كلية الصيدلة

محاضرات كيمياء العقاقير – السنة الثالثة

المحاضرة الثامنة

العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب

Les drogues à Glucosides cardiotonique

أ. د. عزيزة أبراهيم يوسف

العقاقير الحاوية على غليكوزيدات مقوية للقلب

1. مقدّمة/ التعريف
2. البنية
3. العلاقات بين البنية – النشاط
4. الخصائص الفيزيا-كيميائية
التأثير والاستعمال الدوائي
5. أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ I. مقدمة/ تعريف:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

I. التعريف:

هي عدّة مواد متجانسة بنيوياً وأيضاً دوائياً،

تُعتبر أدوية من أصل نباتي أساسية لعلاج القصور القلبي.

a. تاريخياً:

عُرِفَت خصائص نبات الديجيتال بنهاية القرن الثامن عشر،

الديجيتالين أول مادة عُزلت من قبل الصيدلاني Claude Nativelle،

واستخدم لغاية ٢٠٠٥

+ والستروفانتوس في بداية القرن العشرين،

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ I. مقدمة/ تعريف:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

b. التوّضع Localisation والتوزيع Répartition:

تتوزّع بشكل محدود على بضع عشرات من الأجناس المنتمية إلى ١٢ فصيلة نباتية، منها:

➢ ٤ رئيسية:

زنبقية Liliaceae (عنصل، زنبق الوادي)، + دفلية Apocyanaceae (دفلة، ستروفانتوس)، + حوذانية (ضفدعية) Ranunculaceae (خربق أسود = وردة الميلاد)، + خنازيرية Scrophulariaceae (ديجيتال).

➢بدرجة اقل بقية الفصائل:

سوسنية Iridaceae، + فولية Fabaceae، ملفوفية Brassicaceae، + حرابية Celastraceae، + زيزفونية Tiliaceae، + حملية Plantaginaceae، + صقلبية Asclepiaceae.

➢توجد في جميع أجزاء النباتات، لكن محتوياتها منخفضة دائمًا.

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

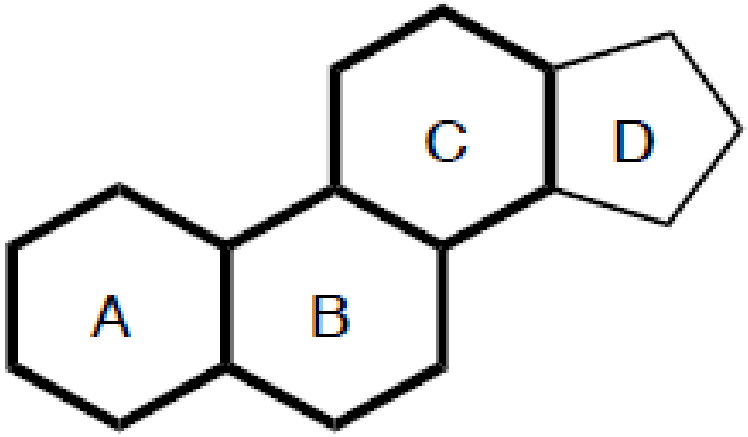
تتميّز الغليكوزيدات القلبية hétérosides cardiotoniques (H.C.) بأنّها متجانسة جداً، تتكوّن من:

جزء أغليكون ستيروئيدي + جزء سكري (عدّة سكاريدات أحادية ose أو عشرية oligoside):

a. الأغليكون:

هيكله هو "سيكلوبنتانوبيرهيدرو فينانثرين Cyclopentanoperhydro phénanthrènique"

من نمط:



١) كاردينوليدات Cardénolides

٢٣ ذرة كربون C23

٢) أو بوفادينوليدات Bufadiénolides

٢٤ ذرة كربون C24

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

١) نشوء الهيكل:

يرتبط أو مشروط تواجده بواسطة ٣ تسلسلات تفاعلية أساسية:

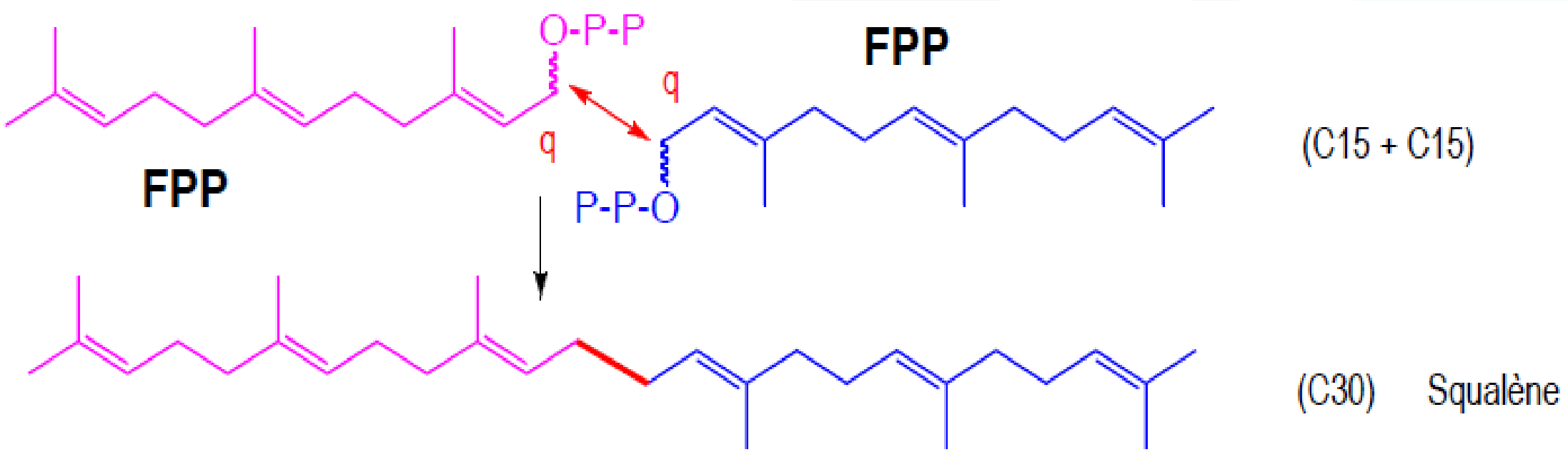
i. تكوين "الأيزوبرين النشط isoprène actif ".

ii. اقتران "رأس - ذيل tête-queue" لوحدات الإيزوبرين IPP:
وتشكيل فارنزيل بيروفوسفات FPP =(C15) Farnésyl pyrophosphate

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

iii. اقتران "ذيل – ذيل queue-queue "

لجزيئتي 2 FPP لتشكيل سلائف من C30 (= سكوالين Squalène):



الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

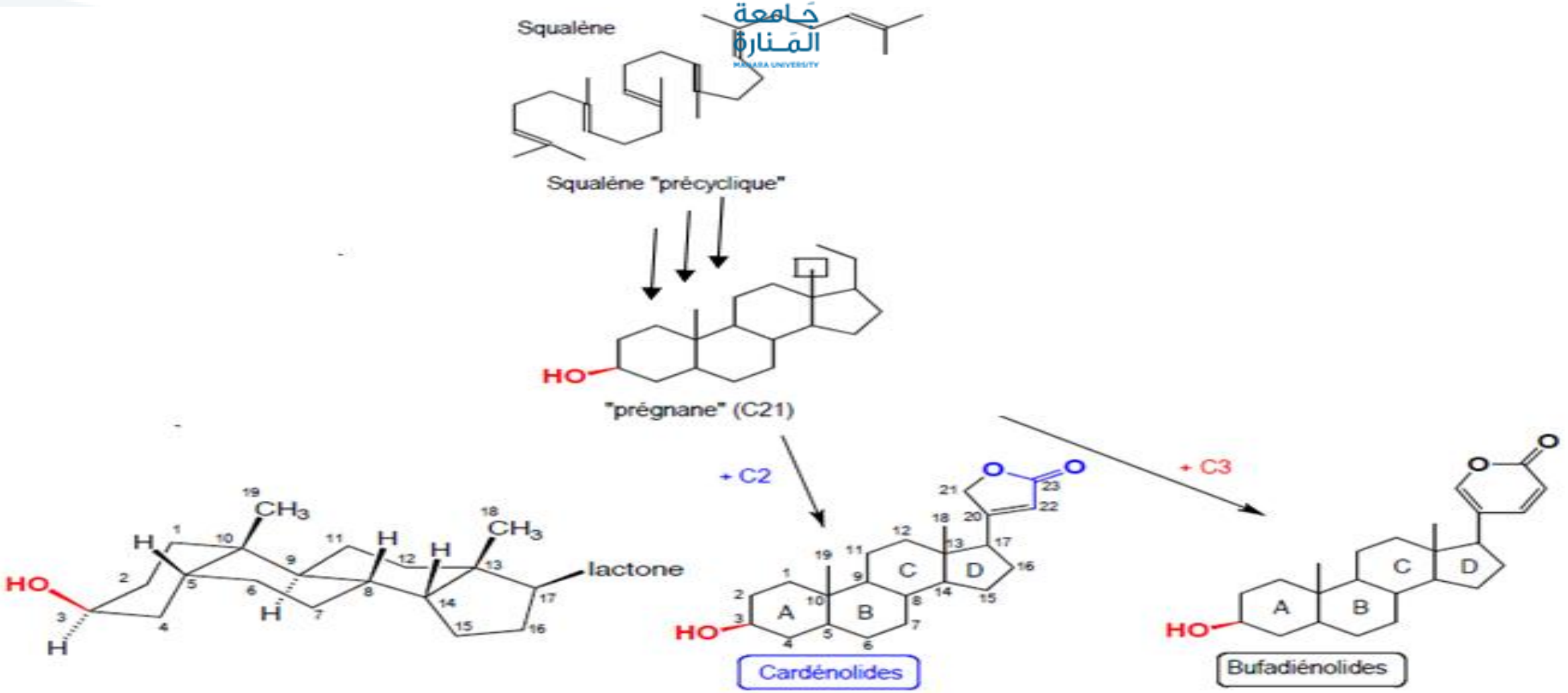
iv. التحلقن في سيكلوبنتانوبيرهيدروفينانثرين وإعادة الترتيب:

بدءاً من السكوالين ←← "بريغنان prégnane " = (C21) + يُضاف:

✓إمّا C2 + ← كاردينوليدات Cardénolides = C23

✓ أو C3 + ← بوفادينوليدات Bufadiénolides = C24

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:



بنية أمثلة بعض المركبات الغليكوزيدية

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

٢) الخصائص البنيوية:

تمتلك جميعها: الكاردينوليدات + والبوفادينوليدات:

❖ تقاطعات (نقاط اتصال) لحلقات A/B = cis، B/C = trans، C/D = cis (نوعي لمقويات القلب)

❖ وجود 2 جذر -OH: في (C: 14, 3) نمط بيتا،

+ وجود ميتيل –CH3 : في (C: 13, 10).

❖ هيكل ستيروئيدي (سيكلوبنتانوبيرهيدروفينانثرين).

❖ يحمل الكربون C17 حلقة لاكتونية ألفا – بيتا غير مشبعة لكن الإختلاف أنّها في بيتا هي:

✓ لاكتونية خماسية غير مشبعة (حلقة بوتينوليد): => كاردينوليدات (C23)، // كالديجيتال.

✓ لاكتونية سداسية غير مشبعة + رابطة مضاعفة في 4: => بوفادينوليدات (C24)، // كالعنصل والخربق الأسود

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

٣) الاختلافات البنوية:

❖ محدودة للغاية، وجود هيدروكسيل OH- إضافي:

✓ في C12 (ديجيتال)

✓ + في C16 (ديجيتال، أدونيس)،

✓ + في C5 (زنبق الوادي، ستروفانتوس)

❖ يتأكسد أحياناً ميثيل C19 للكحول أو الألدهيد،

❖ يتمّ نادرًا جداً أسترة أحد الـ OH: جيتالوكسيجينين Gitaloxigenine

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

a. بنية الجزء السكري (أحادية أو بسيطة oses):

❖ يُثبّت السكر بالـ OH بالموقع C3 في السيكلوبنتانوفينانترين، أهمها:

ديجيتالوز D-digitalose،

تيفيتوز L-thévétose،

ديجيتوكسوز D-digitoxose،

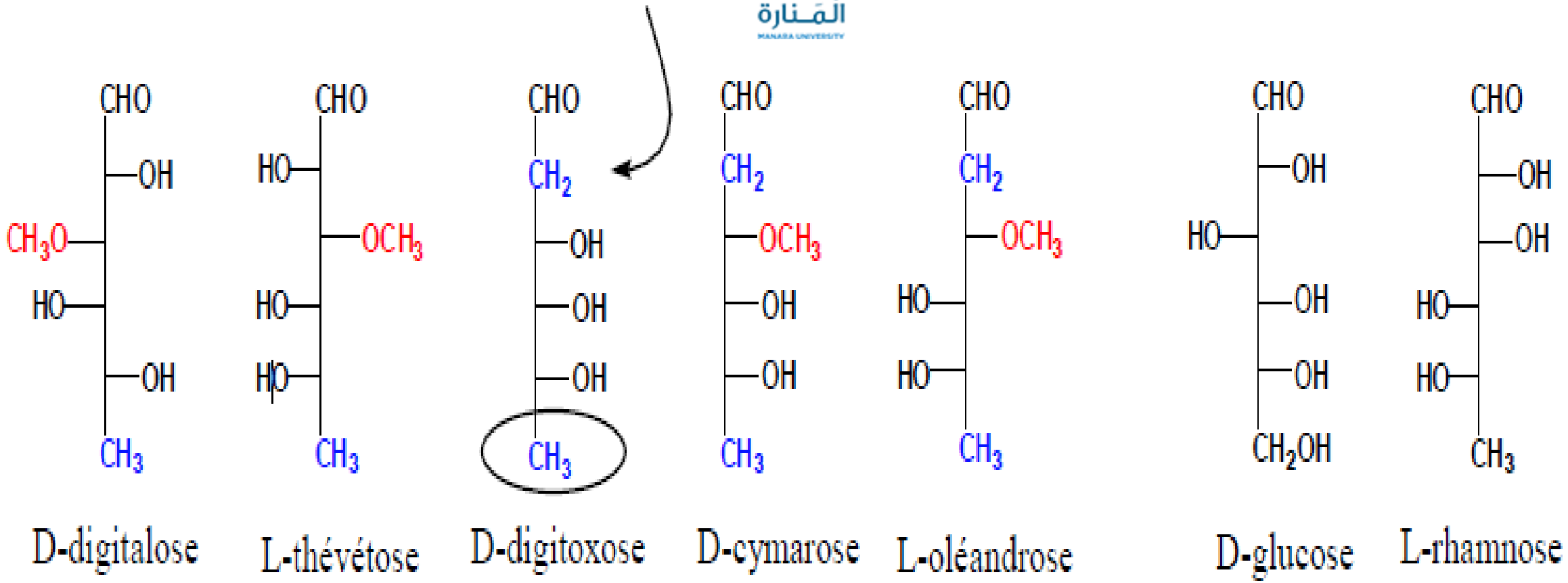
سيماروز D-cymarose،

أولياندروز L-oléandrose،

غليكوز D-glucose،

رامنوز L-rhamnose

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:



بعض السكريات التي تدخل في بنية الغليكوزيدات القلبية

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ II. البنية Structure:

❖العام سلسلة سكرية واحدة:

غليكوز Glc ← غليكوزيدات "أولية primaire".

❖محدّد أو نوعي Spécifiques مثل:

سكريات منقوصة الأوكسجين désoxysucres،.....

❖التحلّل المائي:

← ثنائي bi أو ثلاثي trioses (سيللاتريوز scillatriose //

في نبات العنصل)

الغليكوزيدات المقوية للقلب/

III. العلاقات بين البنية – النشاط Structure-Activité:

❖التكوين configuration في C17 الـ OH = بيتا: هو الأساسي (لكن ألفا غير نشط)،

+ تكوين الحلقات كالتالي:

✓A/B نمط Cis:

هي الحد الأقصى (> بـ ١٠ مرّات نشاط أو فعالية من الإيزوميرات trans).

✓C/D هي حتمياً نمط cis : تُعدّ نوعية للكاردينوليدات والبوفادينوليدات معاً

❖البدائل substituants:

✓في C3 نمط ألفا: يقلّ النشاط، (حيث ترتيط السلسلة السكرية)

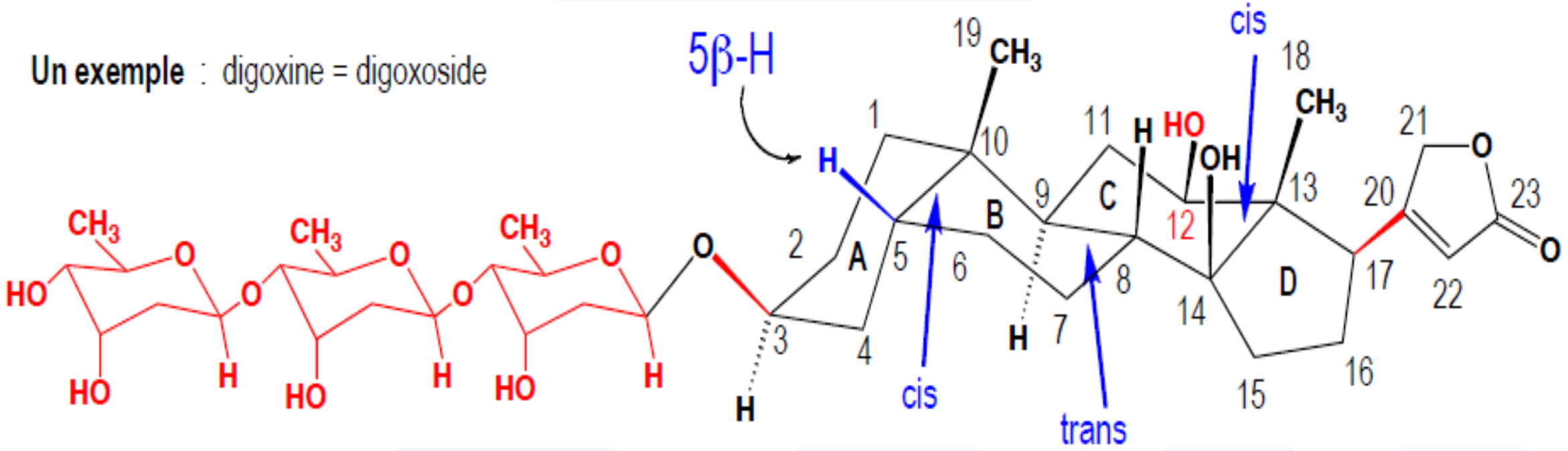
✓+ في الـ C14: يجب الـ OH أن تكون من نمط بيتا

الغليكوزيدات المقوية للقلب/

III. العلاقات بين البنية – النشاط Structure-Activité:

❖ مثال:

ديجوكسين *Digoxine* = ديجوكسوزيد Digoxoside= ديجيتوكسين = ديجيتالين



بنية الديجوكسين

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

❖ **الانحلالية:**

تذوب بالماء، وبالكحول، تختلف الانحلالية حسب المركب

❖ **وجود الحلقة اللاكتونية:**

يُقلّل الثباتية، بسبب هشاشتها وانفتاحها بالحرارة وفي وسط قلوي

❖ **الإستخلاص:**

في الكحولات بقوى مختلفة، تبعاً للبحث عن غليكوزيدات أولية أو ثانوية، + والتنقية بالكروماتوغرافيا

❖ **يُستهدف عند الكشف كلّ من:**

الحلقة اللاكتونية، + الهيكل الستيروئيدي، + السلاسل السكرية

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

❖ تحضير الخلاصة للكشف:

مسحوق العقار + إيتناول + خلات الرصاص

(غليان نصف ساعة و تبريد)

← فصل الرشاحة (تبريد أو تثفيل)

← استخلاص بالكلوروفورم

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

a. التوصيف// التفاعلات اللونية Réactions colorées الخاصّة:

❖ بالسكريات sucres:

✓ تفاعلات لونية عامّة:

تعتمد على تشكّل مشتقات فورفورالية بعد تسخين السكر بوسط حمضي + بوجود فينول، مثل تفاعل :

✓موليش Molisch ← أحمر بنفسجي،

✓سيلفانوف Seliwanoff ← أحمر كرزي،

✓بيال Bial ← أزرق

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

a. التوصيف// التفاعلات اللونية Réactions colorées الخاصّة:

❖ بالسكريات sucres:

✓ تفاعلات لونية خاصّة بالسكريات المنقوصة الأوكسجين:

▪تفاعل بيزيز Pesez: ← لون أحمر

▪تفاعل كيلر- كيلاني R. de Keller-Killiani :

← طور خلّي acétique أزرق + حلقة سطحية بينية بلون بنّي

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

a. التوصيف// التفاعلات اللونية Réactions colorées الخاصّة:

❖ بالجزء اللاسكري (الأغليكون أو الجينين génines):

فصل بالتحلّل المائي + استخلاص بمذيبات عضوية (كلوروفورم $CHCl_3$، ثنائي إيثيل الإيثر Et_2O).

الخاص بـ:

i. الهيكل الستيروئيدي:

كاشف ليبرمان R. de Liebermann:

← طور $CHCl_3$ بدايةً بنفسجي ثمّ أزرق مخضر (نوعي قليلاً أو ليس محدّد جداً).

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

a. التوصيف// التفاعلات اللونية الخاصّة:

❖ بالجزء اللاسكري (الأغليكون أو الجينين génines):

ii. بالحلقة اللاكتونية (الكاردينوليدات):

اختبارات تعتمد على مشتقات عطرية نترية arom. Nitrés/ بوسط OH-:

✓تفاعل بالجيت Baljet: ← برتقالي (ثابت، حساس قليلاً).

✓تفاعل كيد R. de Kedde: ← أحمر (حساس، ثابت).

✓تفاعل رايموند- مارتود R. de Raymond-Marthoud: ← بنفسجي (زائل، حساس للغاية).

✓تُطبّق كثيراً هذه التفاعلات، وهي حسّاسة،

وتُستعل كعامل إظهار في الكروماتوغرافيا على الورق (بالجيت وكيد).

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

جامعة المنارة

b. تفاعلات التألّق Réactions de fluorescence: (للكاردينوليدات):

تفاعلات حسّاسة،

غليكوزيدات قلبية بوسط حمضي ← تألّق للمشتقات منزوعة الماء في (C14 – C15)

أو (C14 – C15 و C16 – C17)،

سبب التألق هو تشكل روابط مضاعفة متناوبة:

❖ تفاعل بيزيز R. de Pesez:

مع حمض الفوسفور المركز H_3PO_4 ← تألّق أزرق مخضر

❖ تفاعل سويندسن - جنسن R. de Swendsen-Jensen:

مع حمض الخل ثلاثي الكلور $CCl_3–COOH$ ← تألّق شديد جداً

❖ يُستعملان كعامل إظهار في الكروماتوغرافيا على الورق وعلى الطبقة الرقيقة

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

c. على الطبقة الرقيقة CCM (TLC):

❖ يُطبّق تفاعل كيد R. de Kedde أو UV

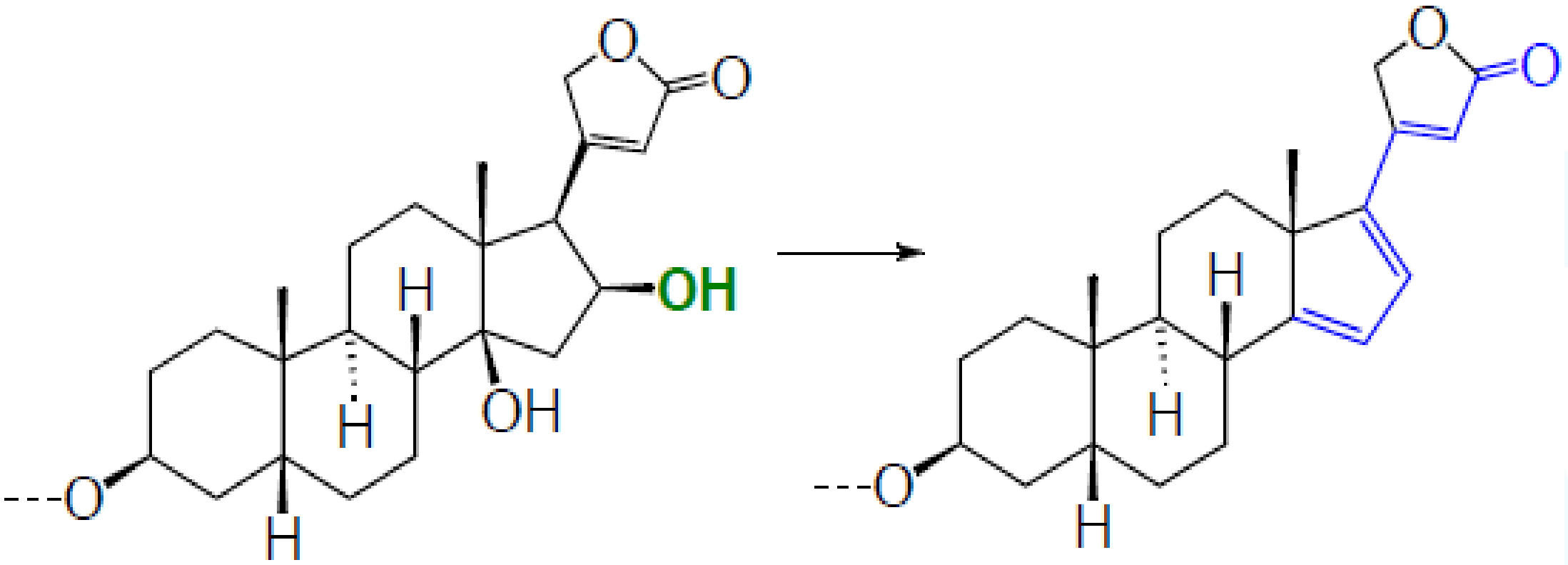
بعد إرذاذ حمض الخل ثلاثي الكلور

على صفيحة الـ TLC المحتوية على غليكوزيد قلبي

← تألّق بألوان تختلف بحسب نوع الغليكوزيد

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ IV. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

c. على الطبقة الرقيقة CCM (TLC):



تفاعلات التألّق الأزرق للكاردينوليدات بعد نزع الماء وتشكّل روابط مضاعفة متناوبة

الغليكوزيدات المقوية للقلب/ V. التأثير والاستعمال الدوائي:

تتميّز بتأثيرات قلبية بأكثر من مستوى وفق قاعدة بوتان Pottain الثلاثية 3R:

١. يقوّي Renforce،

٢. يُبطّئ Ralentit،

٣. ويُنظّم Régularise القلب،

بالنتيجة يُحسّن أداء القلب:

١) الإنقباضية contractilité:

تعزيز التقلص العضلي الإيجابي ← يزيد قوة وسرعة تقلص عضلة القلب.

٢) الموصلية conductibilité القلبية:

العمل على النسيج العقدي، تُقلّل معدّل توصيل التدفق أذينيي بطيني ←تُبطّئ معدّل ضربات القلب

٣) التلقائية automaticité :

✓تغذية سلبية (Chronotropic): ← يُقلّل من معدل ضربات القلب،

✓+ تغذية إيجابية (Bathmotropic): منشّط الإستجابة ← يزيد من الإثارة

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

- الديجيتال الإرجواني (قمعية إرجوانية) *Digitalis purpurea* L. // الفصيلة الخنازيرية Scrofulariaceae أو الحملية Plantaginaceae

➢ الجزء المستعمل: الأوراق

+ البذور: (لتحضير مركب سابونيني الديجيتونين digitonine، يُستعمل كاشفاً مُرسّباً للستيرولات)

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

➢ المكونات الفعّالة:

❖ غليكوزيدات ستيروئيدية مقوية للقلب:

✓ عُرف ٣٠ مركب// من سلسلة الكاردينوليدات، أهمّها:

▪ديجيتالوزيد = ديجيتوكسوزيد digitoxoside (الفعّال الأهم):

= ديجيتالين Digitaline = ديجيتوكسين Digitoxine

(مستخلص من الديجيتال الارجواني والصوفي)،

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

➢المكونات الفعّالة:

❖غليكوزيدات ستيروئيدية مقوية للقلب:

تتصف جميعها بتأثير مقوي للقلب، تنتمي إلى مجموعتين:

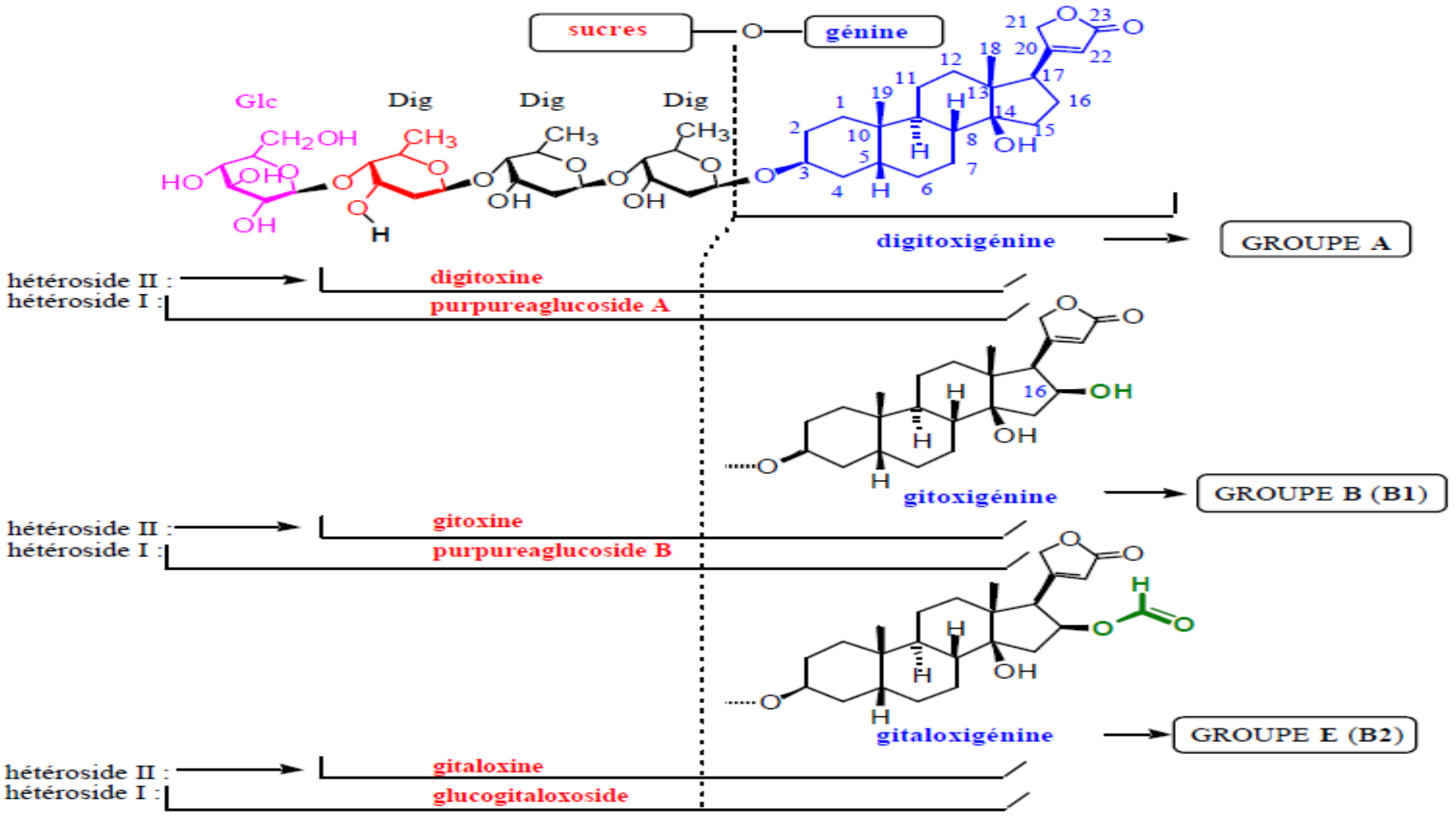
١) غليكوزيدات أولية Hétéroside I(بالنبات الغض) تتمثّل بـ :

غليكوزايدات البوربوريا purpurea glycosides

٢) غليكوزيدات ثانوية hétéroside II (بالنبات الجاف- D-

(glucosidase

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:



أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

جامعة المنارة

➢التأثير والاستعمال:

- ديجيتوكسين = ديجيتالين (خاصّةً) + غليكوزيدات أخرى:

مقوية للقلب tonicardiaque،

- الديجوكسين مدر قوي،

يُحسّن أداء الكلى، يتضاعف بمؤازرة التأثير المنشط للديجيتوكسين:

عندما يضخّ القلب الدم بكفاءة أكبر،

تُفرز الكلى البول والمخلفات والسموم بسهولة أكبر

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

➢العلاقة بيبن البنية الكيمائية والتأثير الدوائي:

- أكّدت دراسة هندرسون Henderson وجود علاقة كبيرة بين جميع الغليكوزيدات المقوية للقلب والتأثير الدوائي،

ويعود اختلاف التأثير واختلاف التثبّت على عضلة القلب إمّا إلى:

١. هيكل الحلقة اللاكتونية،
٢. أو مكان توضّع الوظائف التبادلية المثبّتة على النواة الستيروئيدية،
٣. أو لعدد هذه الوظائف.

- امتصاص الديجيتال الإرجواني جيد عبر الجهاز الهضمي (٩٠%).
- مدّة التأثير طويلة وأيضاً زوال الفعالية بطيئ،

وذلك بسبب قدرة العقار على التثبّت على العضلة القلبية

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

❑ الديجيتال الصوفي (القمعية الصوفية) *Digitalis lanata L.* // الفصيلة الخنازيرية Scrofulariaceae

➢ الجزء المستعمل: الأوراق

➢ المكونات الفعّالة: غليكوزيدات ستيروئيدية

من نمط كاردينوليدات (C23)، نسبتها >> بـ ٤ أضعاف منها بالديجيتال الإرجواني

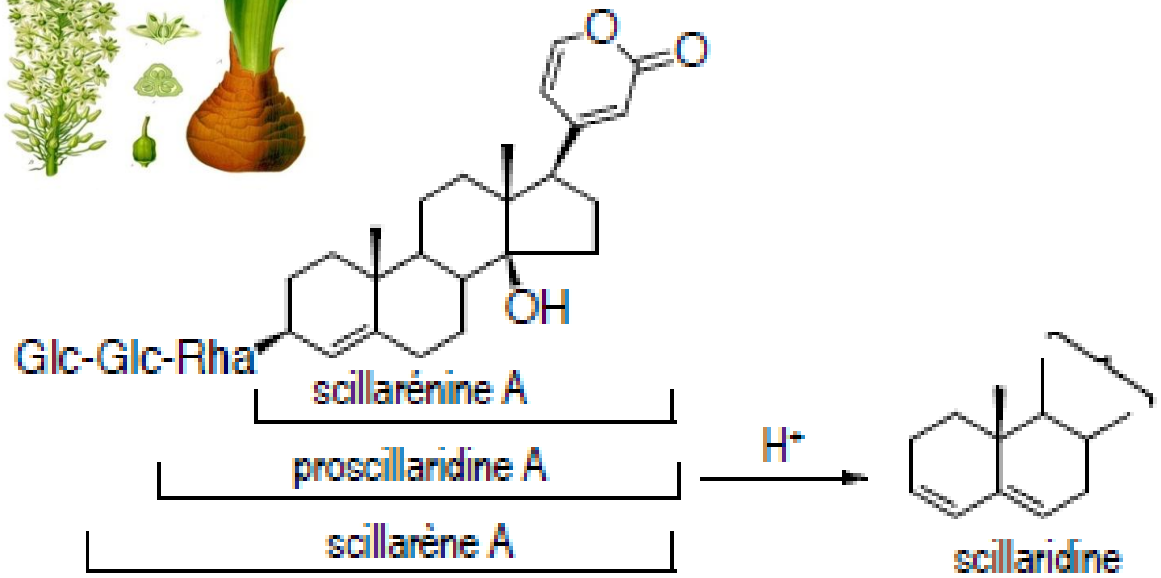
التأثير والإستعمال الدوائي:

مقوي للقلب + مدر

+ يُستخدم أيضاً مسحوق الأوراق في أمريكا الجنوبية: للتخفيف من الربو كمسكنات ومدرات للبول،

في الهند: يتم تضمينه في مرهم يحتوي على غليكوزيدات الديجيتال المستخدمة لعلاج الجروح والحروق

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:



❑ العنصل *Scilla maritima L. =Drimia maritima*

الفصيلة الزنبقية *// = Urginea maritime*

Liliaceae

❖ الجزء المستعمل: الأبصال

➢ المكونات الفعّالة:

غليكوزيدات = بوفادينوليدات وهي:

▪ السيللارين scillarène A & B

(أغليكون = سيلارينين scillarènine

+ سكر = ١ رامنوز و ٢ غليكوز)

التاثير والإستعمال: مقوية للقلب + مدرّة

أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

❑ الستروفانتوس = *Strophantus spp.*

S. gratus, S. kombe, S. hispidus, S. sarmentosus L.

// الفصيلة الدفلية Appocyanaceae

➢ الجزء المستعمل: البذور

➢ المكونات الفعّالة:

من نمط الكاردينوليدات

بذور الـ *S. gratus*، مصدر للـ: وابائين Ouabaïne =

G. Strophantidine// ينشطر إلى وابائيجينين + رامنوز،

لم يعد يُستخدم علاجيًا، ولكن كمادة مفيدة دوائياً،

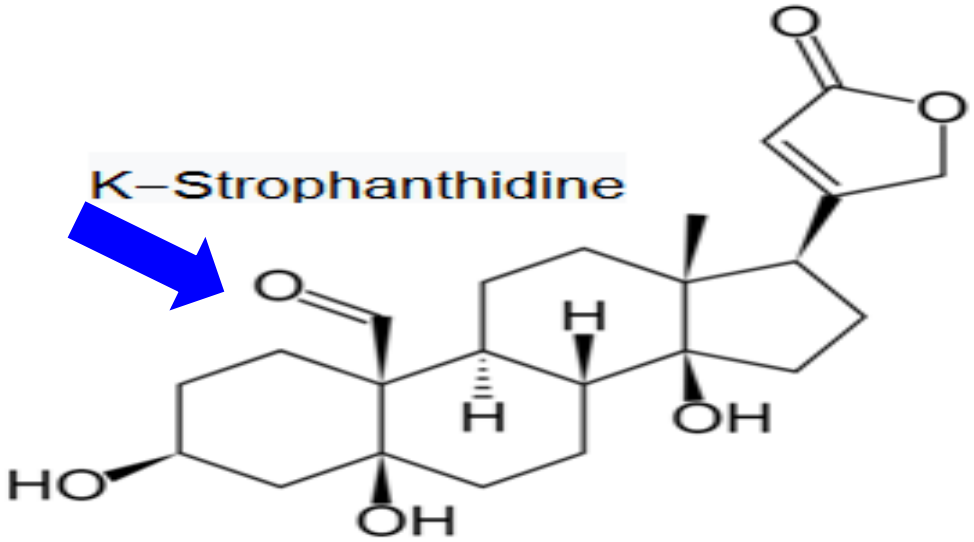
أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

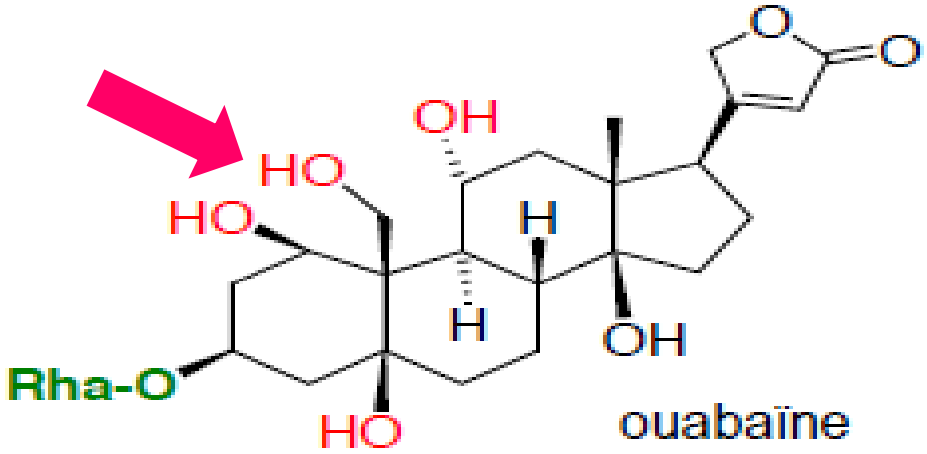
بذور الـ كومبة *S. kombe* : نمط الكاردينوليدات

ستروفانتوزيد (غليكوزيد ثلاثي) = ستروفانتيدين

K.Strophantidine + (2غليكوز + 1 سيماروز)

مقوي للقلب يختلف عن الوابائين بوجود وظيفة ألدهيد في C10)،





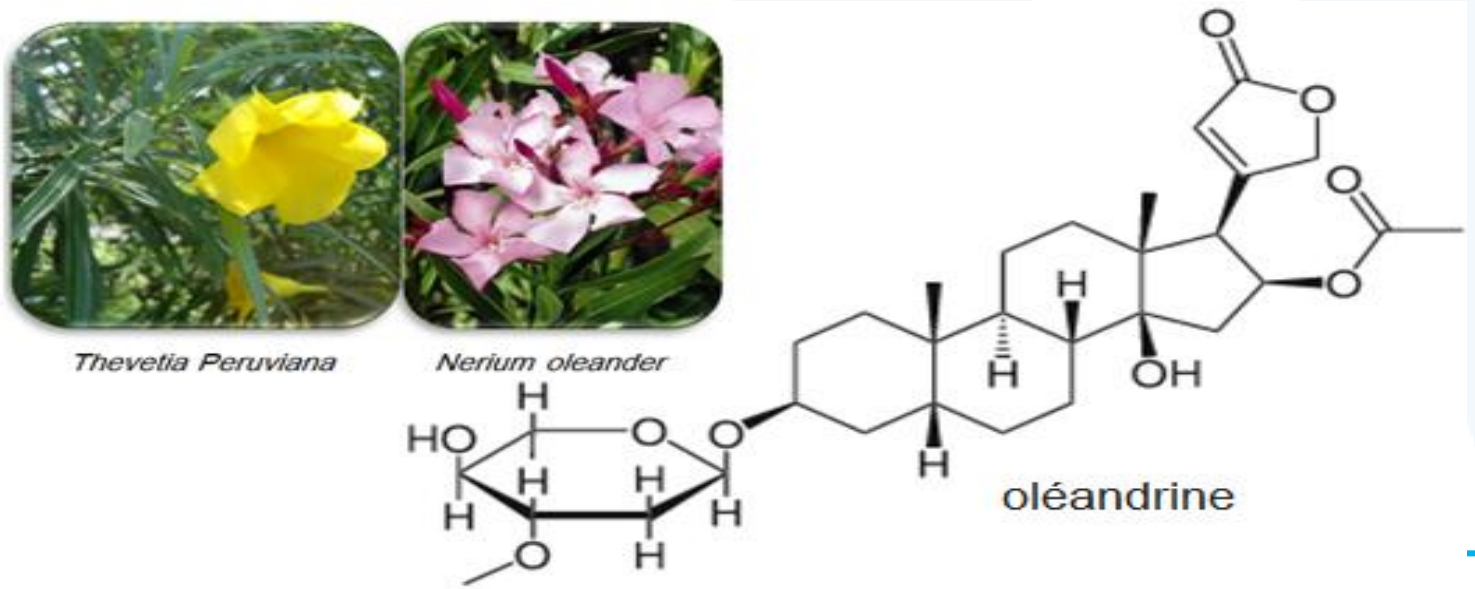
أمثلة العقاقير السامة الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

تُعّدّ سامة بسبب المواد الغليكوزيدية (وليس للقلويدات) لها خصائص "سامة القلب cardiotoxiques ".

❑الدفلة الزهرية *Nerium oleander//* الفصيلة Appocyanaceae:

➢الجزء المستعمل: الأوراق

غليكوزيدات كاردينوليدات = ١,٥% = أولياندرين oléandrine مقوي للقلب



أمثلة العقاقير السامة الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

❑ الدفلة الصفراء *Thevetia neriifolia* = *Thevetia Peruviana* // الدفلية:

❖ الجزء المستعمل: البذور

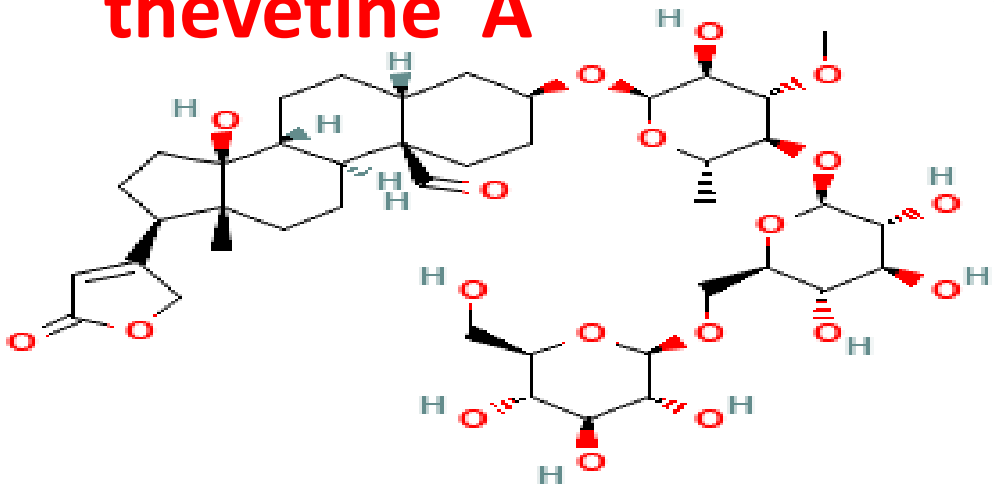
➢ المكونات الفعّالة: غليكوزيدات

كاردينوليدات هي: تيفيتوزيد thevetoside = تيفيتين thevetine A و B: غير فعال،

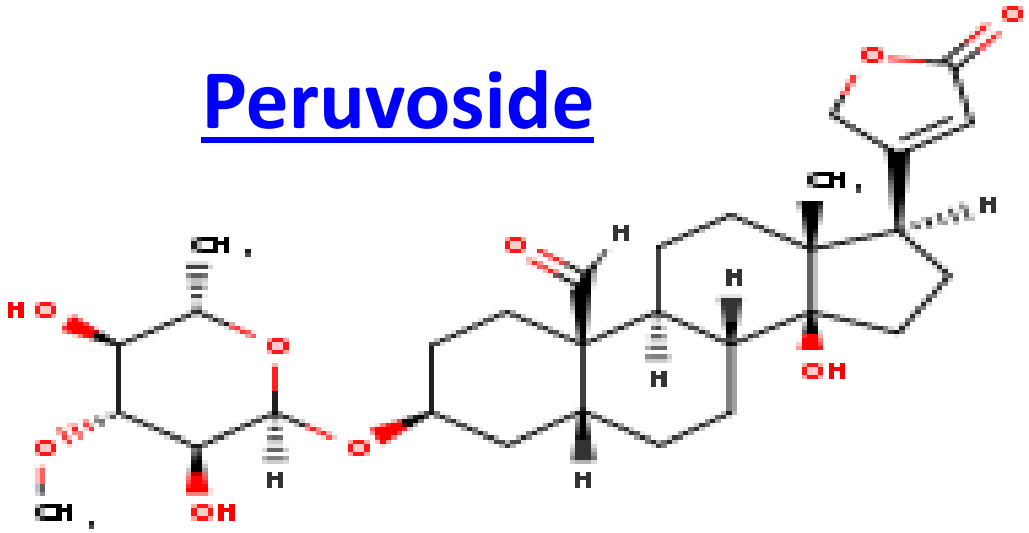
يتحوّل بالحلمهة الأنزيمية + نزع جزيئتي غليكوز ← بيروفوزيد peruvoside (الفعّال قلبيا)

➢ التأثير والإستعمال: مقوية للقلب

thevetine A



Peruvoside



أمثلة العقاقير السامة الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

جامعة المنارة

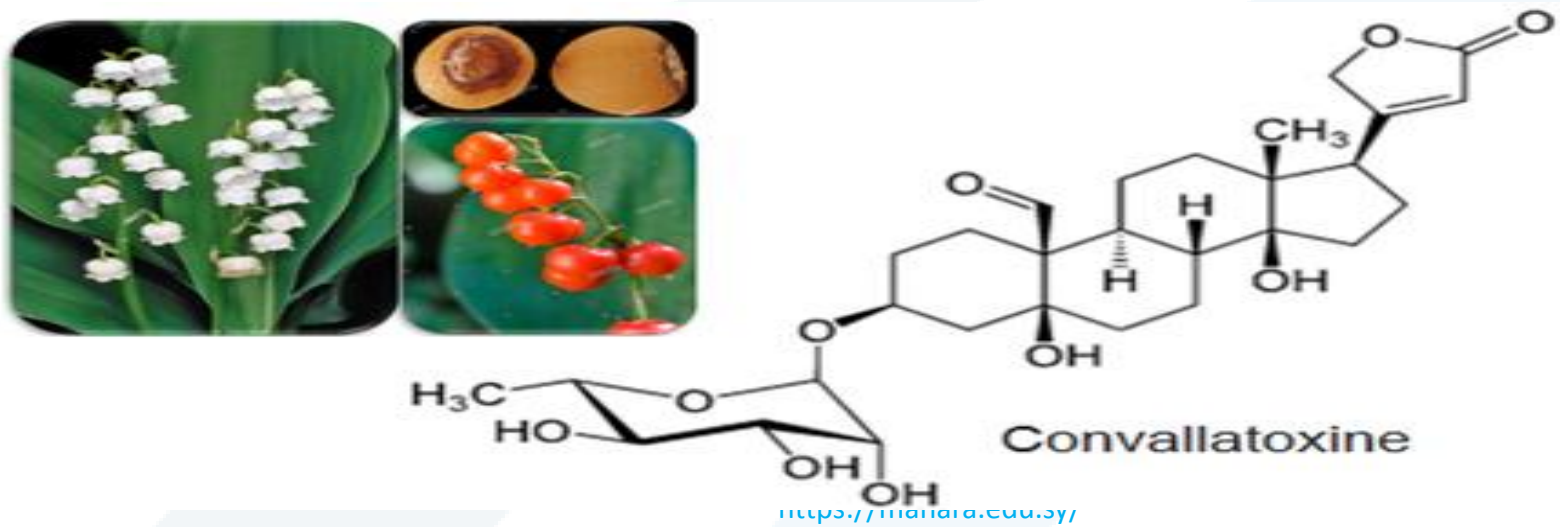
❑ زنبق الوادي //Convallaria majalis الزنبقية (Liliaceae Convallariaceae) أو الهليونية (Asparagaceae):

➢الجزء المستعمل: القمم المزهرة والبذور

➢المكونات الفعّالة:

كاردينوليدات هي: كونفالاتوكسين convallatoxine،

ينشطر ← ستروفانتيدين المقوي للقلب + رامنوز)



أمثلة العقاقير السامة الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

❑الخربق الأسود (وردة الميلاد) *Helleborus niger* L.//

الحوذانية Ranunculaceae:

❖الجزء المستعمل:

الجذمور زاحف ببطئ، بني مسوّد متشابك ومتداخل

➢المكونات الفعّالة:

❖غليكوزيدات ستيروئيدية مقوية للقلب من نمط البوفادينوليدات

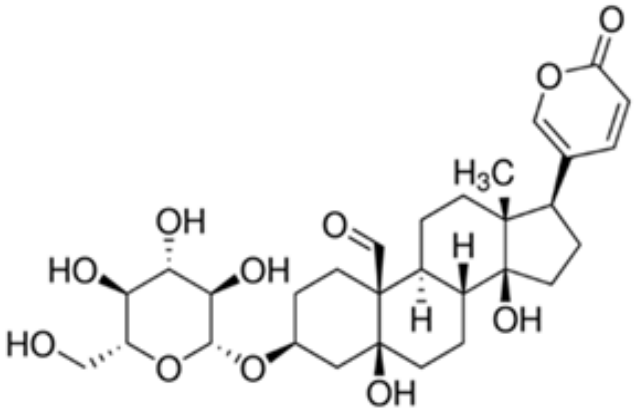
❖ أهمّها: هيلليبروزيد Hellebroside (أغليكون: هيلليبريجينين Hellebrigenine)،

❖غليكوزيدات سابونينية: هيلليبورئين،، بروتوأنيمونين protoanémonine

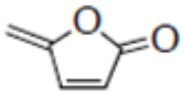
➢التأثير والاستعمال:

❖مقو للقلب (هيليبروزيد)

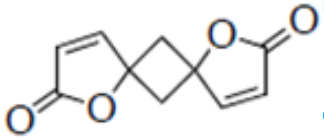
❖مسهلة حادّة أو عنيفة (مواد سابونينية).



Hellebrigenine-3-O-ß-glucoside



protoanémonine



anémonine

أمثلة العقاقير السامة الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

❑ حشيشة الصياد Adonis Vernalis L. // الحوذانية Ranunculaceae:

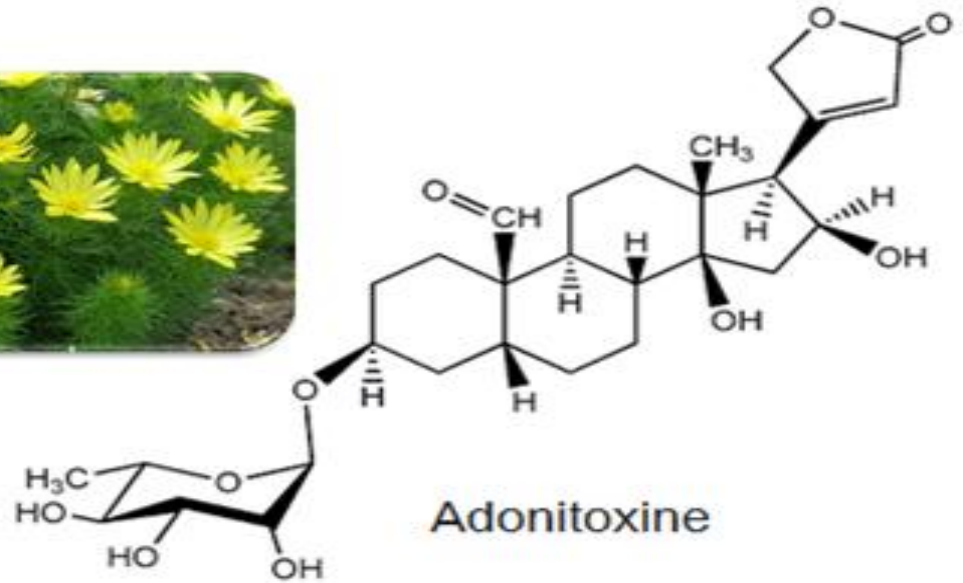
❖الجزء المستعمل: الساق الورقية، خضراء مزرقّة،

➢المكونات الفعّالة: نمط الكاردينوليدات

❖سيماروزيد cymaroside: ينشطر ← سيمارجينين + سيماروز.

❖أدونيتوكسين Adonitoxine هو مماكب للكونفالاتوكسين: ينشطر إلى ستروفانتيدين + رامنوز.

❖مواد فلافونية، كومارينية (فيرنادين vernadine).



➢التأثير والاستعمال:

❖غليكوزيدات (مقوية للقلب: ستروفانتيدين

لا تتراكم بالعضلة القلبية،

❖ فلافونوئيدات (مدّره)