

فارماکوگنوزی ۲

آلکالوئیدها

دکتر منصف

جلسه ۱

فهرست

- مقدمه
- تاریخچه
- ویژگی ها
- خصوصیات فیزیکوشیمیایی
- معرف ها
- پراکندگی
- ساختار
- تقسیم بندی آلکالوئیدها
- نام گذاری
- روش استخراج



tums.ac.ir



تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲

بنار

مقدمه

فارماکوگنوزی ۲ را با مبحث تلخ آلکالوئیدها شروع می‌کنیم! وجه مشترک این گروه از متابولیت‌های ثانویه که باعث قرار گرفتن این ترکیبات در کنار هم می‌شود، از نام آن‌ها پیداست (آلکالوئید: شبه قلیایی). عامل قلیایی در آلکالوئیدها ازت است. یکی از ترکیباتی که ازت می‌تواند بسازد، آمین‌ها هستند. در واقع آلکالوئیدها، آمین‌های طبیعی‌اند.

❖ بزرگترین منشأ ازت در طبیعت، هواست. ازت توسط میکروارگانیسم‌ها به مواد معدنی تبدیل و در خاک تثبیت می‌شود. سپس گیاه این ازت را جذب کرده و به مواد ساده‌ای مانند آمینواسیدها تبدیل می‌کند. در نتیجه موجودات حیوانی از نظر منبع ازت وابسته به گیاهان هستند. (۲۰ آمینواسید ضروری)

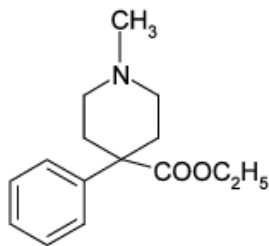
تعداد ترکیبات ازت دار در گیاهان بسیار زیاد است و ما فقط به ترکیباتی می‌پردازیم که تاثیر بیولوژیک دارند، یعنی آلکالوئیدها.

تاریخچه

داروسازی آلمانی به نام *Serturmer* در سال ۱۸۱۷ توانست مورفین را از *opium* جدا کند. پس از آن محققان با روش‌های استخراج آشنا شدند و توانستند در حدود ۲۰ سال تعداد زیادی از آلکالوئیدهای مهم را از گیاهان مختلف استخراج کنند. یکی از مهم‌ترین افرادی که در این زمینه نقش داشت، داروسازی به نام *Pelletier* بود و آنقدر آدم مهمی بود که نامش را روی یک آلکالوئید (پلتیرین) گذاشتند!

ویژگی‌ها

برای این که بگوییم ترکیبی آلکالوئید است، باید شرایط زیر را داشته باشد: (مهم)



۱. ازت دار باشد.

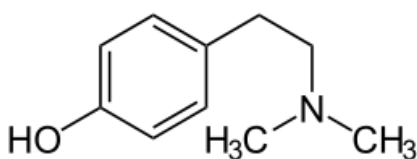
۲. پیش ساز و ساختار اولیه آن آمینواسید باشد.

۳. اثر بیولوژیک داشته باشد. (برروی موجودات زنده تاثیر گذار باشد)

۴. ازت آن درون حلقه قرار گرفته باشد.

۵. معمولاً پراکندگی آلکالوئیدها در گیاهان محدود است. یعنی این طور نیست که یک ترکیب را همه گیاهان داشته باشند و هر گیاه آلکالوئید خاص خود را می‌سازد.

Hordenine



❖ آلکالوئیدها دسته بسیار بزرگی از ترکیبات هستند و پیدا کردن ویژگی‌هایی

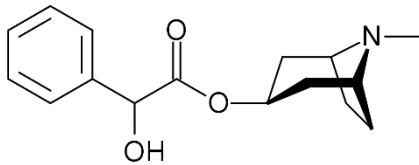
که شامل همه آن‌ها شود سخت است. بنابراین تعداد زیادی استثنا وجود دارد.

به ترکیبی که همه ویژگی‌های بالا را داشته باشد آلکالوئید حقیقی می‌گوییم.

ترکیباتی که ازت آن‌ها داخل حلقه قرار نگرفته باشد *Protoalkaloids* یا

alkaloid amine نام دارند، مانند *Hordenine* که از جو به دست می‌آید.





❖ تعدادی ترکیب داریم که بیوسنتز آن ها توسط گیاه انجام نشده است. در واقع ساختگی هستند و ساختاری شبیه آلکالوئیدها دارند. مثلا *Homatropine* داخل هیچ گیاهی وجود ندارد و به صورت نیمه سنتتیک ساخته شده است. بنابراین ممکن است اصلا از آمینواسید ساخته نشده باشد. به این ترکیبات *pseudoalkaloids* گفته می شود.

خصوصیات فیزیوشیمیایی

۱. یکی از خصوصیات آلکالوئیدها تلخ بودن آن هاست که می تواند در تشخیص آن ها مفید باشد.
۲. این ترکیبات معمولا به صورت جامد و کریستال، خالص می شوند که به دلیل وجود اکسیژن در ساختار آن هاست. به ندرت ترکیباتی داریم که فاقد اکسیژن اند و مایع می باشند، مانند نیکوتین.
۳. روی نور پلاریزه تاثیر می گذارند.
۴. فلزات سنگین مانند ید، جیوه و تنگستن باعث رسوب آلکالوئیدها می شوند که از این نکته برای تشخیص آن ها استفاده می کنیم. در این مورد هم استثنا داریم، مانند کافئین که معمولا با این معرف ها رسوب نمی دهد.
۵. آلکالوئیدها معمولا دارای دو شکل آزاد (قلیایی) و ملح هستند که حلالیت این دو شکل باهم متفاوت است. در نتیجه می توان از این خصوصیت در استخراج و خالص سازی آن ها استفاده کرد. این ترکیبات علاوه بر این ۲ شکل، به فرم *n-oxide* نیز وجود دارند که بعدا توضیح داده می شود.

معرف ها

- در اثر مجاورت آلکالوئید با معرف، کمپلکسی تشکیل می شود که باعث تغییر رنگ یا حلالیت می گردد. آلکالوئید معمولا در ترکیب به صورت محلول است و بعد از اضافه کردن معرف تشکیل رسوب می دهد. شدت این رسوب به غلظت آلکالوئید بستگی دارد.
۱. مایر (*Mayer*): حاوی ملح *potassium mercuric iodide* است. خودش و رسوبش کرم رنگ هستند.
 ۲. دراژندورف (*Dragendorff*): حاوی *potassium bismuth iodide* است. خودش زرد رنگ است و رسوب نارنجی ایجاد می کند.
 ۳. واگنر (*Wagner*): ید در یدید پتاسیم است. وقتی غلظت املاح ید زیاد باشد، ترکیب آبی بسیار پررنگ (متمایل به سیاه) می شود.
 ۴. هاگر (*Hager*): اسید پیکریک است. خودش و رسوبش زرد رنگ می باشند.
- ❖ روش کار به این شکل است که محلول را تهیه می کنیم و چند قطره از معرف را داخل آن می ریزیم. سپس کمی محلول را به هم می زنیم و اجازه می دهیم تا رسوب تشکیل شود. از این معرف ها می توان در کروماتوگرافی لایه نازک هم استفاده کرد. از بین معرف های بالا، فقط می توان دراژندورف را اسپری کرد.
- ❖ آلکالوئیدهای گزانتینی مانند کافئین، تیوبرومین و... با این معرف ها رسوب نمی دهند و برای تشخیص آن ها از تست *murexide* استفاده می شود. در این تست ابتدا کلرات پتاسیم + چند قطره اسید کلریدریک غلیظ را روی ترکیب می ریزیم و کمی حرارت می دهیم تا تبخیر شوند. سپس آن را در معرض بخار آمونیاک قرار می دهیم که ایجاد رنگ ارغوانی به معنای وجود آلکالوئید است.



پراکندگی

بحث ما در مورد گیاهان است، اما فقط گیاهان نیستند که آلکالوئید دارند و ممکن است در میکروارگانیسم‌ها یا قارچ‌ها نیز دیده شوند. برای مثال ترکیب ارگوتامین که در قارچ ارگو وجود دارد. حتی بعضی از موجودات حیوانی نیز آلکالوئید دارند، مانند قورباغه‌های سمی. اما فراوانی آلکالوئیدها در گیاهان تکامل یافته (مانند ۲ لپه ای‌ها) بیشتر است.

❖ معمولاً مقدار آلکالوئید در گیاهان زیر یک درصد و یا حتی کمتر است. مثلاً در گیاه *Madagascar periwinkle* (پروانش) دسته مهمی از آلکالوئیدها به نام *vinca alkaloids* شامل *vincristine* و *vinblastine*، به میزان ۳ گرم در هر تن از برگ‌های این گیاه وجود دارد!

❖ این ترکیبات عملاً در همه اندام‌های گیاه دیده می‌شوند، ولی معمولاً در قسمتی از گیاه بیشتر تجمع دارند. بنابراین وقتی در مورد گیاهی صحبت می‌کنیم، اندام مورد استفاده برای ما مهم است. برای مثال دانه اسپند دارای مقدار زیادی آلکالوئید است.

۱. ریشه و ریزوم: اپیکا و هیدراستیس ۲. پوست: سنکونا (گنه گنه) ۳. برگ: بلادون

❖ برخی از آلکالوئیدها پراکندگی خیلی خاص دارند. مثلاً آلکالوئید کلشی‌سین فقط در خانواده لیلیاسه و یا هیوسیامین فقط در خانواده سولاناسه وجود دارد. ولی بعضی‌ها پراکندگی بیشتری دارند و در چندین گیاه از خانواده‌های متفاوت وجود دارند. مانند نیکوتین و کافئین (در چای، قهوه، کولا، کاکائو و ...).

ساختار

نوع ازت آلکالوئیدها مانند ازت آمین، باتوجه به تعداد گروه‌های عاملی غیرهیدروژن متصل به آن مشخص می‌شود. (اول تا چهارم) این ساختار اگر ملح تشکیل ندهد، معمولاً به شکل لیوفیل است. بنابر این حلالیت آن در آب کم است. ازت کواترنر، جفت الکترون آزاد خود را به یک اتم دیگر داده و ایجاد ملح کرده است. در نتیجه ترکیب کواترنر که نسبتاً پایدار هم هست، محلول در آب است و در روش‌های جداسازی همیشه در فاز قطبی باقی می‌ماند. به همین دلیل آلکالوئیدهای کواترنر دیرتر شناسایی شدند. سایر انواع ازت‌ها در حالت آزاد درون فاز غیرقطبی قرار می‌گیرند که با تغییر *PH* می‌توان آن‌ها را با شکل ملح در آورد. در نتیجه حلالیت آن‌ها تغییر می‌کند که از همین روش برای جداسازی آن‌ها استفاده می‌شود.

❖ آلکالوئیدها در خود گیاه نیز می‌توانند به یکی از این ۲ فرم آزاد یا ملح باشند که با توجه به نیاز گیاه تغییر می‌کنند. مثلاً برای جابجایی در گیاه ملح می‌شوند و اگر قرار باشد در بخشی ذخیره شوند، به فرم آزاد در می‌آیند.

❖ آلکالوئیدهای *n-oxide* نیز مانند کواترنر‌ها هستند. در این ترکیبات جفت الکترون به اکسیژن متصل شده است. آلکالوئیدهای خانواده تروپان مانند هیوسیامین و اسکوپولامین از این دسته‌اند. محلولیت در آب این ترکیبات نیز زیاد است، به همین دلیل محققان در مطالعات اولیه خیلی به این آلکالوئیدها توجهی نمی‌کردند.

❖ عواملی روی میزان قلیایی بودن ازت و واکنش‌پذیری آن تاثیر دارند. برای مثال اگر گروه‌های الکترون دهنده در نزدیکی ازت باشند، خاصیت قلیایی بودن را زیاد می‌کنند. زیرا ازت راحت‌تر می‌تواند جفت الکترون را در اختیار یک اتم دیگر قرار دهد. محدودیت فضایی هم می‌تواند روی میزان حلالیت آلکالوئیدها تاثیر گذار باشد.



❖ ترکیباتی مانند کلشی سین که دارای گروه کربونیل هستند، می توانند خنثی باشند. در نتیجه در حلال های قطبی و غیرقطبی نسبتاً خوب حل می شوند.

تقسیم بندی آلكالوئیدها

۱. منشأ بیولوژیک
 ۲. ساختار شیمیایی هسته اصلی
 - الف) تیپیک: ازت داخل حلقه ← بیش از ۱۰ دسته از آلكالوئیدها (ب) آتیپیک: ازت خارج حلقه ← ۱ دسته
 ۳. مسیر بیوسنتز ← از چه آمینو اسیدی مشتق شده اند.
- ❖ منابع جدیدتر معمولاً از روش ساختار شیمیایی استفاده می کنند. البته اشاره ای به مسیر بیوسنتز هم می کنند.

نام گذاری

- تقریباً آخر اسم همه آلكالوئیدها پسوند *-ine* وجود دارد. بخش اصلی نام ترکیب می تواند ریشه های مختلفی داشته باشد.
۱. اسم جنس و گونه گیاه ← *atropine* از گیاه *atropa belladonna*
 ۲. اسم رایج گیاه ← *cocaine* از *coca* یا *ergotamine* از *ergo*
 ۳. اثر فیزیولوژیک ترکیب ← *emetine* (تهوع آور)
 ۴. کاشف ترکیب ← *pelletierine* از *Pelletier*

روش استخراج

یکی از سخت ترین کارها هنگام مطالعه ترکیبات گیاهی، خالص سازی ترکیب است. زیرا باید یک ماده خاص را از میان تمام ترکیبات موجود در گیاه جدا کنیم تا بتوانیم به کمک روش های دستگاهی اطلاعاتی راجع به ساختار ترکیب بدست آوریم. فرض اولیه همانطور که گفته شد این است که اگر آلكالوئید آزاد باشد، در حلال غیرقطبی حل می شود و اگر آن را به صورت ملح درآوریم در حلال قطبی حل می شود. در نتیجه باید حلال های قطبی و غیرقطبی را بشناسیم و براساس قیمت، *safety* و سایر مشخصات بهترین حلال را انتخاب کنیم.

از مواد دیگری که در کنار آلكالوئیدها به مقدار زیاد وجود دارند و جداسازی آن ها مشکل است، می توان به چربی، موم، ترپن، پیگمان و سایر ترکیبات چربی دوست اشاره کرد. معمولاً تلاش می کنند که در مراحل اولیه و قبل از عصاره گیری، بوسیله حلال های خیلی غیرقطبی مانند *petroleum ether* یا هگزان آن ها را جدا کنند. (*defatting*)

❖ اگر ماده ای که می خواهیم استخراج کنیم خیلی غیرقطبی باشد، نمی توانیم از روش *defatting* استفاده کنیم.

:: پایان ::

