر مطالب گذشته

#### ۱-۱- مقدمه

امروزه با وجود استفاده گسترده از داروهای صنعتی تعداد قابل ملاحظه‌ای از مؤثرترین داروها منشأ طبیعی دارند. تعدادی از داروها جانشین سنتزی ندارند و فقط از منابع گیاهی به دست می‌آیند. زرشک از جمله گیاهانی است که در گذشته در کشورهای مختلف آسیایی از جمله هند، چین و ایران در درمان امراض مختلف مورد استفاده بوده است.

بربریس ولگاریس<sup>۱</sup> یکی از گیاهان تیره زرشک (بربریداسه)<sup>۲</sup> است. این گیاه به دلیل داشتن اثرات فارماکولوژیکی متنوع، در گیاه درمانی کاربرد فراوانی دارد. ترکیبات اصلی و مؤثر آن را آلکالوئیدها<sup>۳</sup> تشکیل می‌دهند. عمده‌ترین آلکالوئیدهای موجود در ریشه این گیاه بربامین<sup>۴</sup> و بربرین<sup>۵</sup> هستند. این آلکالوئیدها دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند<sup>۱</sup>. بربرین فعالیت ضد میکروبی قابل توجهی در برابر انواع ارگانسیم‌ها دارد. به علاوه این آلکالوئید دارای فعالیت سیتوتوکسیک، آنتی‌نئوپلاستیک، ضد سرطان، ضد التهاب و حساس‌سازی انسولین نیز می‌باشد<sup>۲</sup>. استخراج عصاره از زرشک با روش‌های مختلف استخراج با حلال آلی مثل سوکسله<sup>۶</sup> و خیساندن<sup>۷</sup> توسط پژوهشگران مختلف، بر روی قسمت‌های مختلف این گیاه

<sup>۱</sup> *Berberis vulgaris*

<sup>۲</sup> Berberidaceae

<sup>۳</sup> Alkaloid

<sup>۴</sup> Barbamine

<sup>۵</sup> Berberine

<sup>۶</sup> Soxhlet

<sup>۷</sup> Maceration

صورت گرفته است [۶-۱]. نتایج حاکی از آن است که آلکالوئیدهای زرشک عمدتاً در پوست ریشه هستند و به مقدار کمتر در ساقه و برگ و میوه وجود دارند [۱, ۴, ۵].

به دلیل وقت گیر بودن روش های عمومی استخراج و اثرات منفی استفاده از حلال های آلی بر محیط زیست و سلامتی انسان، پژوهشگران همواره به دنبال جایگزینی برای این روش ها در صنایع غذایی و دارویی بوده اند. روش استخراج با سیال فوق بحرانی<sup>۱</sup>، روشی است که به دلیل مزایای عمده برای استخراج مواد دارویی و غذایی مورد توجه قرار گرفته است. سیالات فوق بحرانی<sup>۲</sup> دارای قدرت نفوذ بالایی هستند و به همین دلیل برای استخراج مواد مؤثره از گیاهان گزینه مناسبی می باشند [۷]. در این روش انتخاب نوع سیال از اهمیت ویژه ای برخوردار است. استخراج با دی اکسید کربن فوق بحرانی به عنوان روشی مناسب برای استخراج از ماتریکس های گیاهی شناخته شده است. دی اکسید کربن ماده خنثی، غیر سمی و دوست دار محیط زیست است که امکان انجام فرایند در دمایی نزدیک به دمای اتاق (۳۱ درجه سانتی گراد) و فشار نسبتاً کم را فراهم می سازد [۸]. به دلیل مزایای عمده روش استخراج با سیال فوق بحرانی، در پایان نامه حاضر به بررسی استخراج آلکالوئیدهای موجود در گیاه زرشک با استفاده از روش استخراج با سیال فوق بحرانی پرداخته شده است و اثر متغیرهای فرایندی فشار، زمان استخراج و درصد کمک حلال بر ترکیبات فنولی کل، قدرت رادیکال گیرندگی و بازده بربرین و برامین در این روش استخراج با استفاده از نرم افزار طراحی آزمایش بررسی شده است.

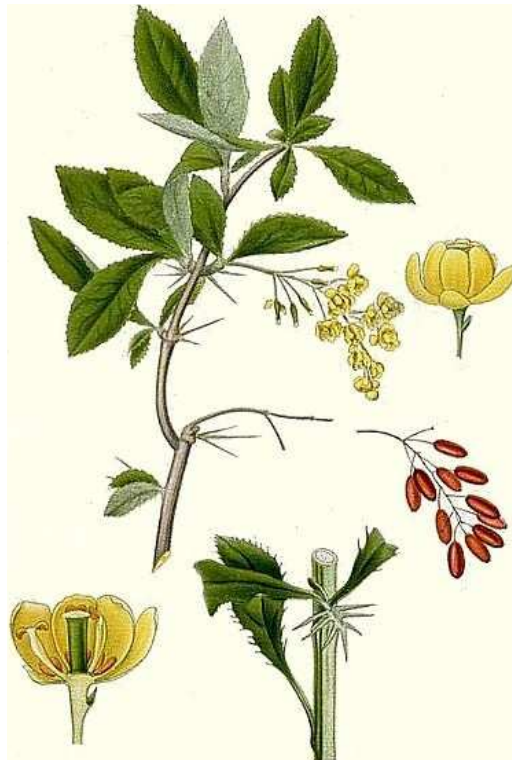
## ۱-۲- زرشک

زرشک درختچه ای است دارای ساقه ای خاردار، که ارتفاع آن به ۴ متر هم می رسد. چوب این درخت قهوه ای، قرمز یا زردرنگ است. برگ های آن بیضی شکل با دندانه های اره ای و گل های آن خوشه ای و زردرنگ است [۹]. در شکل ۱-۱ قسمت های مختلف این گیاه نشان داده شده است [۱۰]. انتهای بهار و ابتدای تابستان فصل شکوفه دادن بوته زرشک است. غنچه های آن زردرنگ است که در فصل پاییز رنگ قرمز گیلاسی به خود می گیرد. زرشک بومی مناطق معتدل و نیمه استوایی اروپا، آسیا، آفریقا، آمریکای شمالی و آمریکای جنوبی است. کشور ایران بزرگترین تولید کننده زرشک در دنیا می باشد، در این میان استان خراسان جنوبی با در اختیار داشتن نزدیک به ۹۷٪ از اراضی زیر کشت این محصول، تولید ۹۵٪ از زرشک دنیا را در اختیار دارد [۱۱].

گونه های مخصوص تولید میوه زرشک مختلف هستند. گونه *Berberis vulgaris* واریته *Asperma*، بهترین واریته شناخته شده به منظور تولید میوه است. این واریته هم اکنون به صورت زراعی و در مقیاس اقتصادی کاشت و پرورش داده می شود [۹].

<sup>۱</sup> Supercritical fluid extraction

<sup>۲</sup> Supercritical fluid



شکل ۱-۱- قسمت‌های مختلف گیاه زرشک [۱۰].

#### ۱-۲-۱- زرشک در نوشته‌های پیشینیان

چوب زرشک و احتمالاً میوه آن در دامنه‌های هیمالیا از قدیم الایام مورد استفاده بوده‌است. یونانیان در قرن اول میلادی با عصاره آن به نام لیسوم هندی آشنا شده‌اند. نویسندگان عرب آن را به نام حضض<sup>۱</sup> هندی و راس هندی نامیده‌اند. این گیاه در اغلب نقاط ایران به نام زرشک شناخته می‌شود. در برخی از مناطق به نام های محلی مالسک، زریش، زیرلیسک، زرک، شیرین زرک، زلبار یا زربار و قره میغ و زارچ نیز خوانده می‌شود (متأسفانه در کتاب مرجع تلفظ محلی عبارات ارائه نشده‌است). به نظر می‌رسد زکریای رازی نخستین کسی بوده‌است که خواص طبی زرشک را شناخته‌است. در تاریخ آمده‌است زکریای رازی زرشک را برای انسان مفید تشخیص داده و به هارون الرشید سفارش کرده‌است برای درمان تب، عطش و التهاب، آب زرشک بنوشد. دکتر شیلمر<sup>۲</sup> هلندی پزشک دارالفنون در حدود یکصد سال پیش نوشته‌است «در ایران مردم آب زرشک می‌نوشند، با غذا زرشک می‌خورند، مری هم از آن تهیه می‌کنند و دم کرده زرشک را با سنبلی الطیب برای پیشگیری از خونریزی می‌نوشند». ابوعلی سینا در کتاب قانون، در طب سنتی، در مورد انبرباریس (زرشک) می‌نویسد: «دو نوع است، نوعی زرشک جلگه‌ای که گرد و سرخرنگ است، دیگری

<sup>۱</sup> Hozoz

<sup>۲</sup> Shilmer



زرشک ریگی یا کوهی که سیاهرنگ و مستطیل است. سیاه از سرخ قوی تر است». وی از شش نوع داروی مخلوط گیاهی تحت عنوان قرص زرشک نام برده است و آنها را در درمان تب، سرفه، ناراحتی های کبد و رفع تشنگی و افسردگی مفید دانسته است [۹].

### ۱-۲-۲- مصارف دارویی زرشک

میوه زرشک طبیعتی سرد و خشک دارد. در طب سنتی مقوی کبد و قلب، صفرابر و مسکن حرارت معده است. همچنین از خونریزی مزمن جلوگیری می کند و خاصیت منقبض کننده گی عروق را نیز داراست. برگ زرشک به عنوان قابض و در درمان عوارض ناشی از فقدان ویتامین C، زخم روده ها و نیز رفع اسهال های ناشی از ضعف معده و روده استفاده می شود. دم کرده برگ زرشک به صورت غرغره در درمان آنژین مؤثر است [۱۲]. پوست ریشه درختچه زرشک را در کتب طب سنتی "ارتمیس" و به عربی "عودالریح" می نامند. از نظر طب سنتی، طبیعتی گرم و خشک دارد و ادرار آور است. دم کرده آن برای کبدهای سرد مفید است. پوست ریشه و ساقه زرشک را قبلاً در پزشکی مخصوصاً از زمان جالینوس، دیوسکورید، پلینی دانشمندان یونان و روم باستان به عنوان مقوی و اشتها آور مصرف می کردند، همچنین به عنوان صفرابر و مسهل نیز استفاده می شده است. جوشانده پوست خشک ریشه زرشک همراه با عسل، برای رفع سنگ کلیه، مثانه، کیسه صفرا و معالجه یرقان سودمند است. به دلیل خواص شبه مورفین آن برای ترک اعتیاد نیز کاربرد دارد. در آمریکا و اروپا از پوست ساقه و پوست ریشه زرشک به عنوان ضد عفونی کننده، قابض، مسهل، تب بر و در درمان دل درد و یرقان و داروی ضد استفراغ دوران بارداری استفاده می شده است. در طب سنتی در کشور رومانی از پوست ریشه و ساقه زرشک در درمان هپاتیت و بیماری های کلیوی استفاده می کردند. بعضی پزشکان قدیم ایتالیا، بربرین و پوست ساقه زرشک را در رفع ورم طحال که ناشی از بیماری مالاریا می باشد و همچنین در درمان بواسیر و واریس مؤثر می دانستند [۱۳]. در چین و ژاپن از پوست درختچه زرشک ژاپنی به عنوان خنک کننده، ضد انگل و ضد عفونی کننده استفاده می شود. بر اساس مطالعات انجام شده بیشتر خواص دارویی گیاهان تیره زرشک، به علت وجود آلکالوئیدها در ترکیب شیمیایی این گیاهان است [۱۲].

### ۱-۳- آلکالوئیدها

به علت وجود ترکیبات پیچیده در آلکالوئیدها تعریف جامع آنها، از نظر شیمیایی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی بسیار مشکل است. به طور کلی آلکالوئیدها دسته ای از ترکیبات طبیعی آلی هستند که دارای اثرات کم و بیش سمی می باشند و بر روی سیستم اعصاب مرکزی مؤثرند. در سال ۱۸۱۹ میسنر<sup>۱</sup> دانشمند داروساز برای اولین بار اصطلاح شبه قلیایی<sup>۲</sup> را برای آلکالوئیدها به کار برد، زیرا بیشتر آلکالوئیدها دارای خاصیت قلیایی هستند. آلکالوئیدها معمولاً منشأ گیاهی دارند، ولی در ترشح غدد برخی حیوانات مثل

<sup>۱</sup> W.Meissner

<sup>۲</sup> Alkali-like

سوسمار و هزارپا نیز یافت می‌شوند. آلکالوئیدهای حیوانی اغلب به صورت بازهای ساده هستند مثل هیستامین، نورآدرنالین و اسپرمین [۶].

### ۱-۳-۱- مبدأ و درجه پخش آلکالوئیدها

درجه پخش آلکالوئیدها در طبیعت محدود است، زیرا تاکنون تحقیقات کاملی بر روی همه گیاهان انجام نشده‌است. فقط در حدود ۱۰ تا ۱۲ درصد گیاهان گل‌دار از نظر داشتن آلکالوئیدها مورد بررسی قرار گرفته‌اند. گیاهان عالی قسمت اعظم درجه پخش و مبدأ آلکالوئیدها را تشکیل می‌دهند. از گیاهان بدون گل بعضی قارچ‌ها و برخی نهانزادان آوندی حاوی آلکالوئید هستند. گیاهان گلدار اصولاً بیشتر دولپه‌ای‌ها<sup>۱</sup> و تک‌لپه‌ای‌ها<sup>۲</sup> حاوی آلکالوئید هستند. از میان تیره‌هایی که در دولپه‌ای‌ها قرار دارند و درصد آلکالوئید آنها نسبت به تیره دیگر بیشتر است می‌توان تیره‌های نخود، خشخاش، آلاله و زرشک را نام برد. به طور کلی درجه پخش آلکالوئیدها در مناطق گرم بیشتر از مناطق معتدل می‌باشد. به نظر می‌رسد که حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد تمام گیاهان حاوی آلکالوئید می‌باشند [۶].

### ۱-۳-۲- نقش آلکالوئیدها در گیاهان

آلکالوئیدها به دلیل این که دارای مزه تلخ و سمی هستند، در حفاظت گیاه نقش مهمی بر عهده دارند. در کنترل رشد گیاهان دخالت دارند یا به عنوان فاکتورهای تنظیم کننده رشد مؤثر هستند، چون فرمول برخی از آنها شبیه رگولاتور است. این مواد ممکن است برای گیاهان مضر باشند و دانشمندان معتقدند شبیه مواد زائد ازت‌دار حیوانات مثل اوره و اسید اوریک هستند. آلکالوئیدها به عنوان یک منبع ذخیره ازت یا عناصر دیگر در اندام‌های مختلفی از گیاهان یافت می‌شوند. در دانه گیاه لویا کالابار<sup>۳</sup>، میوه فلفل سیاه، ریشه گیاه زرشک و پوست انار آلکالوئیدها وجود دارند. اغلب آلکالوئیدها اثرات فارماکولوژیکی مشخصی دارند. با این وجود عمل فارماکولوژیکی آلکالوئیدها کاملاً با یکدیگر متفاوت است. مرفین<sup>۴</sup> و کدئین<sup>۵</sup> دارای اثر خواب‌آور، ضد درد و ضد سرفه می‌باشند، استرکنین<sup>۶</sup> محرک سیستم اعصاب مرکزی است، اتروپین<sup>۷</sup> اثر بازکننده مردمک چشم و پیلوکاربین<sup>۸</sup> اثرات منقبض‌کنندگی مردمک چشم را دارند [۱۴].

### ۱-۳-۳- خصوصیات فیزیوشیمیایی آلکالوئیدها

آلکالوئیدها علاوه بر عناصر کربن، هیدروژن و اکسیژن، یک یا چند اتم ازت در ساختمان مولکولی خود دارند. اتم ازت ممکن است به صورت آمین نوع اول، نوع دوم یا نوع سوم باشد. آمین نوع سوم در طبیعت

<sup>۱</sup> Dicotyledon (angeiosperms)

<sup>۲</sup> Monocotyledon (gymnosperms)

<sup>۳</sup> Calabar bean

<sup>۴</sup> morphine

<sup>۵</sup> codeine

<sup>۶</sup> strychnine

<sup>۷</sup> Atropine

<sup>۸</sup> pilocarpine

بیشتر یافت می‌شود. چنین ترکیباتی دارای خاصیت قلیایی هستند و مانند آمونیاک خصوصیات شیمیایی خاصی از خود نشان می‌دهند. درجه قلیایی آلکالوئیدها به ساختمان مولکولی، گروه‌های مختلف شیمیایی و محل قرار گرفتن آن‌ها بستگی دارد. آلکالوئیدها مانند بازهای قلیایی با اضافه کردن اسیدهای معدنی به صورت نمک در می‌آیند و برعکس با اضافه کردن یون هیدروکسی می‌توان آن‌ها را دوباره به صورت باز در آورد. اکثر آلکالوئیدها جامد و کریستالی هستند ولی آلکالوئیدهای فاقد اکسیژن به صورت مایع نیز وجود دارند. آلکالوئیدها معمولاً سفید یا بی‌رنگ هستند. البته ترکیبات رنگی مانند بربرین هم در مواردی دیده می‌شود. غالباً آلکالوئیدها در حلال‌هایی مثل الکل، کلروفرم و بنزن حل می‌شوند. این آلکالوئیدها در آب نامحلول هستند، با این وجود نمک آن‌ها در آب محلول است. آلکالوئیدها اکثراً از لحاظ فیزیولوژیکی فعال هستند. خاصیت بازی، آن‌ها را برای تجزیه توسط حرارت، نور و اکسیژن مستعد کرده‌است. تجزیه و تخریب آلکالوئیدها در حالت محلول خیلی سریعتر از زمانی است که به حالت جامد هستند. برای جلوگیری از تجزیه یا نوآرایی، بهتر است آن‌ها را توسط اسید معدنی یا آلی به صورت نمک در آورد. بیشتر آلکالوئیدها در محیط خنثی یا کمی اسیدی با یکی از معرف‌های زیر رسوب می‌دهند:

- معرف مایر<sup>۱</sup> (محلول پتاسیم مرکوریک یداید) با آلکالوئیدها رسوب کرم رنگ ایجاد می‌کند.
- معرف واگنر<sup>۲</sup> (محلول ید در پتاسیم یداید) با آلکالوئیدها رنگ قهوه ای مایل به قرمز ایجاد می‌کند.
- معرف هاگر<sup>۳</sup> (محلول اشباع شده پیکریک اسید) با آلکالوئیدها رنگ زرد می‌دهد.
- معرف دراژندروف<sup>۴</sup> (محلول پتاسیم بیسموت یداید) با آلکالوئیدها رسوب قهوه ای مایل به قرمز ایجاد می‌کند.

بعضی از آلکالوئیدها مثل کافئین با برخی از این معرف‌ها واکنش نمی‌دهند [۱۲, ۱۴].

#### ۱-۳-۴- جداسازی و استخراج آلکالوئیدها

اولین مسئله در استخراج و جداسازی آلکالوئیدهای گیاهی، جدا کردن مواد غیرآلکالوئیدی از آلکالوئیدهاست. به‌ندرت می‌توان گیاهی را پیدا کرد که حاوی یک نوع آلکالوئید باشد. اکثر گیاهان حاوی چندین نوع آلکالوئیدند، که از نظر شیمیایی بسیار به هم نزدیک هستند. روش‌های عمومی جداسازی آلکالوئیدها بر پایه خواص قلیایی و تشکیل نمک آلکالوئیدها در ترکیب با اسید است. علاوه بر این حلالیت نسبی آلکالوئیدها در آب و خاصیت قلیایی حلال‌های آلی نیز از عوامل مهم در جدا کردن آلکالوئیدها از یکدیگر می‌باشد [۱۲].

<sup>1</sup> Mayer's reagent

<sup>2</sup> Wagner's reagent

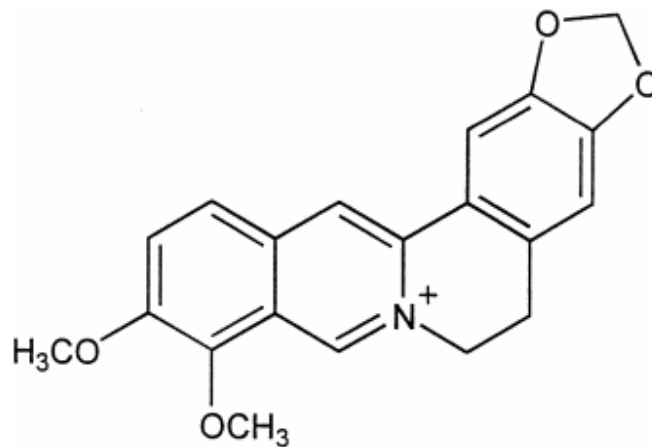
<sup>3</sup> Hager's reagent

<sup>4</sup> Dragendorff's reagent

روش‌های استخراج با توجه منبع خاصی که حاوی آلکالوئید می‌باشد، متفاوت است. به طور کلی جهت تحقیق بر روی آلکالوئیدها روش‌های کروماتوگرافی نسبت به روش‌های دیگر دارای مزایای بیشتری است. با این روش جداسازی آلکالوئیدها سریع‌تر و نتایج حاصل مطمئن‌تر می‌باشد [۱۲].

### ۲-۲-۵- خواص فیزیوشیمیایی و بیولوژیکی بربرین

بربرین برای اولین بار در سال ۱۸۲۶ به دلیل داشتن خواص ضد مالاریا جداسازی شد. تا سال ۱۸۶۲ فرمول صحیحی از آن گزارش نشد. فرمول ساختمانی کلاسیک آن توسط پرکین<sup>۱</sup> شناسایی شد. فرمول مولکولی آن  $C_{20}H_{18}NO_4^+$  است و دارای وزن مولکولی ۳۳۶/۴ می‌باشد. ساختار شیمیایی بربرین در شکل ۱-۲ نشان داده شده است. بربرین به شکل بلورهای سوزنی شکل زردرنگ با نقطه ذوب ۱۴۵ درجه سانتی‌گراد است. در آب سرد به مقدار کم و در آب گرم و الکل به مقدار زیاد حل می‌شود. در کلروفرم به آرامی حل می‌شود، ولی در اتردوپترول<sup>۲</sup> نامحلول است. برای شناسایی آن می‌توان از تست‌های رنگی کمک گرفت. بربرین با معرف مندلین<sup>۳</sup> رنگ بنفش و با معرف فرود<sup>۴</sup> رنگ قهوه‌ای یا سبز می‌دهد [۱۵]. بربرین آلکالوئیدی با تاریخچه‌ای طولانی در داروهای سنتی چینی و هندی در ریشه، ساقه‌های رونده و شاخه‌های برخی گیاهان وجود دارد [۱۶، ۱۷]. بربرین آلکالوئیدی ضد آنمی، آنتی‌باکتریال، ضدقارچ و کاهش‌دهنده کلسترول خون نیز می‌باشد [۲، ۱۶، ۱۸]. خاصیت نسبتاً غیرسمی این آلکالوئید، آن را به طور گسترده پرکاربرد کرده است. اگرچه آلکالوئیدها معمولاً قلیایی و بی‌رنگ هستند، بربرین به طور طبیعی اسیدی است و با رنگ زرد روشنش شناسایی می‌شود. در برخی از کشورها از این آلکالوئید به عنوان رنگدانه زرد استفاده می‌شود [۱۵].



شکل ۱-۲- ساختار شیمیایی بربرین [۱۹]

<sup>۱</sup> Perkin

<sup>۲</sup> Éther de pétrole (petroleum ether)

<sup>۳</sup> Mandolin reagent

<sup>۴</sup> Froehde reagent