جداسازی Taxuspinanane G از سرشاخه‌های گیاه سرخدار (*Taxus baccata* L.)

محمدرضا وردیان‌ریزی[۱]، عباس حاجی‌آخوندی[۲]، شمسعلی رضازاده[۳]، مهناز خانوی[٤]، مرتضی پیرعلی‌همدانی[٥]*

۱- دستیار، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استاد، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استادیار، گروه فارماکوگنوزی و داروسازی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران

٤- استادیار، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

٥- دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی

تلفن: ٦٦٩٥٩٠٩٠ (٠٢١)، نمابر: ٦٦٤٦١١٧٨ (٠٢١)

پست الکترونیک: piraliha@sina.tums.ac.ir، mpirali@fdo.ir

تاریخ دریافت: ۸٦/۱۲/٥ **تاریخ تصویب:** ۸۷/٦/۲٥

چکیده

مقدمه: کشف Paclitaxel (Taxol®) به عنوان یک داروی ضدسرطان قوی از گیاه *Taxus brevifolia* Nutt.، چندین گروه تحقیقاتی در سراسر جهان را تشویق کرده است تا سایر گونه‌های *Taxus* را مورد بررسی قرار دهند تا بتوانند به منظور درمان سرطان‌های مختلف یا به عنوان مواد اولیه برای تولید ترکیبات نیمه سنتتیک، مشتقات موثرتر Paclitaxel را جداسازی نمایند. در نتیجه، بیش از ٤۰۰ دی ترپنوئید از نوع تاکسان از گونه‌های مختلف *Taxus* جداسازی شده است که بسیاری از آن‌ها دارای اثرات ضدسرطانی جالب هستند.

هدف: هدف از انجام این بررسی جداسازی، خالص‌سازی و شناسایی ترکیبات تاکسوئیدی موجود در سرشاخه‌های گیاه سرخدار ایران بود.

روش بررسی: سرشاخه‌های گیاه توسط حلال آلی استخراج شد. بعد از مراحل چربی‌زدایی، پراکنش، کروماتوگرافی ستونی و کروماتوگرافی لایه نازک، ترکیبات به دست آمده توسط NMR شناسایی شد.

نتایج: جسم taxuspinanane G خالص‌سازی شده و توسط طیف NMR شناسایی شد.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق ترکیب taxuspinanane G از سرشاخه‌های گیاه *Taxus baccata* L. جداسازی شد. این اولین گزارش از وجود این ترکیب در گونه مورد بررسی است.

گل‌واژگان: *Taxus baccata* L.، taxuspinanane G، تاکسوئید، جداسازی

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.28.14.6]

مقدمه

مرگ و میر ناشی از انواع مختلف سرطان (دومین عامل مرگ و میر در دنیا) هنوز بسیار بالا است. علی‌رغم پیشرفت‌های درمانی، درمان‌های رایج از جمله شیمی درمانی دارای عوارض بسیار بالایی بوده و در بهترین حالت تنها باعث افزایش طول عمر به مدت چند سال می‌شوند. در نتیجه استفاده از ترکیبات طبیعی برای مقابله با سرطان، امری اجتناب‌ناپذیر است. ترکیبات طبیعی و نیمه سنتتیک می‌توانند برای پیشگیری و درمان انواع سرطان استفاده می‌شوند و دارای عوارض جانبی کمتری نسبت به درمان‌های رایج هستند. از جمله مهمترین این ترکیبات می‌توان به تاکسول، تاکسوتر، وین کریستین، وین بلاستین، کلشی سین، دوکسوروبیسین و ... را نام برد [۱].

Paclitaxel (Taxol®) برای اولین‌بار از پوست گیاه Taxus brevifolia Nutt. (European Yew) در سال ۱۹۷۱ توسط وانی[1] و همکاران جداسازی شد [۲]. این ترکیب دارای فعالیت بی‌نظیر ضدسرطانی است و در حال حاضر یک داروی مهم ضدسرطان بوده که برای درمان انواع سرطان از جمله سرطان سینه و تخمدان بسیار موثر می‌باشد. با این وجود، رشد آهسته و فراوانی کم این درخت و محتوی کم تاکسول در پوست ساقه، باعث شده است که مطالعات متعددی بر روی مسیرهای جایگزین انجام گیرد. سنتز و نیمه سنتز، روش‌های کشت سلولی، تحقیق بر روی میکروارگانیسم‌های تولیدکننده تاکسول و جداسازی از سایر گونه‌های سرخدار، از جمله این مطالعات می‌باشد [۳]. یک راه حل دیگر، جداسازی سایر مشتقات تاکسوئیدی می‌باشد که این ترکیبات جداسازی شده هم می‌توانند برای درمان انواع مختلف سرطان به کار روند یا توسط روش‌های نیمه سنتتیک به ترکیبات فعال تبدیل شوند. در نتیجه تاکنون بیش از ٤٠٠ ترکیب تاکسوئیدی از گونه‌های مختلف سرخدار جداسازی شده است که بسیاری از آن‌ها دارای فعالیت ضدسرطانی امیدوارکننده بوده‌اند [٤،٥،٦،٧،٨].

گیاه سرخدار با نام علمی *Taxus baccata* L. از تیره Taxaceae یا سرخدار، گیاهی است همیشه سبز که در مناطق شمالی ایران رویش دارد. تیره سرخدار در سراسر جهان دارای ۸ گونه و واریته می‌باشد که در نیمکره شمالی زمین به صورت گسترده‌های رویش دارد و در اروپا، آفریقا، آمریکای شمالی، شمال هند، چین و ژاپن دیده می‌شود. تنها گونه موجود در ایران، گونه *Taxus baccata* L. است [۹،۱۰]. تاکنون تحقیقات فیتوشیمیایی خاصی بر روی سرخدار ایران انجام نگرفته است. هدف از انجام این تحقیق بررسی فیتوشیمیایی سرشاخه‌های هوایی گیاه مذکور و جداسازی و شناسایی ترکیبات تاکسوئیدی موجود در آن بود.

مواد و روش‌ها

نمونه گیاهی

سرشاخه‌های هوایی گیاه سرخدار شامل برگ‌های سوزنی و ساقه‌های جوان، در آبان ماه ۱۳۸۵ از ارتفاعات استان مازندران جمع‌آوری و در سایه خشک شد. سرشاخه‌های خشک شده به پودر تبدیل شده و تا زمان عصاره‌گیری در یخچال نگهداری شد.

استخراج

پودر حاصل از سرشاخه‌های گیاه سرخدار (۳ کیلوگرم) توسط حلال متانول خشک (۹ لیتر) و به روش خیساندن عصاره‌گیری شد. عصاره حاصل صاف و سپس در خلاء خشک شد. عصاره خشک حاصل (۹۰۰ گرم) با آب مقطر (۱ لیتر) مخلوط شده و توسط حلال هگزان نرمال (۱ × ۳ لیتر) عصاره‌گیری شد. عصاره‌های هگزانی حاصل که حاوی مواد غیرقطبی بود، دور ریخته شد. مخلوط مایی حاصل از مرحله قبل توسط حلال دی کلرومتان (۱ × ۳ لیتر) عصاره‌گیری شد. عصاره‌های حاصل جمع‌آوری و توسط خلاء خشک شد.

جداسازی

عصاره حاصل (۱۰۰ گرم) بر روی یک ستون کروماتوگرافی (۵ × ۱۵۰ سانتی‌متر، سیلیکاژل ٦٠ با مش

[1] Wani

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.28.14.6]

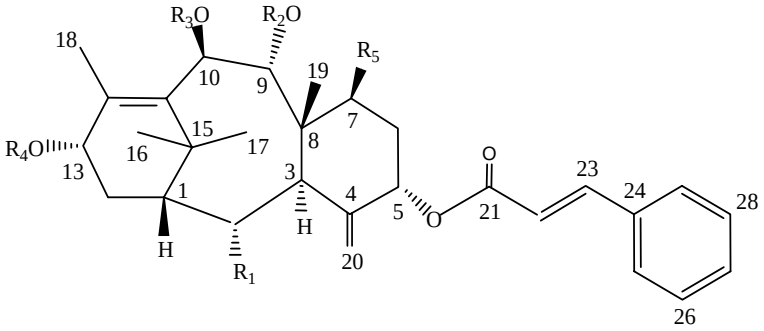
۷۰ – ۳۵) اضافه و با سیستم هگزان – اتیل استات (۲۵:۷۵ و ۵۰:۵۰) استخراج شد و دو فراکسیون به دست آمد. فراکسیون دوم (۵۰:۵۰) بر روی ستون کرماتوگرافی دیگری اضافه شده و این بار توسط سیستم حلالی هگزان – استون (۹ : ۱، ۸ : ۲، ۷ : ۳) استخراج شد و سه فرکسیون به دست آمد. فراکسیون شماره ۳ (هگزان – استون ۷ : ۳) توسط Preparative TLC بر روی شیشه و توسط سیستم حلال کلروفرم – متانول (۹۵ : ۵) به عنوان فاز متحرک خالص‌سازی شد (Rf. = 0.6). مشخصات ساختار شیمیایی این ترکیب خالص‌سازی شده توسط روش‌های دستگاهی شامل 1H-NMR و 13C-NMR تعیین شد.

نتایج و بحث

جسم خالص‌سازی شده به صورت یک ماده صمغی بی‌رنگ به دست آمد. آنالیز این ترکیب توسط طیف NMR در حلال CDCl3 انجام شد. ساختار ترکیب توسط مقایسه اطلاعات طیفی آن با اطلاعات طیفی ترکیبات تاکسوئیدی به دست آمد [۱۱].

طیف 13C-NMR ترکیب جداسازی شده نشان‌دهنده شش کربن اکسیژنه، یک اولفین چهار استخلافی، یک حلقه آروماتیک تک استخلافی، هشت گروه متیل، یک گروه کربونیل کتونی و چهار گروه کربونیل استری بود. با توجه به طیف‌های 1H-NMR و 13C-NMR، یک مشتق تاکسوئیدی با یک سیستم حلقوی 6/8/6 پیشنهاد شد. این سیستم دارای چهار گروه استیل (δH 1.98, 2.03, 2.09, 2.11) بود که توسط طیف کربن مربوطه (δC 20.99, 21.30, 21.30, 21.33) و طیف کربن گروه‌های کربونیلی (δC 170.00, 171.00, 170.00, 171.00) تایید شد. هم‌چنین وجود یک گروه سینامیک اسید متصل به کربن شماره ۵ تایید شد: [δH 7.78 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.66 (1H,d, J=16.0 Hz) ,7.40 (3H,m) and 7.49 (2H, m)].

با توجه به اطلاعات به دست آمده و مقایسه آن‌ها با اطلاعات طیفی تاکسوئیدهای دیگر، ترکیب taxuspinanane G برای ترکیب حاصل از استخراج پیشنهاد شد (شکل شماره ۱). اطلاعات طیفی 1H-NMR و 13C-NMR (جدول شماره ۱ و ۲) به خوبی با مرجع مطابق بوده و تاییدکننده است [۱۲].



R_1=OH, R_2=Ac, R_3=Ac, R_4=Ac, R_5=OAc

شکل شماره ۱– Taxuspinanane G

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.28.14.6]

جدول شماره ۱- مقایسه جابجایی شیمیایی هیدروژن های taxuspinanane G و ترکیب جداسازی شده

Position	Taxupinanane G	Sample	Position	Taxupinanane G	Sample
1	2.16 (m)	2.16 (m)	19	1.14 (s)	1.13 (s)
2	4.30 (m)	4.22 (d, J=6.0 Hz)	20a	5.58 (s)	5.51 (s)
3	3.20 (d, J=6.1 Hz)	3.21 (d, J=6.0 Hz)	20b	5.49(s)	5.50 (s)
5	5.42 (m)	5.46 (m)	22	6.66 (d, J= 16 Hz)	6.66 (d, J= 16.0 Hz)
6a	2.07 (m)	2.05 (m)	23	7.78 (d, J= 16 Hz)	7.78 (d, J=16.0Hz)
6b	1.90 (dd, J=5.1, 11.3 Hz)	1.75 (dd, J=7.2, 17.6 Hz)	25	7.51 (m)	7.49 (m)
7	5.48 (m)	5.43 (m)	26	7.40 (m)	7.40 (m)
9	5.70 (d, J=9.4 Hz)	5.77 (d, J=10.4 Hz)	27	7.40 (m)	7.40 (m)
10	6.19 (d, J=9.4 Hz)	6.22 (d, J= 10.4 Hz)	28	7.40 (m)	7.40 (m)
13	5.87 (d, J=9.7 Hz)	5.86 (d, J=10.0 Hz)	29	7.51 (m)	7.49 (m)
14a	2.65 (m)	2.65 (m)	2-OH	1.63 (br)	1.60 (br)
14b	1.34 (m)	1.30 (m)	7-OAc	1.81 (s)	1.98 (s)
16	1.59 (s)	1.56 (s)	9-OAc	2.02 (s)	2.03 (s)
17	1.15 (s)	1.15 (s)	10-OAc	2.04 (s)	2.09 (s)
18	2.25 (s)	2.27 (s)	13-OAc	2.05 (s)	2.11 (s)

جدول شماره ۲- مقایسه جابجایی شیمیایی کربن‌های taxuspinanane G و ترکیب جداسازی شده

Position	Taxupinanane G	Sample	Position	Taxupinanane G	Sample
1	51.61	51.27	18	16.08	16.13
2	69.42	70.25	19	13.90	15.26
3	44.45	44.93	20	119.58	119.40
4	141.79	144.00	21	166.77	166.00
5	75.39	75.90	22	118.23	119.71
6	35.00	37.06	23	146.16	145.23
7	70.27	70.53	24	133.68	133.93
8	46.97	45.69	25	128.23	128.01
9	76.36	78.70	26	129.03	129.01
10	71.92	76.68	27	130.69	130.51
11	134.20	134.22	28	129.03	129.01
12	136.42	135.93	29	128.23	128.01
13	70.36	70.67	7-OAc	20.58, 169.94	20.99, 170.00
14	28.02	28.29	9-OAc	21.06, 170.04	21.30, 171.00
15	37.56	37.31	10-OAc	21.06, 169.93	21.30, 170.00
16	27.60	27.13	13-OAc	21.35, 170.68	21.30, 171.00
17	32.11	31.97			

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.28.14.6]

تاکنون ترکیبات تاکسوئیدی مختلفی از گونه *Taxus baccata* L. جداسازی شده است ولی ترکیب جداسازی شده در این تحقیق برای اولین بار از گونه موردنظر گزارش می‌شود و تاکنون گزارشی مبنی بر وجود آن در گونه گیاهی مطالعه شده ارائه نشده است. شایان ذکر است که سرخدار ایران دارای ترکیبات تاکسوئیدی دیگری نیز است که جداسازی و شناسایی آن‌ها و هم‌چنین انجام کارهای بیولوژیکی بر روی آن‌ها، مستلزم تحقیقات گسترده‌تری می‌باشد که امید است در آینده‌ای نزدیک انجام پذیرد.

منابع

1. Reddy L, Odhav B and Bhoola KD. Natural products for cancer prevention: a global perspective. *Pharmacol. Therap*. 2003; 99 (1): 1 - 13.

2. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P and McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. l Soc*. 1971; 93: 2325 – 7.

3. Baloglu E and Kingston DGI. The taxane diterpenoids. *J. of Nat. Prod.* 1999; 62: 1448 – 72.

4. Parmar VS, Jha A, Bisht KS, Taneja P, Singh SK, Kumar A, Raijni Jain P and Olsen CE. Constituents of yew trees. *Phytochem.* 1999; 50: 1267 – 304.

5. Rowinsky EK. The development and clinical utility of the Taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 353 – 74.

6. Eisenhauer EA and Vermorken JB. The taxoids. *Drugs* 1998; 55: 5 – 30.

7. Appendino G. Taxol (paclitaxel): historical and ecological aspects. *Fitoterapia* 1993; 64: 5 – 25.

8. Van Rozendall ELM, Kurstjens SJL, Van Beek TA and Van Den Berg RG. Chemotaxonomy of *Taxus*. *Phytochem.* 1999; 52: 427 – 33.

9. Davis PH, Cullen J. *Taxus* L. In: Davis PH (Ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol: 1. University Press, Edinburgh, 1965, pp: 565 – 6.

10. Zargari A. Iranian Medicinal Plants. Vol. 4, Tehran University Press, Tehran, 1995, pp: 103 - 4.

11. Morita H, Gonda A, Wei L, Yamamura Y, Wakabayashi H, Takeya K and Itokawa H. Four new taxoids from *Taxus cuspidata var. nana*. *Planta Med.* 1998; 64: 183 - 6.

12. Wang X, Shigemori H and Kobayashi J. Taxezopidines B-H, new taxoids from Japanese yew *Taxus cuspidate*. *J. N. Prod.* 1998; 61: 474 - 9.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2008.7.28.14.6]