MANARA UNIVERSITY
FACULTY OF PHARMACY

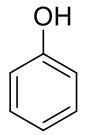
Pharmacognosy 2
CPPH303

PHENOLS

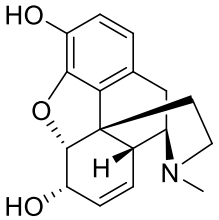
D DIMA MUHAMMAD

المركبات الفينولية

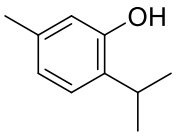
المركبات الفينولية أو عديدات الفينول تشكل مجموعة كبيرة من المركبات صعبة التعريف, العنصر البنيوي الأساسي الذي يميزها هو وجود نواة بنزينية مرتبطة بشكل مباشر بمجموعة هيدروكسيل واحدة على الأقل قد تكون حرة أو بشكل مجموعة ايترية, استرية أو غليكوزيدية . لكن هذا التعريف الكيميائي الصرف قد لا يكفي لتعريف المركبات الفينولية النباتية , حيث أنه من الممكن أن نجد مركبات تمتلك نفس النمط البنيوي التشخيصي لكنها تنتمي لمجموعات كيميائية نباتية أخرى مثل العديد من القلويدات (البولدين – المورفين) والعديد من التربينات (تيمول – جوسيبول – كارنوزول) التي تمتلك في بنيتها نواة بنزينية وهيدروكسيل فينولي, لذلك من الأفضل وضع معيار معتمد عل التصنيع الحيوي من أجل وضع حدود واضحة لهذه المجموعة.



phenol



morphine

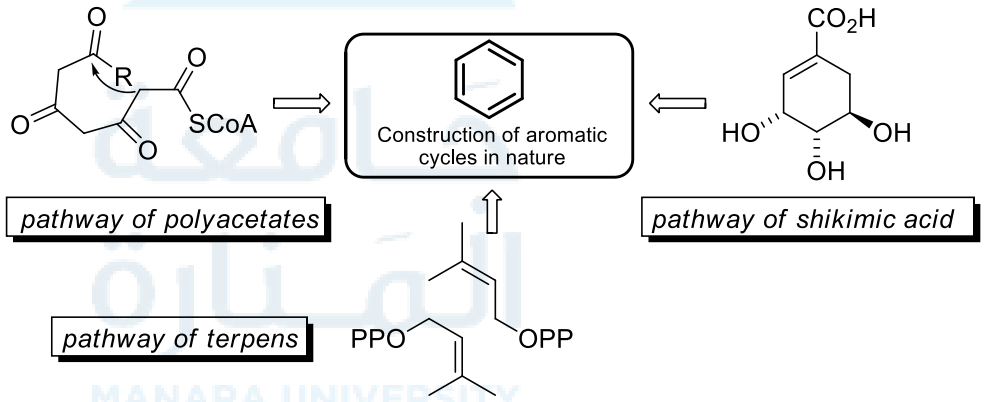


thymol

منشأ النواة العطرية :

في الطبيعة يتم تصنيع النواة العطرية من قبل النبات والعضويات المجهرية فقط, في حين أن الحيوانات تلعب دور تجميع أو تجزين لهذه المركبات الآتية إليها عبر الغذاء أو عن طريق التعايش.

فيما يأتي باختصار الطرق الأساسية المؤدية لتشكل الحلقات العطرية :

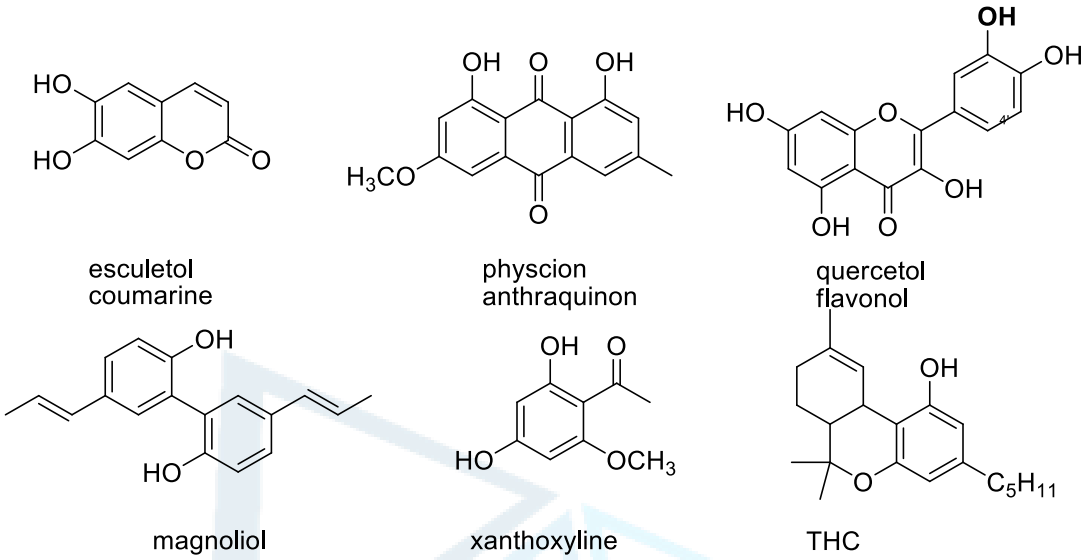


في النبات تتحدر المركبات الفينولية من طريقين رئيسيين منتجين للحلقات العطرية: الطريق الأكثر شيوعا هو طريق الشيكيمات أو حمض الشيكيمي, الطريق الآخر هو طريق الأسيتات

من الشائع أن نصادف مركبات طبيعية متحدرة من كلا الطريقين (الشيكيميات و الأسيتات) مثل الفلافونوئيدات و البيرونات

يجب التنويه بأنه قد نصادف في الطبيعة مركبات مشتقة من التربينات أو مركبات حاوية على ذرة آزوت و بنفس الوقت تملك مجموعة هيدروكسيل فينولية لكنها تبقى حالات استثنائية.

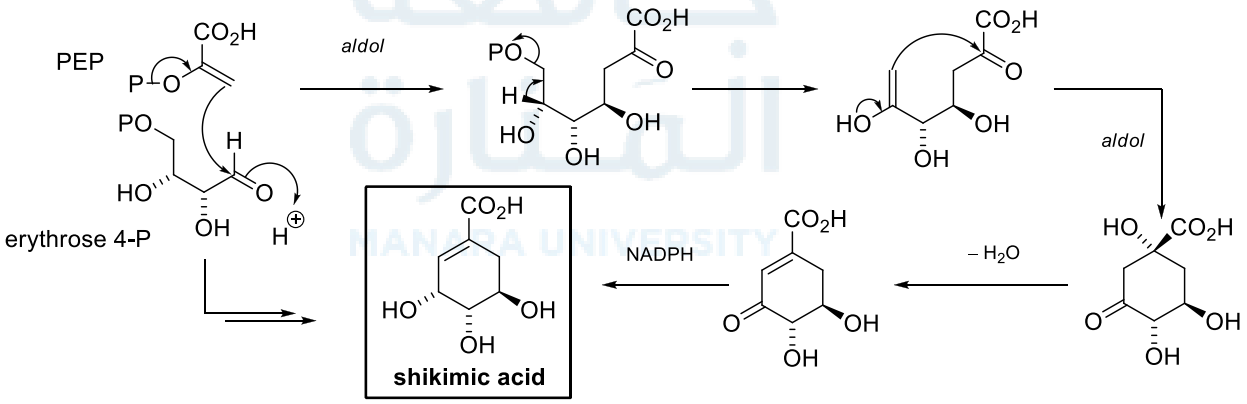
فيما يأتي بعض المركبات غير الحاملة لذرة آزوت و التي تكون فيها الحلقة أو الحلقات العطرية مشتقة أساسا من حمض الشيكيمي و / أو الأسيتات:



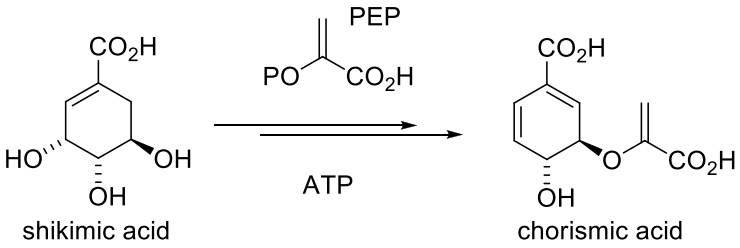
تصنيع النواة العطرية:

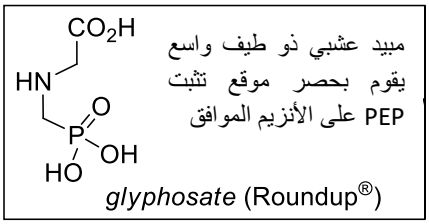
1. طريق حمض الشيكيمي

يقود هذا الطريق إلى الحموض الأمينية العطرية (المهمة من اجل الاستقلاب الأولي) ويقود أيضا إلى الحموض السينامية ومشتقاتها. يتم تصنيع حمض الشيكيمي ابتداء من الإيريتروز-4 فوسفات والفوسفوإينول بيروفات

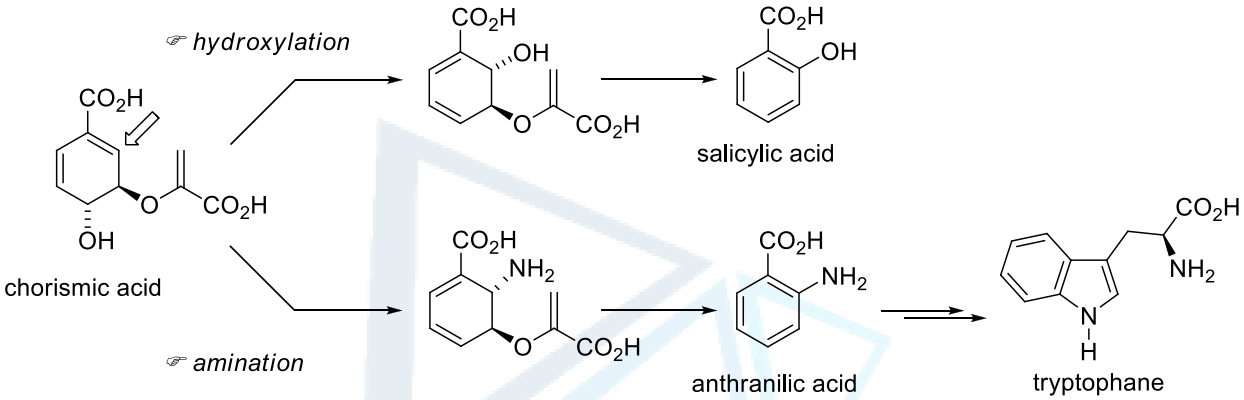


العنصر الأساسي المتشكل في هذا الطريق هو حمض الكوريزميك :

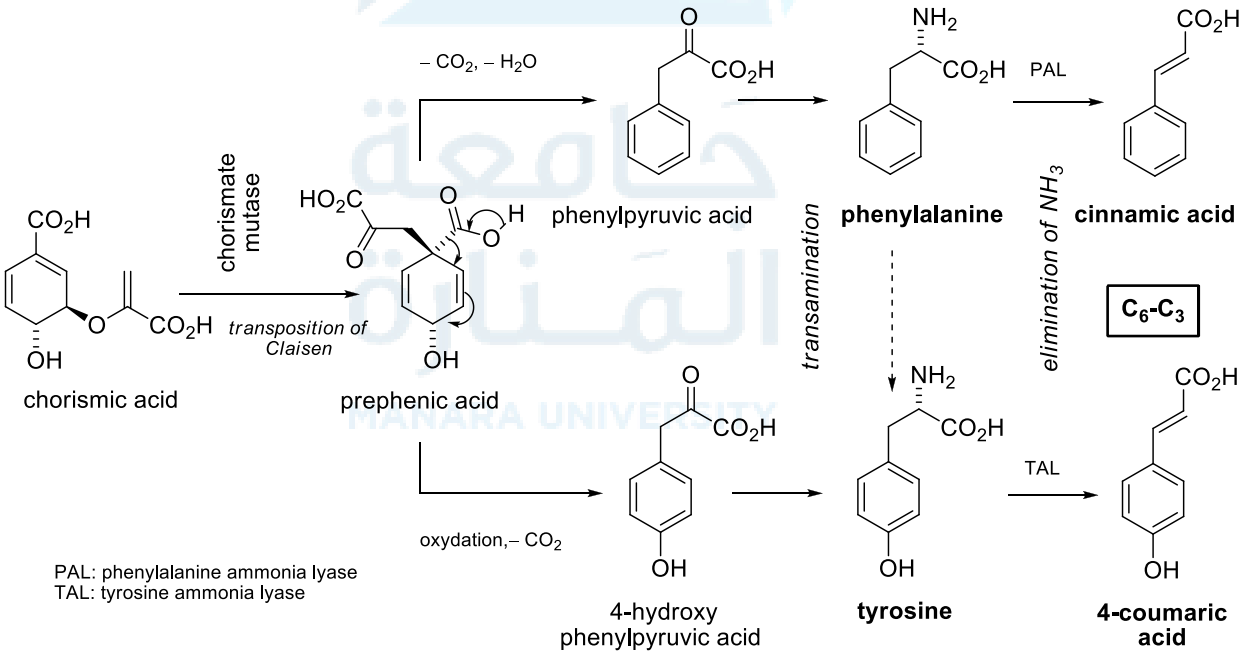




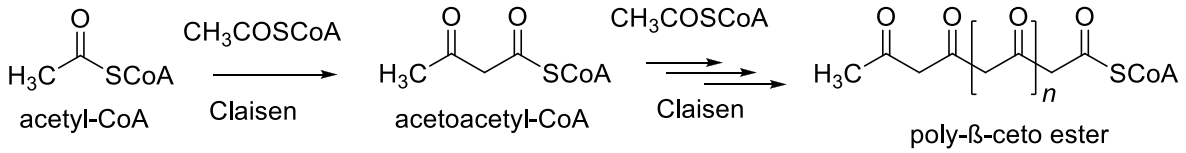
من حمض الكوريزميك تتحدر المركبات العطرية البسيطة :



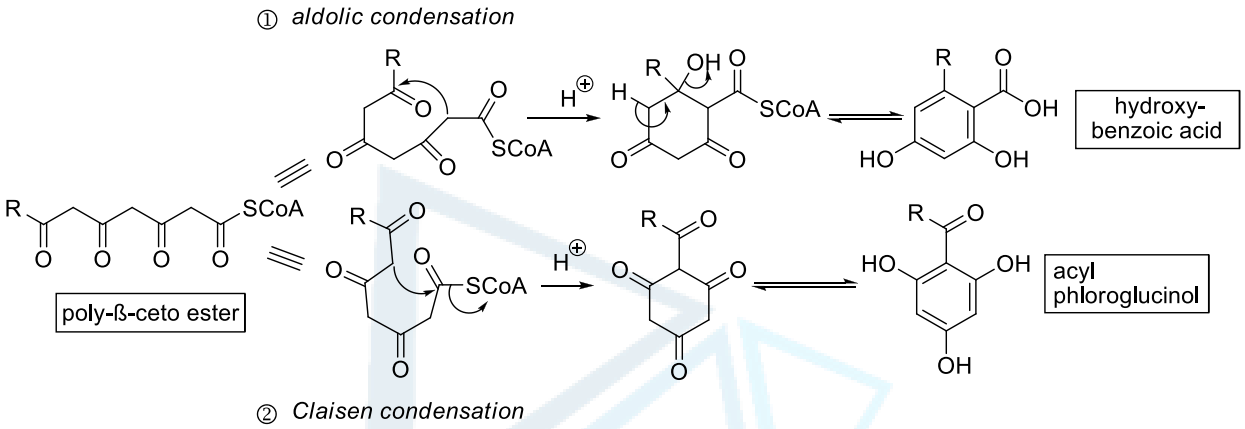
و ابتداء من حمض الكوريزميك تتشكل الحموض الأمينية العطرية و مركبات الفينيل بروبين :



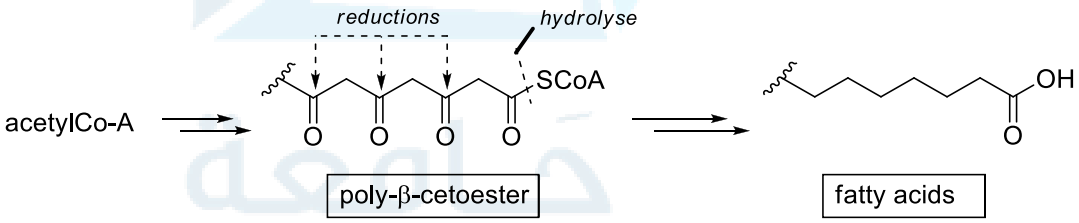
2. **طريق الأسيتات:** الوحدة الأساسية لتصنيع المركبات المشتقة من الأسيتات هي الشكل الفعال من حمض الخل المسمى أستيل-كوأنزيم أ (Acetyl-S-Coenzyme A). هذه الوحدات عندما تخضع لسلسلة من التكاثف المسمى كليزن بين بعضها البعض تؤدي لتشكل سلاسل متعددة وظائف الكيتون والميتيل



السلاسل المتشكلة تعطي بعد حلقنتها المركبات العطرية, عملية الحلقنة هذه تتم بطريقتين : تكاثف ألدولي وتكاثف كليزن.



ملاحظة : السلاسل السابقة الذكر تعطي بعد ارجاعها الحموض الدسمة :

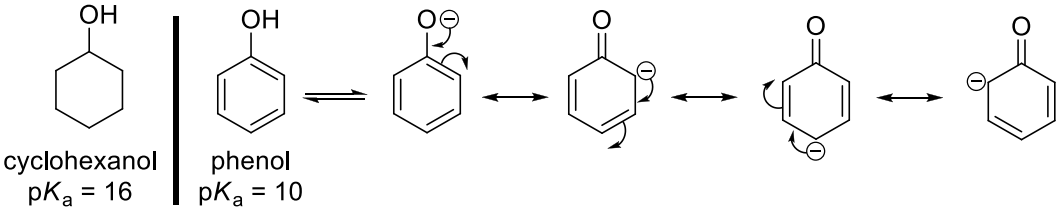


الخصائص العامة للفينولات وعديدات الفينول :

1. الخصائص الفيزيوكيميائية :

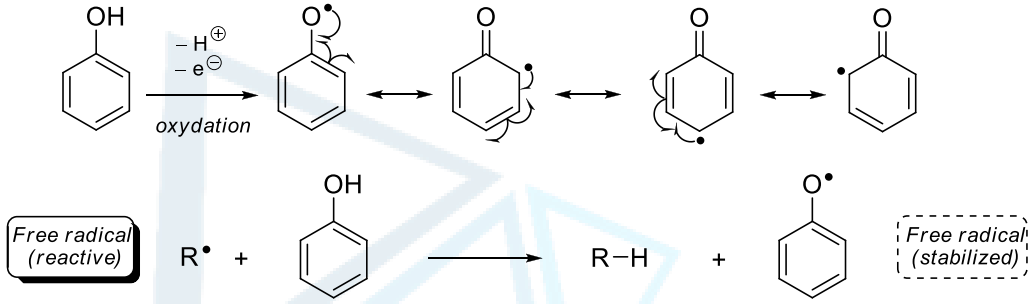
انقطاع متجانس للرابطة = تشكل الجذور الحرة	انقطاع متخالف للرابطة = صفة حمضية

- **حموضة الفينولات :** ثباتية شاردة الفينات بواسطة الطنين يشرح حموضة الفينولات وانحلاليتها في المحاليل المائية القلوية.



- **الوظيفة الفينولية ذات خصائص مرجعة :**

القابلية للأكسدة التي تتمتع بها الفينولات ← تشكل سهل للجذور الحرة ← و بالنتيجة فإن عديدات الفينول تقنص الجذور الحرة



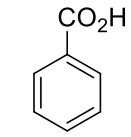
2. <u>كشف المركبات الفينولية :</u>

- بعضها مرئي بشكل مباشرمثل الانتوسيانيدات
- كشف بالأشعة فوق البنفسجية مباشرة أو بعد التعريض لبخار الأمونياك
- بواسطة تفاعلات ملونة حيث أن الكواشف العامة للفينولات عديدة و متنوعة مثل كلور الحديد-الفانيلين و ألدهيدات أخرى في وسط من حمض كلور الماء, فوسفو موليبدات-فوسفوتنغستات إلخ.
- في الوقت الحالي الطريقة المثلى لدراسة المركبات الفينولية هي الكروماتوغرافيا السائلة و يتم الكشف بواسطة طيف الأشعة المرئية أو فوق البنفسجية أو بواسطة مطياف الكتلة حيث أن تفاعلات الكشف العامة لا تطبق مباشرة على الخلاصة لكثرة المركبات التي تتداخل مع بعضها.

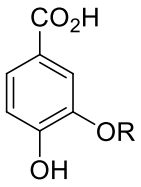
MANARA UNIVERSITY

المركبات الفينولية المشتقة من طريق حمض الشيكيمي.

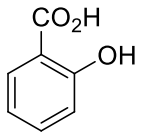
1. الفينولات و الحموض الفينولية :



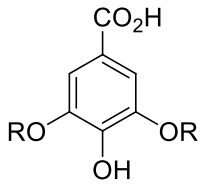
Benzoic acid



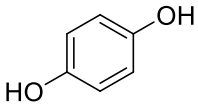
R= H, protocatechic acid
R= CH_3, vanillic acid



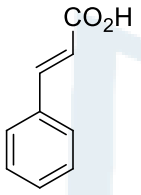
salicylic alchool



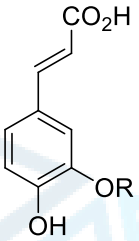
R= H, gallic acid
R= CH_3, syringic acid



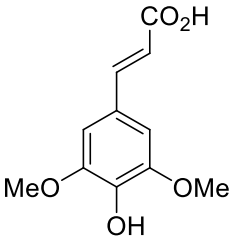
hydroquinon



cinnamic acid



R= H, p-coumaric acid
R= OH, cafeic acid
R= OCH_3, ferulic acid

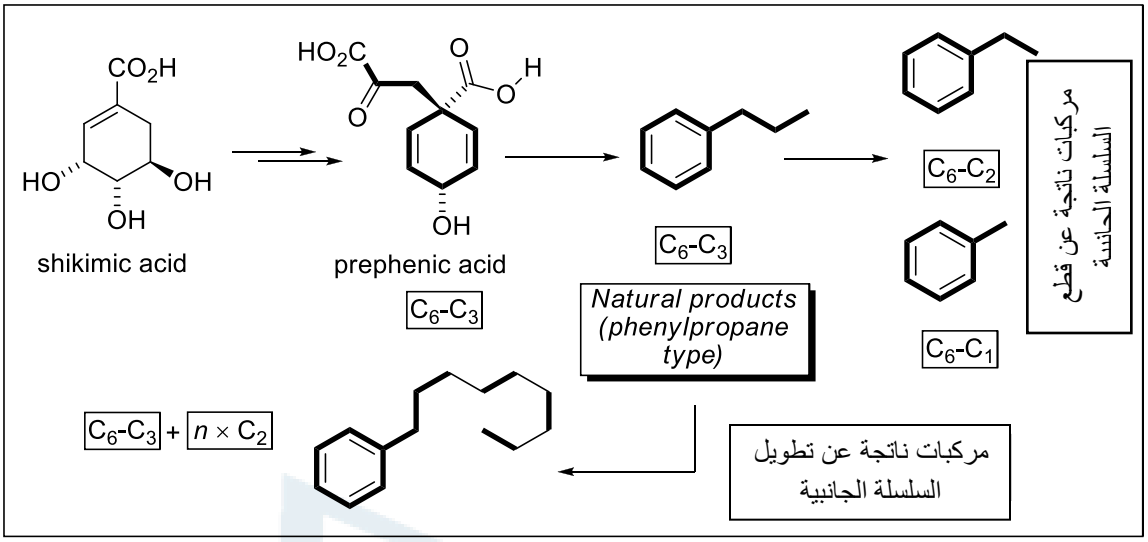


cinapic acid

هي المركبات العضوية الحاوية وظيفة كاربوكسيلية و هيدروكسيل فينولي, هذه الصفات تنطبق في الطبيعة على مشتقات الحموض البنزوئية و السينامية نميز:

- الفينولات البسيطة: نادرة في الطبيعة باستثناء الهيدروكينون و إن وجدت فهي على شكل مرتبط (غليكوزيدات - إيترات....).
- الحموض الفينولية المشتقة من حمض البنزوئيك: C1-C6 شائعة جدا في الطبيعة بشكلها الحر و المرتبط (استر- ايتر- غليكوزيدات) مثل حمض الساليسيلي - الفانيلين - حمض العفص.
- الحموض الفينولية المشتقة من حمض السينامي C6-C3 مثل حمض 4-كوماريك و حمض الكافيئيك و حمض الفيروليك و حمض السينابيك ذات الانتشار الواسع بشكل استرات.

MANARA UNIVERSITY



الخصائص الفيزيوكيميائية:

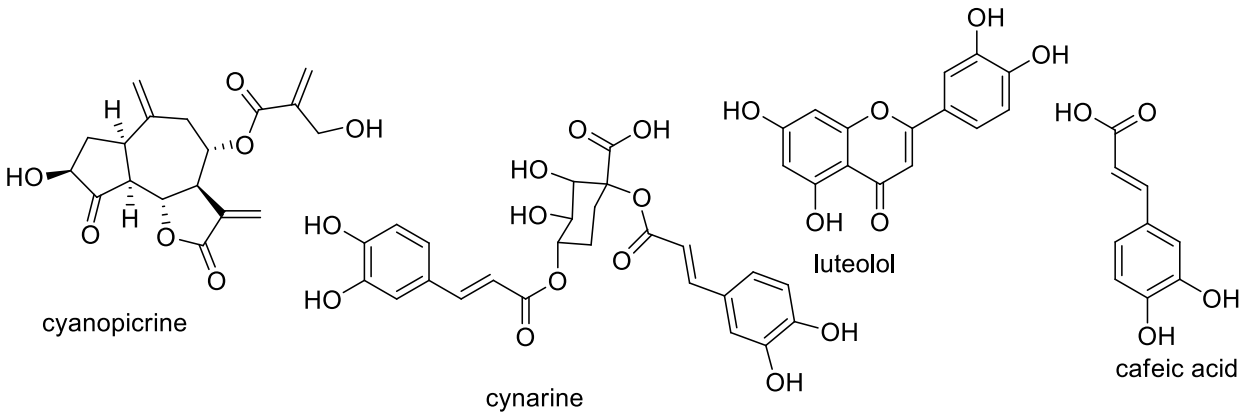
منحلة في المحلات العضوية القطبية و المحاليل المائية القلوية, في وسط حمضي تكون قابلة للاستخلاص بالمحلات العضوية مما يسمح بفصلها الانتقائي, الأشكال الغليكوزيدية منحلة في الماء. كل هذه المركبات غير ثابتة حيث أن الفينولات قابلة للأكسدة لذلك من الأفضل أن يتم استخلاصها من المادة النباتية الطازجة كما ينصح بالعمل تحت شروط محافظة (pH معتدلة, حرارة منخفضة , غاز خامل). عمليا نستخدم للاستخلاص الكحولات أو اسيتات الايتيل و التي تسمح بتجنب استرة الفينولات.

أهم النباتات الحاوية على حموض فينولية

A. النباتات الحاوية على مشتقات حمض الكافئيك (حمض القهوة)

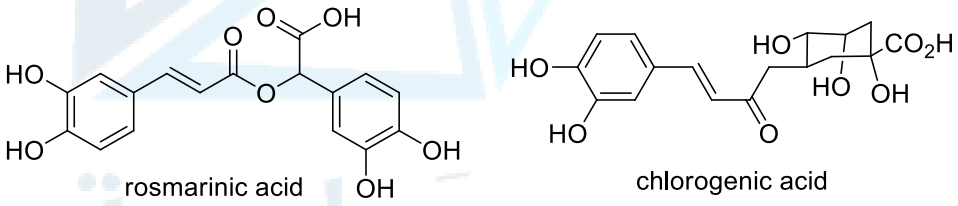
الارضي شوكي *Cynara scolymus L.* , Asteraceae , الأوراق الجافة, الحاوية على الأقل 0.8 % من حمض الكلوروجيني.

المواد الفعالة عبارة عن حموض فينولية مثل استرات حمض الكافيئيك 1% (سينارين), كما تحتوي الأوراق على لاكتونات أحادية التربين و النصف (مثل السيناروبيكرين) التي تعطي العقار طعمه المر القوي, فلافونوئيدات 1% بشكل رئيسي غليكوزيدات (اللوتيلول Luteolol). التأثير : أوراق الأرضي شوكي استعملت منذ القديم كمفرغ للصفراء و هذا التأثير تم إثباته سريريا. في الزجاج السينارين له تأثير واقي للخلايا الكبدية و تأثير خافض لكولسترول الدم أما الخلاصة الكحولية فلها تأثير خافض للكولسترول و الخلاصة المائية لها تأثير مضاد للأكسدة.



أكليل الجبل ,*Rosmarinus officinalis L.*, Lamiaceae : الأوراق الجافة .

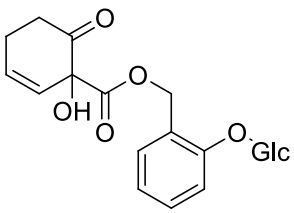
التركيب : تحوي الأوراق 10-25 مل/كغ من الزيت العطري الحاوي بشكل رئيسي على كافور, سينيول, ألفا-بينين, بورنيول...الخ, تختلف النسب حسب المصدر و حسب المرحلة الزمنية للقطاف. الأوراق غنية بالفلافونوئيدات (غليكوزيدات اللوتيولول و الديوسميتول) و بالحموض الفينولية 3,5% كمشتقات حمض الكافيئيك و حمض الكلورروجيني و حمض الروزماريني, كما يحتوي هذا العقار على ثنائيات تربين ثلاثية الحلقة.



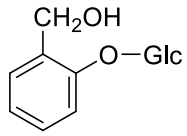
التأثير الفارماكولوجي و الاستعمال: مفرغ للصفراء بجرعات عالية , مدر, واقي للكبد و حال للتشنج. حمض الروزماريني له تأثير مضاد للإلتهاب و مضاد للأكسدة , الزيت العطري مضاد للبكتيريا و الفطور.

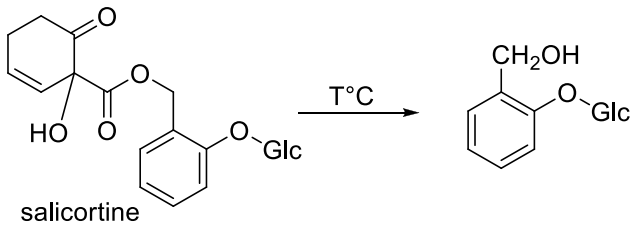
B. النباتات الحاوية على مشتقات حمض الصفصاف :

الصفصاف الأرجواني ,*Salix purpurea* L., salicaceae , القشور الجافة للأغصان الفتية أو الأجزاء الكاملة للفريعات السنوية العائدة لعدة أصناف من الصفصاف. (تستخدم أيضا أنواع أخرى منتمية لنفس الجنس)



التركيب الكيميائي : تحتوي القشور بشكل رئيسي على غليكوزيدات لغول الصفصاف. نسبة المشتقات الساليسيلية (الصفصافية) تتراوح بين 1-11% حسب عمر الشجرة و مكانها . المركب الرئيسي هو الساليكوزيد (= الساليسين) و الساليكورتين و مشتقاتهما مثل الفراجيلين fragiline و البوبولين populine (إذا تم التجفيف على درجة حرارة عالية فإن بعض المركبات مثل الساليكورتين تتحول إلى ساليكوزيد.





salicortine

الخصائص الفارماكولوجية و الاستعمال : الساليكوزيد و المشتقات الأخرى تتحلمه في المعي لتحرر الغول الساليسيلي الذي يتأكسد مباشرة إلى حمض الساليسيلي ذي الفعالية المسكنة و المضادة للإلتهاب المعروفة.
نظريا : 10 غ من القشور تحوي 0.15 من الساليكوزيد ما يعادل بعد الحلمهة و الأكسدة 0,072 غ من حمض الصفصاف هذا في حال تحرر 100% من المواد الفعالة , نستنتج أن هذه الجرعة هي أقل بكثير من الجرعة المطلوبة من هذه المركبات, مما يدل على أن المشتقات الساليسيلية ليست و حدها المسؤولة عن الفعالية.

C. أهم النباتات الحاوية بنزوات سينامية (البلاسم):

تعرف البلاسم على أنها ريزينات زيتية و التي تحتبس كميات كبيرة من حمض البنزوئيك و حمض السينامي و استراتهما.

بلسم البيرو *Myroxylon pereirae* L., fabaceae, يسيل البلسم من الجذع المقطوع بمساعدة الحرارة, يحتوي 45-70 % من الأسترات المكونة من بنزوات البنزيل و سينامات البنزيل.

الخصائص و الاستعمال : استعمال خارجي كمطهر, في المستحضرات الجلدية كمادة فعالة (معالجة الحروق و القرحات, المستحضرات المعدة للاستنشاق بعد بعثرتها في الماء الحار). كما انه يستخدم في صناعة مستحضرات التجميل و منتجات الصحة (صابون- كريم – غسول..).

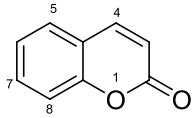
بلسم التولو *Myroxylon toluiferum* fabaceae, ريزين زيتي يسيل من الجذوع المجروحة للنبات المعني, يحوي 25-50% من الحموض الحرة أو المركبة المعبر عنها بحمض السينامي.

من الناحية الكيميائية يتألف بلسم التولو من مزيج من الحموض الحرة (حمض البنزوئيك 6-8% - حمض السينامي 10-15 %) و بنزوات البنزيل, كما يحتوي على جزء ريزيني مكون من فحوم هيدروجينية.

الخصائص و الاستعمال : مطهر, مقشع يمكن أن يستعمل داخليا في الأشكال المعدة لمعالجة السعال, كما أنه يستعمل كسواغ معطر و داعم بسيط للفعالية , يستعمل كمثبت للمركبات الطيارة في صناعة العطور.

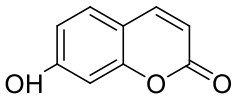
2. الكومارينات

البنية الكيميائية و التصنيف:



coumarine

باستثناء بعض الحالات النادرة كل الكومارينات تحوي مجموعة هيدروكسيل في الموقع 7 , ال 7-هيدروكسي كومارين يعرف باسم ombelliferone , مجموعات الهيدروكسيل المرتبطة بالحلقة يمكن أن ترتبط بمجموعة ميتيل أو بسكر أو بمجموعة برينيل.



ombelliferone

التصنيع الحيوي :

الكومارينات مشتقة من استقلاب الفينيل ألانين عبر حمض سينامي يسمى حمض 4-كوماريك.

الخصائص الفيزيوكيميائية, الاستخلاص, التشخيص :

الكومارينات الحرة منحلة في الكحولات و المحلات العضوية لكن الأشكال السكرية تكون منحلة في الماء بدرجات متفاوتة. من أجل الاستخلاص يمكن اللعب على خصائص اللاكتون : فتح الحلقة و انحلال في وسط قلوي ثم إغلاق الحلقة في وسط حمضي, لكن هناك خطر حدوث تغيرات في البنية الأصلية.

الكومارينات تملك طيف UV مميز والذي يتأثر بشكل كبير بطبيعة وموقع الارتباط على الحلقة, كما أن هذا التألق يتأثر بشكل كبير بالمعالجة القلوية. لذلك من أجل الكشف عن هذه المركبات نقوم أولا بإجراء رحلان للخلاصة النباتية على الطبقة الرقيقة, متبوعة بمعالجة بالأمونياك حيث تظهر بقع الكومارينات بألوان تتراوح من الأزرق إلى الأصفر فالأرجواني.

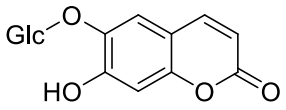
الخصائص و الاستعمال :

الأهمية الفارماكولوجية للنبات الحاوي على كومارينات محدودة وتنحصر على استعمال بعضها كمقويات وريدية و واقيات للأوعية, بعض الكومارينات الفورانية هي محسسات ضوئية و قد تستعمل في معالجة الصداف.

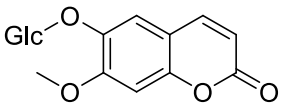
ملاحظة : استخدم الكومارين في بعض الدول مثل فرنسا حتى عام 1996, حيث استعمل لمعالجة بعض أنواع الاضطرابات الجلدية التالية للمعالجة الشعاعية لسرطان الثدي, لكن تعدد حالات التهاب الكبد التالية للعلاج (2-4 حالة / 10000) أدى لوقف استخدام هذه الجزيئة.

أهم النباتات الحاوية على كومارينات :

كستناء الهند *Aesculus hippocastanum* Hippocastanaceae, قشور الساق, تحتوي على الإيسولوزيد esculoside الموجود في نباتات أخرى و المستعمل كواقي للأوعية. هذا الكومارين بالإضافة للمركب المشتق منه بواسطة نصف الاصطناع يدخلان (مع خلاصات نباتية أخرى) في تركيب العديد من المستحضرات المستعملة في علاج أعراض القصور الوريدي اللمفاوي.



esculoside



methesculetol

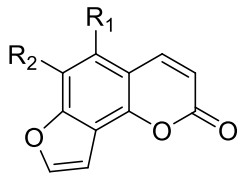
الحندقوق *Melilotus officinalis* , Lamiaceae الأجزاء الهوائية الجافة, العقار الدستوري يحتوي على الأقل 0.3% من الكومارينات.

التركيب الكيميائي : يحتوي على سابونينات ثلاثية التربين, فلافونوئيدات (روبيوزيد) و 15 حمض فينولي جميعها على شكل غليكوزيدات.

الخصائص و الاستعمال : التجارب على الحيوان أظهرت خصائص مضادة للوذمة من الخلاصة عن طريق زيادة سرعة التدفق اللمفاوية الوريدية, كما أنه ينقص النفوذية الشعرية, لذلك فهو يستخدم موضعيا و داخليا في العلاج العرضي لاضطرابات الدوران مثل الدوالي, الأرجل الثقيلة و البواسير..., كما أنه يستعمل بعض حالات الاضطرابات الهضمية مثل الانتفاخ, بطء الهضم و الآلام الهضمية.

عشبة الملاك *Angelica archangelica L.* , Apiaceae الجذور و الجذامير

التركيب الكيميائي : زيت عطري حتى 6 مل/كغ, العديد من الكومارينات البسيطة و الأكثر تعقيدا و الكومارينات الفورانية.



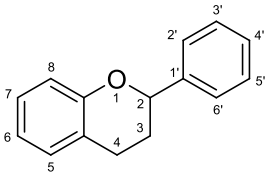
$R_1 = R_2 = H$: angelicine
$R_1 = R_2 = OCH_3$: pimpinelline

الخصائص و الاستعمال : الزيت العطري حال للتشنج و مضاد للجراثيم, الكومارينات الفورانية مسؤولة عن الحساسية الضوئية لهذا العقار. يستعمل في بعض الاضطرابات الهضمية كالنفخة, بطء الهضم و التشنجات الهضمية, كفاتح للشهية. يجب تجنب التعرض لأشعة الشمس أثناء المعالجة, ينصح بعدم استخدام هذا العقار.

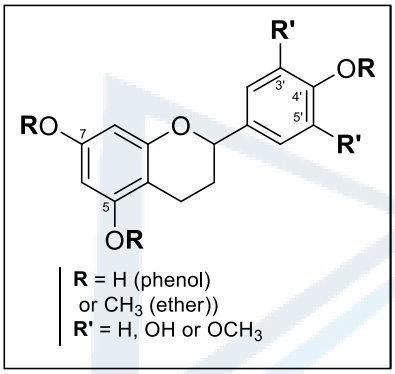
3. الفلافونوئيدات

مقدمة : هي الأصبغة العامة للنباتات, منحلة في الماء دائما, مسؤولة عن إعطاء الألوان للأزهار : الفلافونوئيدات الصفراء عبارة عن الشالكونات, الأورونات والفلافونولات الصفراء, الانتوسيانيدات تكون حمراء أو بنفسجية. عندما تكون غير مرئية بشكل مباشر فهي تلعب دور كمشارك للصباغ co-pigment مثل المشاركة بين الفلافونات والأنتوسيانوزيدات من أجل إعطاء اللون الأزرق. أحيانا الألوان تكون مرئية من قبل الحشرات فقط.

من الممكن أن تتوضع الفلافونوئيدات في البنى السطحية للأوراق والبراعم مؤمنة بذلك الحماية من التأثير الضار للأشعة فوق البنفسجية بيتا (280-315 نم). قد تشارك في وقاية النبات من الأمراض (مثل الإيزوفلافانونات ذات الخصائص المضادة للفطور). الفلافونوئيدات على اختلاف أنواعها لها منشأ واحد من ناحية الاصطناع الحيوي وجميعها تمتلك نفس العنصر البنائي الأساسي و هو 2-فينيل كرومان.



2-phenylchromane

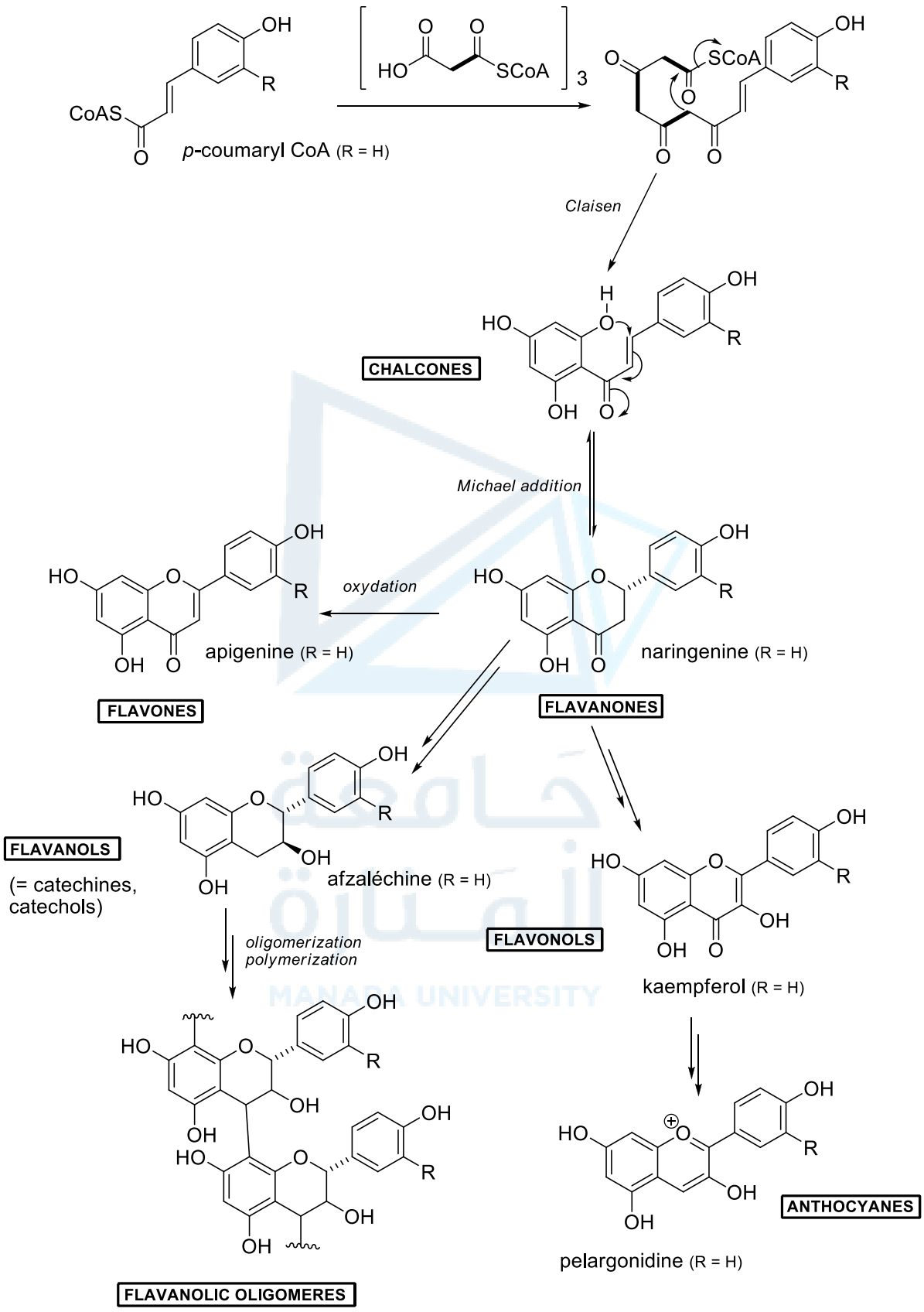


البنية الكيميائية و التصنيف :

يمكن أن تصنف في 12 مجموعة حسب درجة أكسدة النواة البيرانية المركزية التي يمكن أن تنفتح وتغلق مشكلة حلقة فورانية , نميز :

2-فينيل بنزوبيريليوم : الأنتوسيان
2-فينيل كرومون : فلافون + فلافونول ومتماثراتها
فلافونون + دي هيدرو فلافونول
2-فينيل كرومان : فلافان
فلافان 3-أول, فلافان-3-4-ديول
شالكون و دي هيدروشالكون (الحلقة البيرانية مفتوحة)
2-بنزيليدين-كومارانون=الاورون.
الفلافونات والفلافونولات هي الأكثر شيوعا في الطبيعة
الفلافانونات والدي هيدروفلافانولات تتميز بعدم وجود رابطة مضاعفة 2-3 و بوجود مركز عدم تناظر, عند الفلافانونات الطبيعية الكربون 2 هو من نمط s .

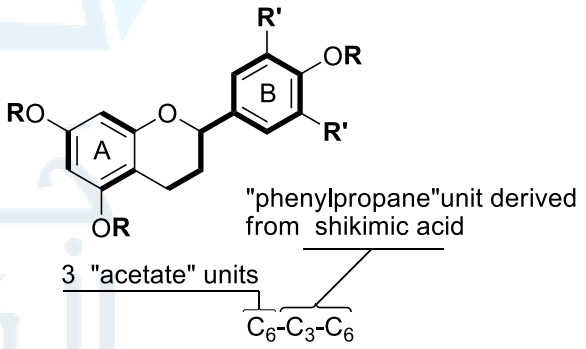
MANARA UNIVERSITY


p-coumaryl CoA (R = H)
3
Claisen
CHALCONES
Michael addition
oxydation
apigenine (R = H)
naringenine (R = H)
FLAVONES
FLAVANONES
FLAVANOLS
(= catechines, catechols)
afzaléchine (R = H)
oligomerization
polymerization
FLAVONOLS
kaempferol (R = H)
ANTHOCYANES
pelargonidine (R = H)
FLAVANOLIC OLIGOMERES

البيفلافونوئيدات : عبارة عن ارتباط الفلافونوئيدات ببعضها بواسطة ذرات الكربون الفعالة 6 أو 8 مشكلا متماثرا.
تتميز **الأورونات** بوجود حلقة ثلاثية الكربون, بقية الجزيئة ذات طبيعة وارتباط مماثل لما هو عليه في باقي الفلافونوئيدات حيث أن الحلقة الخماسية تكون وحيدة أو عديمة الجذور.

الغليكوزيدات الفلافونوئيدية : الجزء السكري عادة وحيد أو ثنائي السكر ونادرا ثلاثي السكر, يكون السكر عادة D-glucose و أحيانا D-galactose أو D-allose ,و قد يكون سكر خماسي D-apiose – L arabinose –L-ramnose . الرابطة بين الأغليكون والسكر تتم عبر الهيدروكسيل الفينولي خصوصا في C-7 من الفلافونات والفلافانونات, أما عند الفلافونولات فيتم الارتباط في C-3 . الغليكوزيدات الفلافونوئيدية من نمط C التي تدعى *C*-glycosylflavonoides موجودة أيضا , اكتشف لحد الآن بنية 350 مركب منها, في هذه الحالة يكون الرابط السكري بين الكربون الانوميري للسكر والكربون C-6 أو C-8 من الأغليكون.

التصنيع الحيوي : تكاثف ثلاثي كيتون (حلقة A) وحمض سينامي (حلقة B), المرحلة الأهم من التصنيع هي التكاثف المحفز بالشالكون سينتاز (chalcone-synthase) لثلاث جزيئات من المالونيل كوأنزيمA (Malonyl-CoA) مع استر لحمض الهيدروكسي سينامين.



الخصائص الفيزيوكيميائية :

الانحلالية: الغليكوزيدات الفلافونوئيدية منحلة في الماء و الكحولات لكن بعضها له انحلالية ضعيفة, القسم اللاسكري منحل في المحلات العضوية اللاقطبية.

بشكل كلاسيكي يتم الاستخلاص بالطريقة الآتية : تستخلص المادة النباتية الطازجة بعد سحقها أو بعد تجميدها أو بعد تجفيفها بشكل مناسب باستخدام الميتانول او مزيج ميتانول ماء, بعد ذلك تجفف الخلاصة تحت الخلاء حتى لا يتبقى إلا الماء. الخلاصة المائية المتبقية تستخلص بواسطة سلسلة محلات غير مزوجة بالماء وذات قطبية متزايدة, تسمح هذه العملية بإجراء تجزئة أولية والتي يمكن أن تتبع بعملية تنقية بواسطة التقنيات الكروماتوغرافية المختلفة.

MANARA UNIVERSITY

التشخيص : بشكل مثالي يجب إجراء تفاعلات التشخيص على صفيحة الكروماتوغرافيا TLC والكشف يتم بعدة طرق :

- مباشر : حيث أن الشالكونات والأورونات مرئية مباشرة و تعطي مع بخار الامونياك لون برتقالي و أحمر.
- فحص بالأشعة فوق البنفسجية قبل و بعد الرز بثلاثي كلور الأمونيوم أو قبل و بعد التعريض لبخار الامونياك. طبيعة و تغير التألق الناتج تعطي معلومات مفيدة حول نمط الفلافونوئيدات الموجودة.
- بعد الرذ بكلور الحديد أو بالتفاعل مع ألدهيد اليانسون او الكواشف العامة للفينولات.
- تفاعلات خاصة مثل السيانيدين : بودرة المغنيزيوم في وسط من حمض كلور الماء او مع الزنك في نفس الوسط.

المعايرة : طرق المعايرة الكلاسيكية تعتمد على مقياس اللون أو مقياس الطيف الضوئي (مثلا قياس الامتصاص بعد التفاعل مع كلور الحديد).

استخدام الأشعة فوق البنفسجية هو طريقة فضلى أيضا , الحلقات A و B تمتص في المجال 240-285 نم و 300-550 نم.

الخصائص البيولوجية : من أهم الخصائص التي تتمتع بها الفلافونوئيدات هي كونها فعالة على الأوردة (تدعى عوامل فيتامينية P) هذا يعني قدرتها على إنقاص النفوذية للشعيرات الدموية وزيادة مقاومتها. عند الحيوان تنقص علامات نقص فيتامين C هذه الخاصية أعطتها لمدة زمنية طويلة اسم فيتامين P , هذه التسمية لم تعد مستخدمة , نتحدث الآن عن مقويات وريدية. حديثا تحول الاهتمام على تفاعل الفلافونوئيدات مع الجذور الحرة و البحث عن النتائج المحتملة من هذه الخاصية :

- حيث وجد أنها تثبط إنتاج العديد من الأشكال النشطة للأوكسجين ROS و ذلك عبر :

1 تثبيط الأنزيمات المشكلة ل ROS مثل xanthine oxydase , proteine kinase C , cyclo-NADH oxydase , succinate oxydase , lipoxygenase , oxygenases

2 تخليب المعادن التي تحفز تشكل الجذور الحرة مثل المنغنيز.

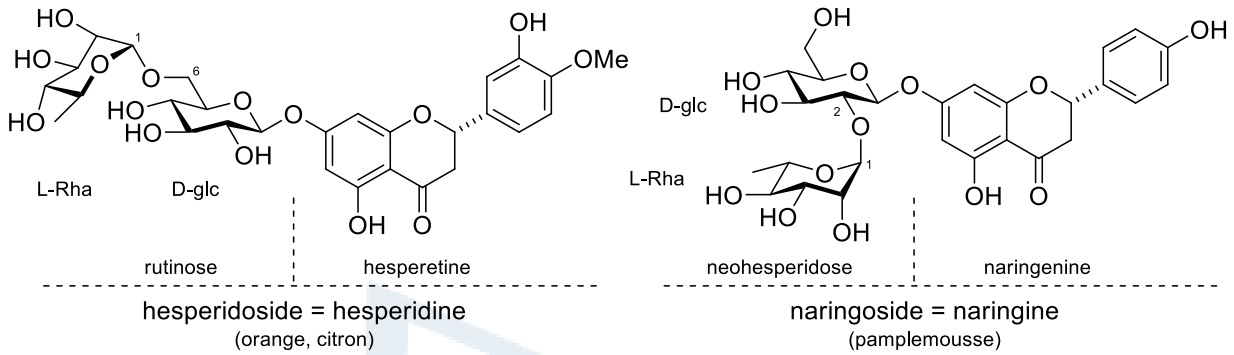
- كما أنها تنشط أو تحمي الأنظمة المسؤولة عن الحماية من الجذور الحرة في العضوية
- تلتقط الأشكال النشطة للأوكسجين.

من المعروف أيضا أن الفلافونوئيدات هي عبارة عن مثبطات أنزيمية : للفلافونوئيدات قدرة على تثبيط الأنزيمات في الزجاج : تثبيط الإيلاستاز elastase و الهيالورونيداز hyaluronidase و ال catechol-*O*-methyltransferase , ,

من الخصائص الأخرى : مضادة للالتهاب, مضادة للحساسية, واقية للكبد, خافضة لكولسترول الدم, مدرة, مضادة للبكتيريا والفطور.

أمثلة عن العقاقير الحاوية على فلافونوئيدات :

A. السيتروفلافونوئيدات = فلافونوئيدات الفواكه المنتمية لفصائل الحمضيات المختلفة , تتواجد بكثرة في غلاف الثمرة, وهي عبارة عن غليكوزيدات فلافانونية مثل الهيسبيريدوزيد, تستخلص بالماء اعتبارا من القشر واللب ثم تعزل بتقنيات مختلفة.

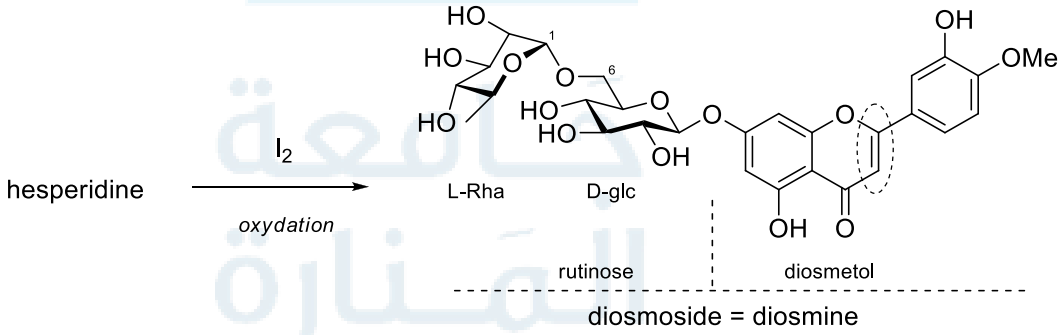


الاستخدام :

1 الأجزاء الفلافونوئيدية المنقاة (Daflon), النارجينين الصودي Cyclorel®

2 المشتقات نصف المصنعة :

- الديوسمين : يصنع بواسطة نصف الاصطناع ابتداء من الهيسبيريدين :

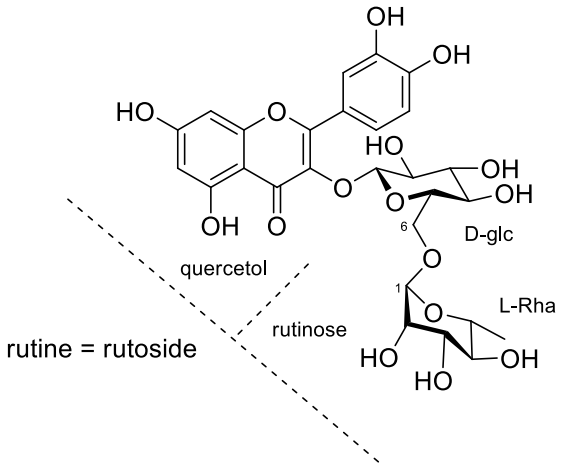


عبارة عن مسحوق شبه عديم الانحلال في الماء لكنه منحل في الوسط القلوي.

- ميتيل شالكون الهيسبيريدين : يحضر من الهيسبيريدين (أكثر انحلالية في الماء).

B. rutine = Rutoside الروتوزيد و مشتقاته نصف المصنعة

1 الروتوزيد ,البنية



المصادر

مع أنه شائع في النباتات إلا أن عدد قليل من النباتات تحوي عليه بكميات كافية للاستخلاص.من هذه النباتات

Sophora japonica , fabaceae, القمم المزهرة قبل الانفتاح, تحتوي على 15-20% من الروتوزيد.

الحنطة السوداء, *Fagopyrum esculentum*, polygonaceae, الأجزاء الهوائية قبل الإزهرار, تحوي 4 % من الروتوزيد.

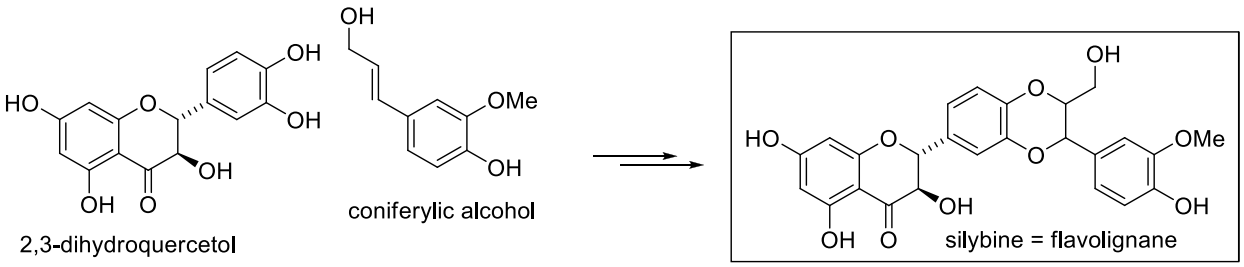
الاستخلاص : يتم بالماء الساخن ثم بلورة بالتبريد بمساعدة الايتانول.

الاستخدام : الاستخدام الأساسي هو من أجل نصف الاصطناع, دوائيا, يستخدم لوحده أو بالمشاركة مع السيتروفلافونوئيدات في حالة القصور الوريدي اللمفاوي وفي المعالجة العرضية للاضطرابات الناتجة عن الهشاشية الشعرية.

2 troxerutine التروكسيروتين : عبارة عن مزيج من المركبات المشتقة من الروتوزيد عن طريق اضافة مجموعات هيدروكسي إيتيل, يجب أن يحتوي هذا المزيج كحد أدنى على 80% من التريهيدروكسي إيتيل روتوزيد trihydroxyethylrutoside

C. شوك مريم, *Silybum marianum* , Asteraceae, الأوراق و الثمار.

التركيب : مزيج من الفلافوليغنان (1.5-3 %) معروفة تحت اسم silymarine , المركب الأساسي في هذا المزيج هو silybine



الاستعمال :

1 خصائص واقية للكبد, وقاية و معالجة الأمراض الكبدية المحدثة بالمواد السامة آلية التأثير المفترضة هي : تعديل بنية الجدار الخارجي للخلايا الكبدية- خصائص مضادة للجذور الحرة و مضادة للأكسدة - تحفيز تجدد النسج الكبدية.

2 المعالجة النباتية للاضطرابات المعوية البسيطة , اضطرابات الوظيفة الصفراوية.

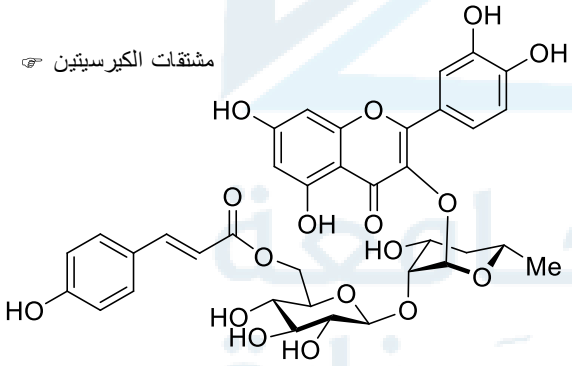
النباتات التي يعود جزء من فعاليتها للفلافونوئيدات

الجينكو , *Ginkgo biloba*, Gikgoaceae, الأوراق,

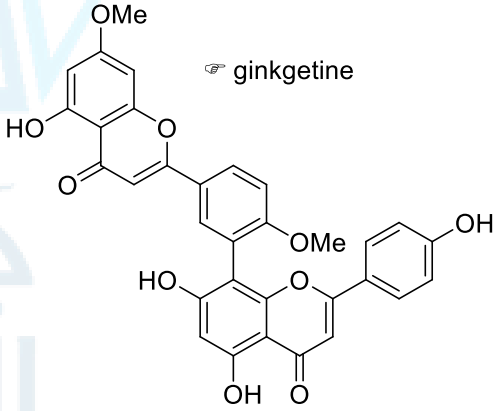
شجرة ثنائية المسكن من أصل آسيوي و هي النبات الوحيد المتبقي من الرتبة Order المنتمي إليها, تمتلك أعضاء تكاثر مميزة و ثمار ذات رائحة غير محببة, تم إدخال النبات على أوروبا في القرن الثامن عشر و يزرع الآن بكثرة في العديد من دول العالم لتلبية حاجات السوق الصيدلانية المتنامية.

التركيب الكيميائي : يحتوي الجينكو مجموعتين من المركبات الكيميائية ذات الخصائص الفارماكولوجية المهمة تتمثل في الفلافونوئيدات (0.5-1 %) و التربينات (ثنائيات تربين و أحاديات تربين و نصف).

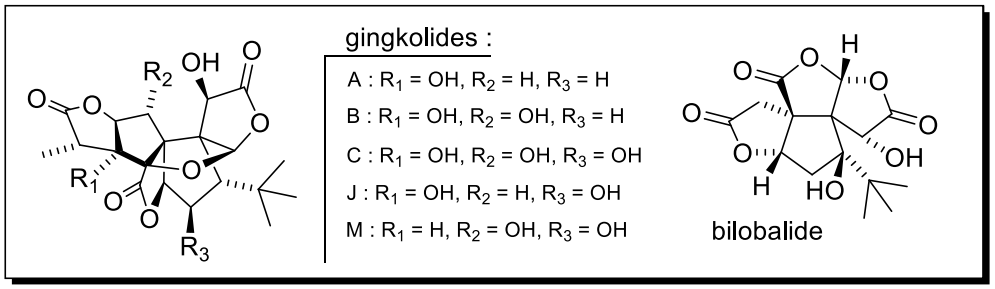
☞ مشتقات الكيرسيتين



☞ ginkgetine



تكون الفلافونوئيدات بشكل غليكوزيدات متنوعة لثلاث وحدات من الأغليكون هي isorhamnetol - quercetol - kaempferol , هذه الوحدات الثلاث تشكل روابط غليكوزيدية مع سكاكر متنوعة مؤدية إلى تشكل حوالي 20 مركب, تحتوي الأوراق أيضا على مركبات الفلافان-3-أول, طلائع الأنتوسيانيدول, و البيفلافونوئيدات. أيضا ثنائيات التربين التي تعرف تحت اسم الجينكوليدات A , B , C , J و التي تملك بنية سداسية الحلقة معقدة جدا.



التأثير و الاستعمال : للجينكوليدات تأثير مثبط ل PAF (platelet activating factor) هذا الوسيط يتدخل في العديد من العمليات الحيوية , تجمع الصفيحات, تشكل الخثرات , التفاعلات الالتهابية , التحسس و التشنج القصبي , الخصائص السابقة إذا أضيفت لخصائص الفلافونوئيدات خصوصا تلك المتعلقة بقدرتها على التقاط الجذور الحرة تشرح الخصائص المتنوعة التي يمتلكها هذا العقار , يتمتع العقار بخصائص منظم وعائي حيث يساعد على تمدد الشرايين و بنفس الوقت يساعد على تقلص الأوردة و يقوي المقاومة الشعرية.

الاستعمالات: بشكل رئيسي في القصور الوعائي الدماغي – مرض الزهايمر – الربو ..

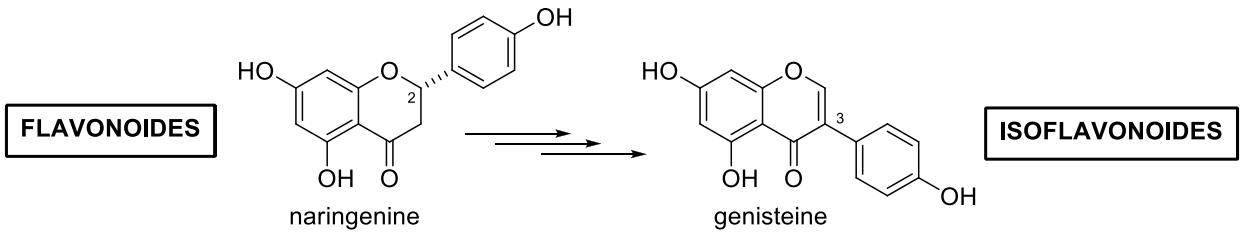
البابونج الروماني *Chamaemelum noble* , Asteraceae القمم المزهرة

التركيب الكيميائي : أحاديات تربين و نصف لاكتونية, زيت عطري 4-15 مل/كغ, حموض فينولية, كومارينات و فلافونوئيدات على شكل غليكوزيدات الأبيجينول apigenol و اللوتيولول luteolol .

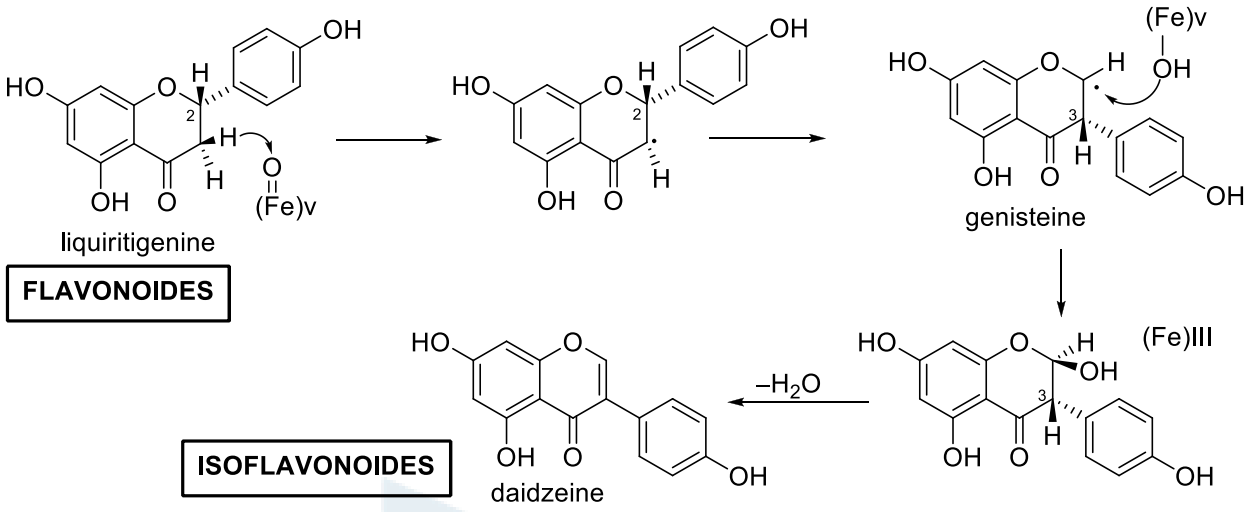
التأثير و الاستعمال : مضاد للالتهاب و التشنج هذا التأثير عائد على الأغلب للفلافونوئيدات لكن الآلية غير واضحة تماما (على الأغلب تثبيط السيكلو أوكسيجيناز II و تداخل مع العديد من وسائط العملية الالتهابية).

4. **الإيزوفلافونوئيدات :**

من ناحية التركيب الكيميائي تعرف الإيزوفلافونوئيدات باحتوائها على بنية مركزية من 15 ذرة كربون من نمط (حلقة عطرية- C3 -حلقة عطرية) و كل الجزيئات المنتمية لهذه المجموعة تحتوي على نواة 3-فينيل كرومان, تتوافر الإيزوفلافونوئيدات بشكل خاص عند نباتات الفصيلة القرنية Fabaceae . التنوع البنيوي مهم لهذه المجموعة حيث تم عزل أكثر من 1000 بنية مختلفة 800 منها عزلت من نباتات الفصيلة الفولية. تصنف الإيزوفلافونوئيدات في 12 مجموعة بالاعتماد على درجة أكسدة النواة المركزية و على وجود حلقات إضافية.



التصنيع الحيوي : الآلية المفترضة لتشكل الإيزوفلافونوئيدات تضم مرحلتين الاولى هي أكسدة الفلافانون و من ثم إعادة ترتيبه, المرحلة الثانية هي حذف جزيئة ماء مما يؤدي لتشكل الإيزوفلافون.

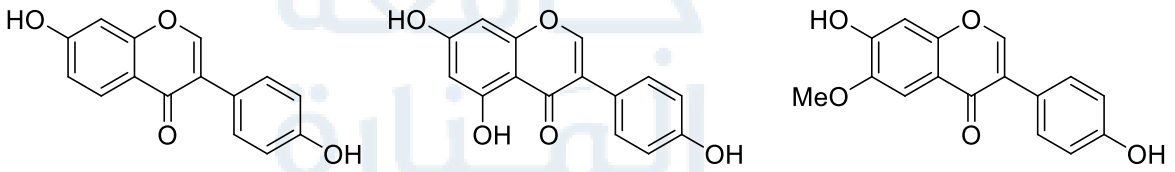


أهم النباتات الحاوية على إيزوفلافونوئيدات :

الصويا *Glycine max* , Fabaceae , البذور

نبات سنوي 1.5-2 م الاوراق متناوبة ثلاثية الأزهار زهرية أو بيضاء أو بنفسجية و تتجمع عند قاعدة الأوراق, الثمار بشكل قرون تحتوي على 2-4 بذور, مزروعة منذ أكثر من 3000 عام في الصين و اليابان و الآن في كافة أنحاء العالم.

التركيب الكيميائي : إيزوفلافونوئيدات حرة أو بشكل غليكوزيدات حوالي 2 ملغ/حبة جافة, الغليكوزيدات مشتقة من ثلاث جزيئات لا سكرية (أغليكون) .



غنية بالبروتين (30-40%) يصنع منها حليب و جبنة الصويا (tofu) كما يوجد منها مستحضرات مخمرة أو بروتينات مستخلصة للاستعمال في الصناعات الغذائية.

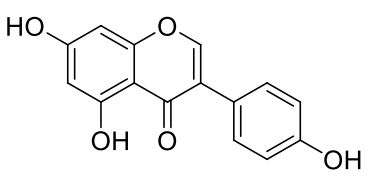
ليستينات الصويا : الاجزاء الليبيدية الغنية بالفوسفوليبيدات.

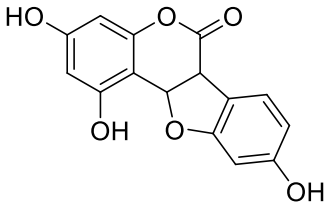
الفعالية البيولوجية :

1 إن عددا لا بأس به من البنى الإيزوفلافونوئيدية هي عبارة عن فيتوأليكسينات phytoalexines , تشير هذه التسمية إلى مواد منتجة من قبل النبات كرد على الإصابة بعامل ممرض (فطري على الأغلب) و بذلك يمكن اعتبارها كمنتجات للدفاع الطبيعي للعضويات التي تنتجها, هذه الخاصية تم الاستفادة منها عمليا حيث استخدمت بعض هذه المركبات كقاتلة للحشرات.

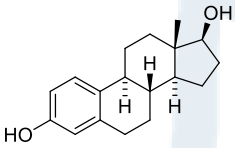
2 مفهوم الفيتوإيستروجينات phyto-estrogens (الإيستروجينات النباتية) : هي جزيئات نباتية غير ستيروئيدية تملك خصائص ايستروجينية. لهذه الجزيئات بنية مسطحة تقلد شكل و قطبية الإيستراديول و هي قادرة على الارتباط بمستقبل الإيستروجين, لكنها تملك فعالية أقل بكثير من فعالية الإيستراديول هذا التأثير قد يكون من طبيعة منشطة أو مثبطة لكن بشكل جزئي.

genisteine

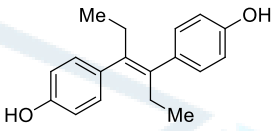




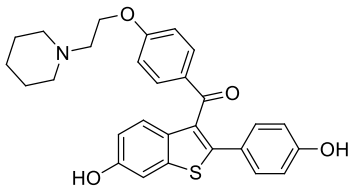
coumestrol



estradiol



diethylstilbestrol



raloxifène (Evista®)

الخصائص و الاستعمال :

1 التوافر الحيوي : وحده الشكل الحر اللاسكري يمتص بشكل جيد, كما لوحظ تباين كبير في التأثير بين الأشخاص.

2 خفض الأعراض المرتبطة بسن اليأس مثل الهبات الساخنة و هشاشة العظام (مع أن التأثير غير مثبت و النتائج متغايرة جدا).

3 الوقاية من السرطان: حيث تخفض الإصابة بسرطان الثدي و الرحم

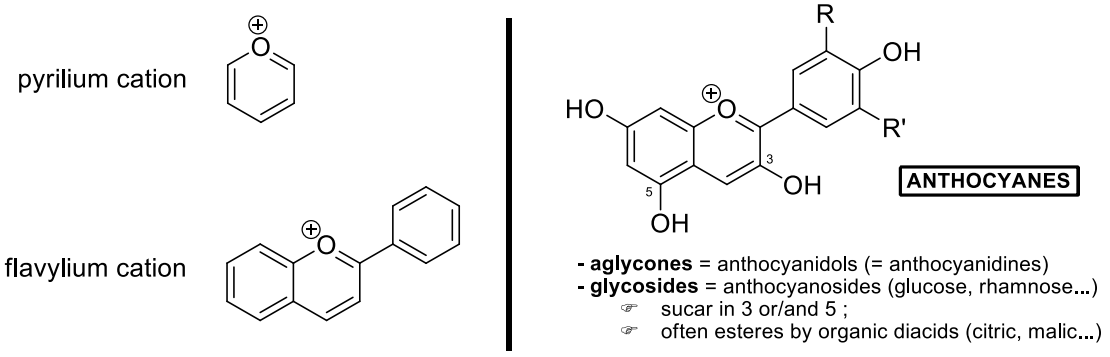
4 تساعد على الوقاية من النوبات القلبية و الأمراض الوعائية القلبية, هذا التأثير قد يكون عائدا للمواد البروتينية التي تملك تأثيرا خافضا لكولسترول الدم.

على الرغم من الفوائد الكثيرة المفترضة للإيزوفلافونوئيدات إلا أنها لا تخلو من الخطر لذا يجب الانتباه خصوصا في الحالات التالية : الاستعمال على المدى الطويل (متممات غذائية مدعمة بالإيزوفلافونوئيدات), سوابق سرطان ثدي, عدم المقارنة بين تأثيرها عند الآسيويين والشعوب الأخرى.

5. الأنتوسيانينات أو الأنتوسيانيدات :

يصف هذا المصطلح المركبات المسؤولة عن تلون الأزهار (أزهار = anthos , أزرق = kuanos) و هي مجموعة من الأصبغة المنحلة بالماء و المسؤولة عن اعطاء اللون الأحمر , الزهري, البنفسجي, الأرجواني و الأزرق لمعظم الأزهار و الثمار, توجد على شكل غليكوزيدات.

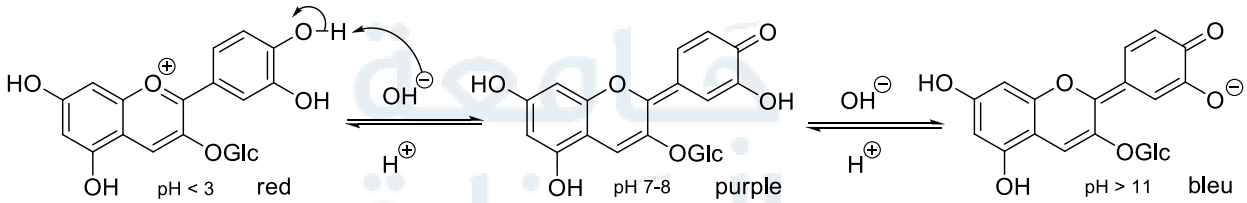
الأغليكون يسمى anthocyanidine (E) أو anthocyanidol (F) و هو مشتق من شرجبة الفلافيليوم.



تم اكتشاف و عزل أكثر من 400 بنية ذات ألوان متنوعة تساعد على جذب الحشرات و الطيور وبذلك تلعب دورا في التلقيح وانتشار البذور.

عصير الرمان 0.6-0.7 % - عنب أسود 0.03-0.7 % - كرز حتى 0.45 % - ملفوف أحمر 0.3 % - بصل أحمر 0.02-0,5 % .

الخصائص الفيزيوكيميائية : النواة الأساسية عبارة عن حمض ثنائي و محبة للإلكترونات ففي وسط حمضي قوي pH < 3 الشكل الشرجبي ذي اللون الأحمر يكون ثابت, أما في وسط حمضي ضعيف pH = 4-6 تفقد الشرجبة بشكل متتابع أثنين من بروتوناتها مما يؤدي لتشكل أساس معتدل أو مشحون ثابت بالطنين وملون بالبنفسجي وبالأزرق



إماهة الجزيئة في الموقع 2 يؤدي إلى أساس كاذب غير ملون ويوجد في حالة توازن مع الشالكون الموافق عديم اللون أيضا و عندما ترتفع ال pH فإنه يتشرد مما يؤدي إلى تحطم البنية الانتوسيانيدية.

الاستخلاص : منحلة في الماء و الكحولات, غير منحلة في المحلات العضوية اللاقطبية, غير ثابتة في الوسط المعتدل و القلوي, تستخلص عادة بواسطة كحول (يفضل الإيتانول إذا كانت لاستخدام غذائي).

معايرة الانتوسيانيدات : بشكل عام بمقياس الطيف الضوئي على طول الموجة الموافق للامتصاص الأعظمي للجزيئات.

التأثير و الاستعمال : تنقص النفوذية الشعرية و تزيد مقاومة الشعيرات الدموية و تمارس تأثير مضاد للوذمة حيث أن لها تأثير مثبط للأنزيمات الحالة للبروتينات و المسؤولة عن تحطم الكولاجين (إيلاستاز-كولاجيناز), هذه الفعالية تبرر استخدامها في المعالجة العرضية للاضطرابات المرتبطة بالقصور القلبي الوريدي اللمفاوي و بالهشاشية الشعرية, كما أنها تستخدم في مشاكل الدوران في مستوى العين.

كما وجد اعتمادا على التجارب المجراة على الحيوان أن الأنتوسيانيدات لها خصائص تتمثل في حماية الوظيفة الدماغية و تحسين الذاكرة, كما تساعد على الحماية من السمنة وتحمي مخاطية المعدة. و كما العديد من المركبات الأخرى عديدة الفينول, فإن الأصبغة الأنتوسيانية تتمتع بخاصية (مثبتة في الزجاج) التقاط الجذور الحرة أي خاصية مضادة للأكسدة. من النباتات الحاوية على أصبغة أنتوسيانية :

عنب الأحراج *Vaccinium myrtillus* , Ericaceae , الثمار الطازجة و الجافة

الثمار غنية بالماء 90%, سكر 3-7%, حموض عضوية, حموض فينولية, فلافونوئيدات, طلائع الأنتوسيانيدول (بروسيانيدولات = Brocyanidols B1-B4), المحتوى من الأنتوسيانيدات في الثمار الطازجة يبلغ 0.5%.

ريباس أسود *Ribes nigrum* , Grossulariaceae , الثمار و الأوراق, يعزى للأوراق خصائص مضاد للإلتهاب, يدخل في تركيب العديد من الأشكال الصيدلانية المسوقة في أوروبا.

العنب الأحمر *Vitis vinifera* , Vitaceae , الأوراق والبذور التي يجب أن تحتوي على الأقل 4% من عديدات الفينول الإجمالية و 0.2 % من الانتوسيانيدات (سيانيدول), إن التلون الأحمر يعزى للمحتوى المهم من الأنتوسيانيدات حيث أن التركيز يتغير حسب الوقت فيكون أعظميا عند نضج الثمار (حتى 0.3 % من الوزن الجاف عند بعض المزارعين), يستخدم في المعالجة العرضية للقصور الوريدي و المشاكل الوعائية الأخرى (انزعاجات بصرية مثلا).

6. المواد الدباغية (العفصية)

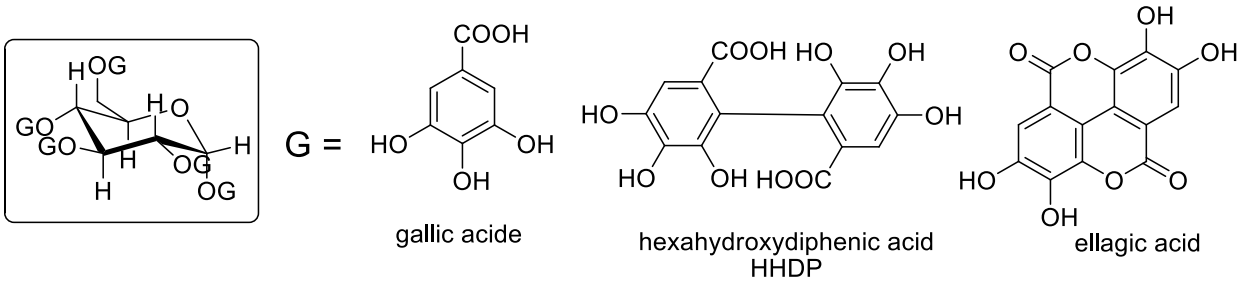
تاريخيا تعود أهمية النباتات الحاوية على المواد العفصية لامتلاكها خصائص دباغية, هذا يعني قدرتها على تحويل الجلد الطازج إلى مادة غير حية (قماش الجلد), استمر هذا الاستعمال عدة آلاف من السنين ففي أوروبا مثلا استعملت شجرة كستناء الهند لهذا الغرض.

الخصائص الدباغية تعود لقدرة هذه المواد على الارتباط بالجزيئات الكبيرة حيث ترسب السللوز والبكتين و البروتينات و هذا يفسر أيضا تأثيرها القابض حيث ترسب الغليكوبروتينات الغنية بالبرولين الموجود بغنى في اللعاب مما يفقده قدرته المزلقة.

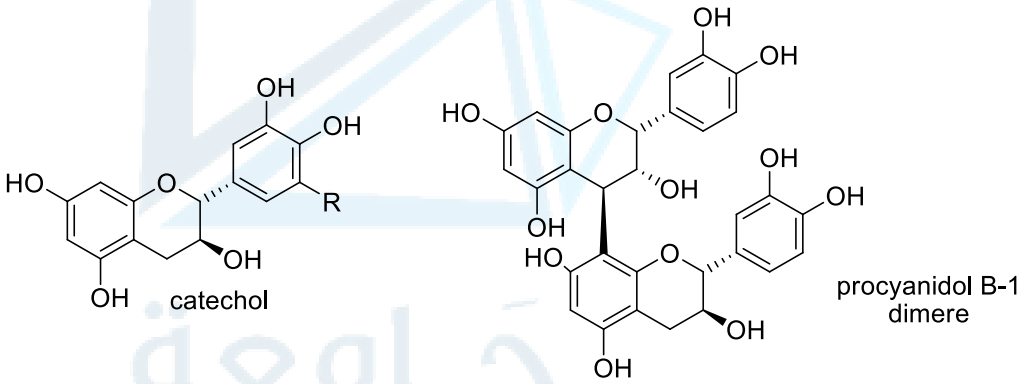
تصنيف المواد الدباغية : نميز عند النباتات العليا مجموعتين مختلفتين بالبنية و بالمنشأ الحيوي :

1 المواد الدباغية القابلة للحلمهة : قليلات أو عديدات الإستر المتكون بين سكر (أو عديد غول) و عدد مختلف من جزيئات الحموض الفينولية. السكر عادة هو الغلوكوز, الحمض الفينولي قد يكون حمض العفص في حالة المواد الدباغية العفصية, أما في حالة المواد الدباغية الإيلاجية فإن الحمض قد يكون

dehydroxyhexa hydroxydiphenic acid أو HHDP hexahydroxydiphenic acid
DHHDPأو حمض الإيلاجي و مشتقاتها.



2 المواد الدباغية المتكاثفة: أو طلائع الأنتوسيانيدول, عبارة عن متماثرات فلافانية, حيث تتألف من وحدات من الفلافان-3-أول ترتبط ببعضها البعض بروابط كربون-كربون تتم عادة بين 4 و 8 أو 4 و 6, تنتج هذه الروابط عن اضافة الكربون C4 المحب للإلكترون من الجزيئة الأولى على الموقع المحب للنواة من الجزيئة الثانية (C8 أو C6).



الخصائص الفيزيوكيميائية و الاستخلاص : تنحل في الماء مشكلة محاليل غروية ذات ثباتية متفاوتة تبعا للبنية كما تختلف انحلاليتها حسب درجة التماثر. مثل باقي المركبات عديدة الفينول تتفاعل المواد الدباغية مع كلور الحديد, و تترسب من محاليلها المائية بواسطة أملاح المعدنية الثقيلة وبوجود الجيلاتين.

من اجل الحصول على مردود جيد للاستخلاص يفضل استخلاص النسج الطازجة أو المحفوظة بالتجميد, في حالة النباتات الجافة يرتبط قسم من المواد الدباغية مع العديد من المتماثرات بشكل غير عكوس. يتم الاستخلاص عادة بمزيج ماء-اسيتون, بعد التخلص من الاسيتون بالتقطير يتم تخليص المحلول المائي المتبقي من الأصبغة والمواد الدسمة بواسطة محل عضوي مثل ثنائي كلور الميتان, بعد ذلك يستخلص المحلول المائي بخلات الإيتيل و ذلك من أجل استخلاص طلائع الانتوسيانيدول ثنائية التماثر و معظم المواد الدباغية الغالية , في حين أن طلائع الأنتوسيانيدول عديدة التماثر و المواد العفصية الغالية ذات الكتلة المرتفعة تبقى في الطور المائي.

الكشف : مع أملاح الحديد تعطي المواد العفصية الغالية والإيلاجية ألوانا ورواسب زرقاء مسودة أما المواد العفصية المتكاثفة فتعطي رواسب بنية اللون. المواد العفصية الغالية تعطي لون زهري مع يودات البوتاسيوم.

الخصائص و الاستعمال : تعود خصائصها إلى قدرتها على تشكيل معقدات مع الجزيئات الضخمة خصوصا مع البروتينات (أنزيمات هاضمة وغيرها , بروتينات فطرية أو فيروسية). بشكل عام هي غير قابلة للامتصاص بسبب كتلتها الجزيئية المرتفعة, لكن تحت تأثير الفلورا المعوية قد تخضع لتحولات تحطم ينتج عنها مركبات قابلة للامتصاص.

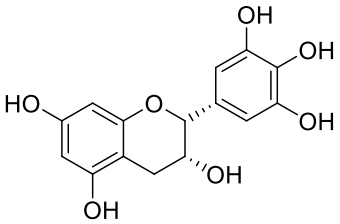
خارجيا تشكل طبقة واقية تمنع نفوذية الطبقات الخارجية من الجلد و المخاطيات كما أن لها تأثير قابض للأوعية الدموية الدقيقة السطحية و بذلك تمنع فقد السوائل, أيضا تحفز إعادة تشكل النسج في حالة الجروح و الحروق.

داخليا لها تأثير مضاد للإسهال, كما أظهرت هذه الجزيئات تأثيرا مطهرا (مضاد للبكتيريا و الفطور). العديد من المواد الدباغية خصوصا تلك القابلة للحلمهة تملك تأثيرا مضادا للأكسدة.

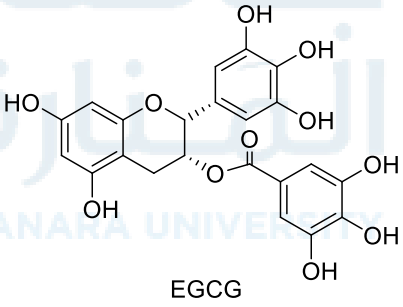
الفلافانولات و طلائع الأنتوسيانيدول لعصير العنب تعتبر الآن مسؤولة عن التأثير الواقي من الأمراض القلبية الوعائية.

أهم النباتات الحاوية على مواد عفصية :

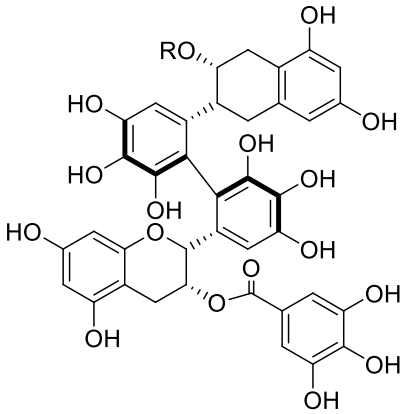
الشاي *Cammellia sinesis* , theaceae (أوراق : شاي أخضر)(أوراق مخمرة شاي أسود), الأوراق الجافة للشاي تحتوي على حوالي 35 % تقريباً من عديدات الفينول الإجمالية مع 5-20 % من التانينات المتكاثفة و منها مشتقات حمض الغالي والإيبي كاتشول (EC) و الإيبي غالوكاتشول (EGC) ، و غالات الإيبي غالوكاتشول (EGCG), كأس من الشاي الأخضر يحتوي بين 40-200 ملغ EGCG



EGC



EGCG

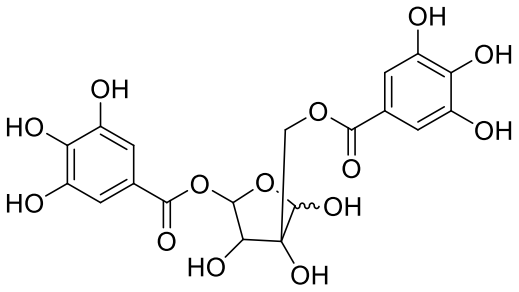


theasinensine A (R=gallate)
theasinensine B (R=H)

ساليقاريا شائعة *Lythrum salicaria* , فصيلة الحنائيات Lythraceae, القمم المزهرة

متماثرات ثنائية dimeres لحمض الغالي (مركبات أعظمية) أيضاً أنتوسيانوزيدات (يحتوي هذا العقار 10 % من المواد العفصية).

الهماميليس *Hamamelis virginiana* , Hamamelidaceae ,قشور الساق و الأوراق 3-10 % من المواد العفصية.



hamamelitanin

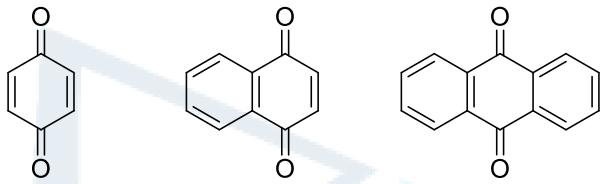
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

عديدات الفينول المشتقة من الأسيتات acetate pathway عن طريق تشكل عديدات الكيتيد (polyketides) (أو البولي أسيتات)

1. الكينونات

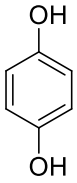
هي المركبات التي تنتج عن أكسدة المشتقات العطرية و التي تتميز بعنصر يدعى 4,1- ثنائي كيتو السيكلوهيكسان2-5 دي إن (الباراكينون).

في الطبيعة, تكون الكينونات بسيطة (بنزوكينون) أو مرتبطة بحلقة عطرية إضافية (نافتوكينون) أو مع أكثر من حلقة عطرية (أنتراكينون).



para quinone naphtoquinon anthraquinon

التوزع : تم اكتشاف أكثر من 1200 كينون في نهاية العام 1990, توجد بشكل أساسي في المملكة النباتية (عند عاريات و كاسيات البذور) و عند الفطور و الأشنيات.



hydroquinon

الخصائص, الاستخدام و التشخيص:

الصفة الأساسية للكينونات هي قدرتها على التحول السهل إلى هيدروكينونات (التي هي عوامل مؤكسدة لطيفة) و إمكانيتها القيام بتفاعل إضافة على المركبات المحبة للنواة.

الكينونات الحرة منحلة بالماء و يمكن استخلاصها بالمحلات العضوية. البنزوكينونات و النافتوكينونات يمكن جرفها ببخار الماء, أما الكينونات بشكل غليكوزيدي فتستخلص بالماء أو بالكحول.

الكشف : تفاعلات ملونة مثل تفاعل بورينتريغر Borntrager (وسط قلوي مائي اللون حسب عدد وطبيعة المتبادلات) الذي يمكن تطبيقه على صفائح الكروماتوغرافيا على الطبقة الرقيقة TLC.

معايرة الكينونات : غالبا ما تكون مرتكزة على مقياس الطيف اللوني spectrophotometre .

التأثير و الاستعمال : الأشكال المرجعة من البنزوكينون (الهيدروكينول الموجود على شكل غليكوزيدات) لها تأثير مطهر بولي قوي , في حين أن الهيدروكينون الصناعي له تطبيقات كثيرة في مجال الطب الجلدي و في المجال الصناعي (التصوير).

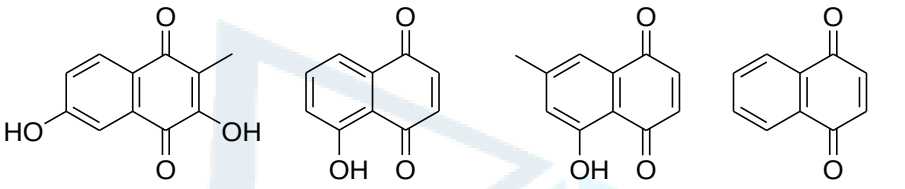
العديد من النافتوكينونات هي مضادات بكتيرية و فطرية و خصائصها الكيميائية كمحبات للنواة يشرح كون بعض هذه المركبات سام خلويا. للعديد من هذه المركبات خصائص مضادة للفيروسات و للطفيليات.

لا يوجد أي نافتوكينون طبيعي مستعمل طبيا. النباتات الحاوية على مشتقات 8,1 دي هيدروكسي أنتراسينية لها خصائص ملينة وهي مستعملة لهذا الغرض منذ مئات السنين. البنزوكينونات والنافتوكينونات معروفة بخصائصها المحسسة (إلتهاب جلد تحسسي).

النباتات الحاوية نافتوكينونات

أصبغة صفراء أو برتقالية مقتصرة على عائلات نباتية محددة

- **دروسيرا** *Drosera rotundifolia , D. intermedia , D. anglica ,Droseraceae* , النبات الكامل



droserone juglone 7-methyl juglone plumbagone

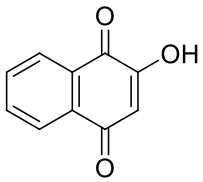
يحتوي على نافتوكينونات مثل بلومباغون, 7-ميتيل-جوغلون, دروسيرون.

لها خصائص حالة للتشنج تساعد على الوقاية من تشنج القصبات, تنقص حركية الأمعاء, كما أنه يمتلك صفات مضادة للبكتيريا والفطور وهو سام خلوي بجرعات كبيرة.

- **الجوز** *Jugans regia* , Juglandaceae الأوراق و الجوز

المركب الرئيسي هو الجوغلون Juglone كما تحتوي الأوراق على حمض الأسكوربي, حموض فينولية وفلافونوئيدات. يستعمل داخليا و خارجيا في حالة الأمراض المتعلقة بالقصور الوريدي مثل الأرجل الثقيلة والبواسير. داخليا في الإسهال الخفيف, خارجيا في معالجة قشرة الرأس, كملطف و مطهر للجلد.

- **الحنة** *Lawsonia inermis* , Lythraceae , تحوي الأوراق على كينون يدعى ال Lawsone منحل في المحاليل المائية القلوية معطيا لونا أحمر برتقالي, عمليا هذا المركب غير سام, كما تحتوي الأوراق على فلافونوئيدات و كومارينات.

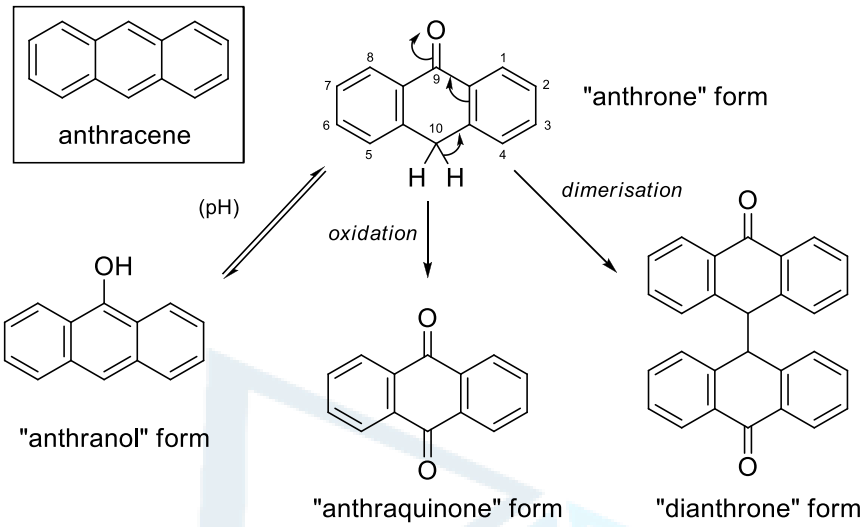


lawsone

الحنة مستعملة منذ حوالي 3000 عام لصباغة الجلد و الشعر والأظافر, تستعمل أحيانا في بعض الأمراض الجلدية والحروق و كمضاد إسهال و مضاد للصرع و كمجهض.

النباتات الحاوية على غليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية ملينة

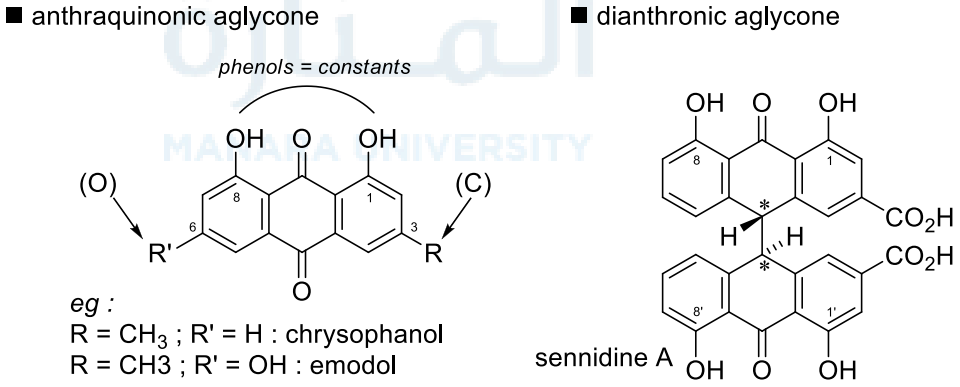
جزيئات فينولية, غليكوزيدية, النواة العطرية الأساسية من نمط انتراسين ذات درجة أكسدة متغيرة, تستعمل كمليّنات محرضة. البنية الاساسية للجزء اللاسكري :



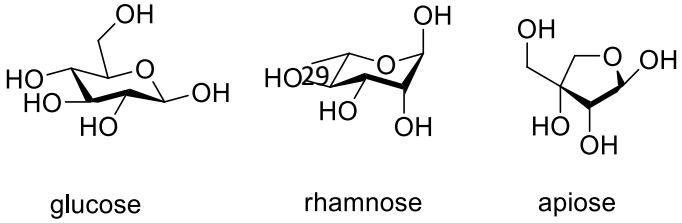
التوزع النباتي محصور جدا على بعض الفصائل النباتية : **Liliaceae** (الصبار) – **Polygonaceae** (الراوند) - **Rhamnaceae** (الكاسكرا- **bourdaine**) – (**Fabaceae الفولية**)

<u>بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :</u>

بنية الأغليكون : تتميز المجموعات الوظيفية المتوضعة على النواة الأساسية بكونها : محدودة – يوجد بشكل دائم مجموعتي هيدروكسيل فينولية في الموقعين 1 و 8 , أما الكربون في الموقع 3 فيكون مرتبط مع إحدى المجموعات التالية : (**CH_3, CH_2OH, CO_2H**) – الموقع 6 مرتبط بأوكسجين محمول على **OH** أو **OCH_3** .



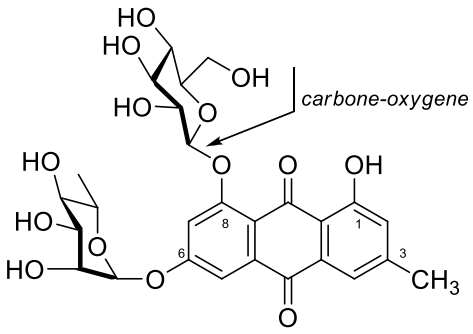
<u>بنية القسم السكري :</u> الرابطة بين السكر و الأغليكون تتم عبر الهيدروكسيل في الموقع 8 في حالة الغلوكوز اما إذا كان السكر عبارة عن الرامنوز أو الأبيوز فإن الرابطة السكرية تتم مع الهيدروكسيل الفينولي في



الموقع 6, من الممكن ان يرتبط الأغليكون مع جزيئتين من السكر.

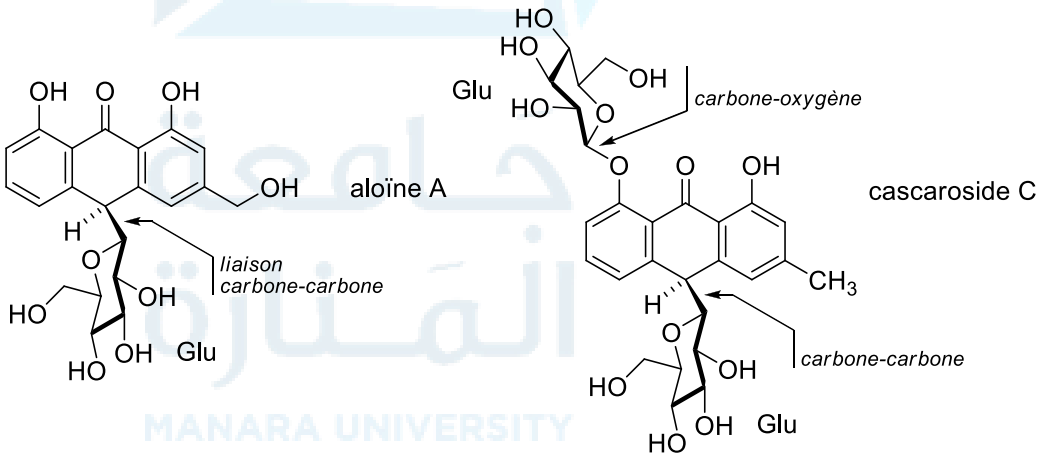
نمط الغليكوزيدات :

1. الغليكوزيدات من نمط O (*O*-glycoside)



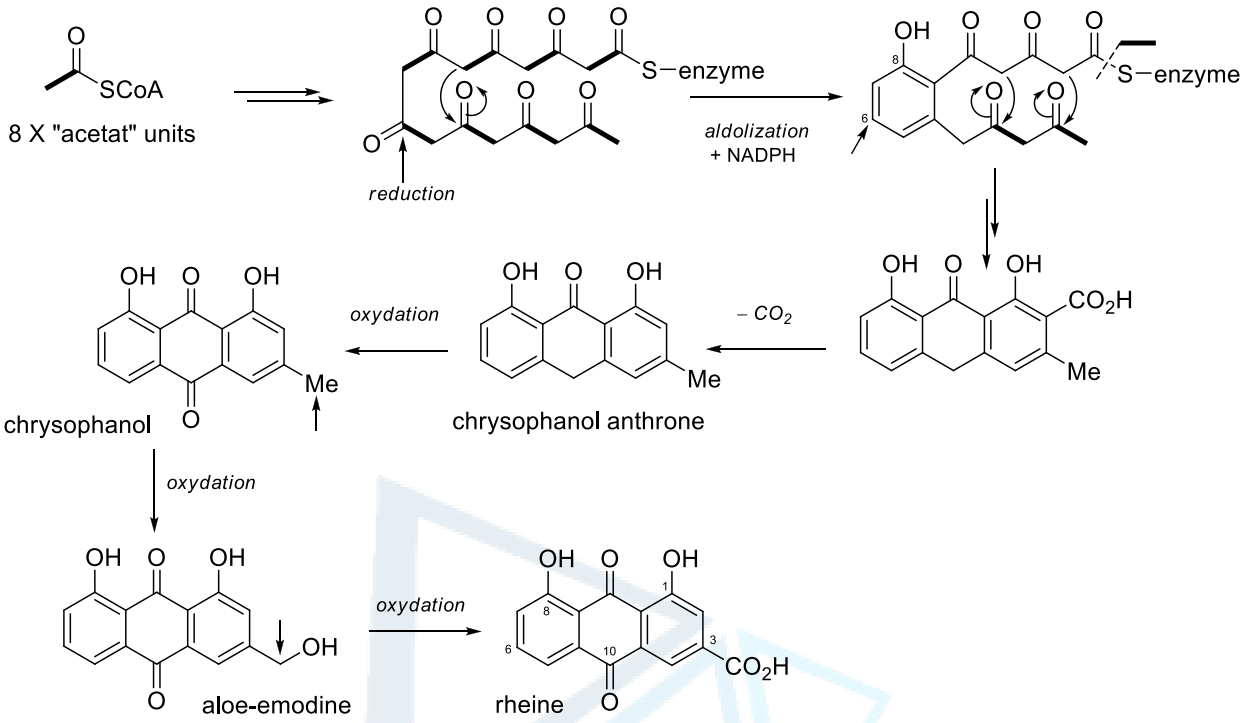
2. الغليكوزيدات من نمط C (*C*-glycoside)

3. الغليكوزيدات المختلطة (*C*-glycosid of *O*-glycoside)



MANARA UNIVERSITY

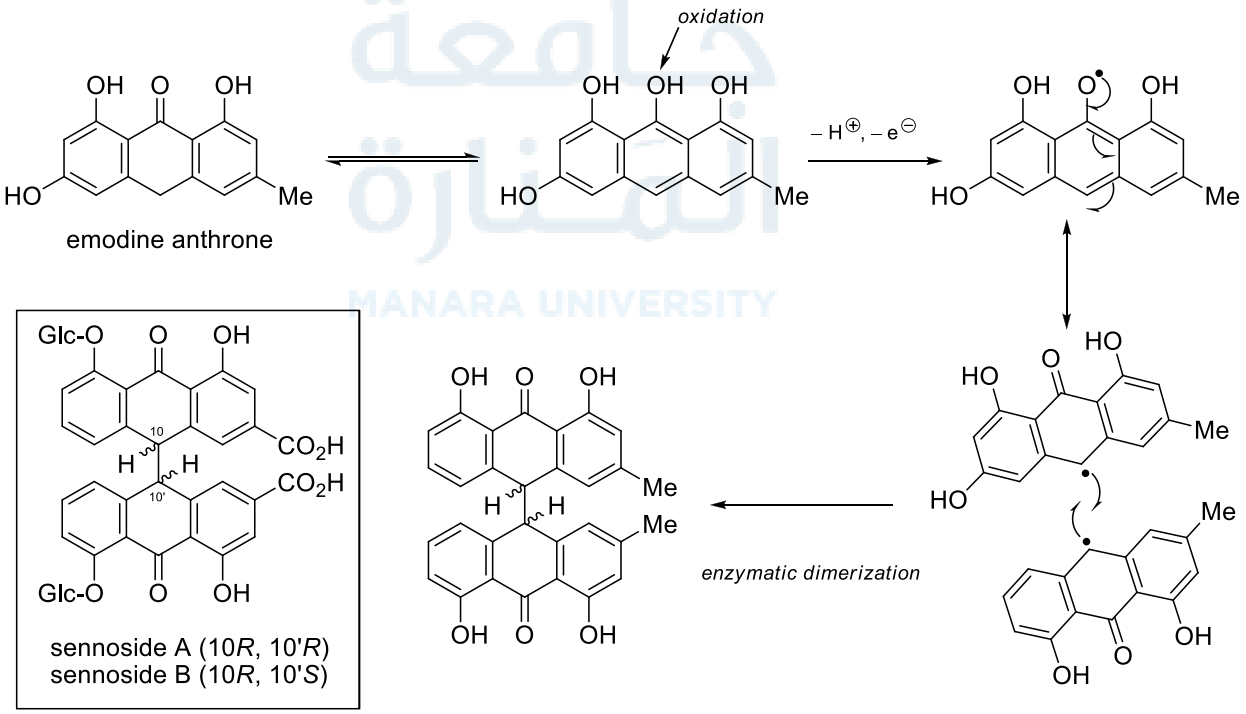
الاصطناع الحيوي : نعطي كمثال على الاصطناع الحيوي للقسم اللاسكري اصطناع الريئين.



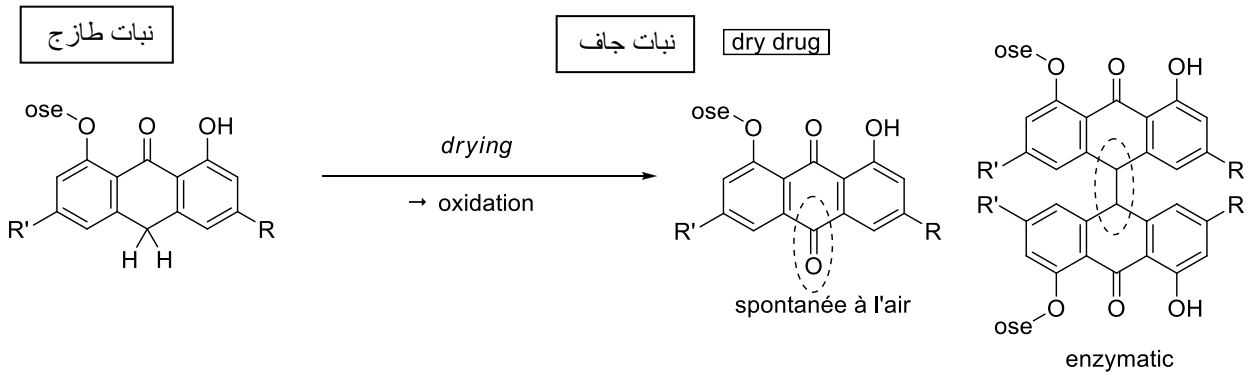
التماثر لإعطاء الدي أنترون :

تماثر بين جزيئتين متماثلتين (homo-dimmer) أو مختلفتين (hetero-dimmer)

يتم التماثر بسبب تحفيز أنزيمي, الآلية موضحة كالتالي :



جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY



anthraquinonic and dianthronic glycosides

سيطرة أشكال معينة على التركيب :

- لوحظ وجود اختلاف في التركيب بين النباتات الطازجة و العقاقير المجففة المشتقة منها .
- التحولات الكيمائية السريعة و السهلة بين الأشكال المختلفة تعكس الأهمية الكبيرة لعمليات التجفيف و الحفظ . إن غياب الأشكال الحرة من العقار هو معيار لجودة العقار.

الخصائص الفيزيوكيميائية : مركبات شديدة التلون برتقالية أو حمراء, الإنحلالية تختلف حسب الشكل الجزيئي, **الأشكال اللاسكرية** تكون غير منحلة في الماء لكنها منحلة في الوسط القلوي, منحلة في المحلات العضوية اللاقطبية و الكحولية. **الأشكال السكرية** الحاوية على وظيفة كاربوكسيلية تكون منحلة في الماء بوساطة أنزيمية تلقائي بتماس الهواء كربونات الصوديوم. **الأشكال السكرية** منحلة في الماء و المحاليل المائية الكحولية.

التشخيص : بالتفاعلات التي تسمى بورينتريغر والتي تعطي ألوانا حمراء قد تكون مائلة للبنفسجي في الوسط القلوي. مع البوتاس تعطي ألوانا غير ثابتة, مع خلات المغنيزيوم في وسط من الميتانول تعطي ألوانا كثيفة و أكثر ثباتا يمكن استخدامها في المعايرة الكمية.

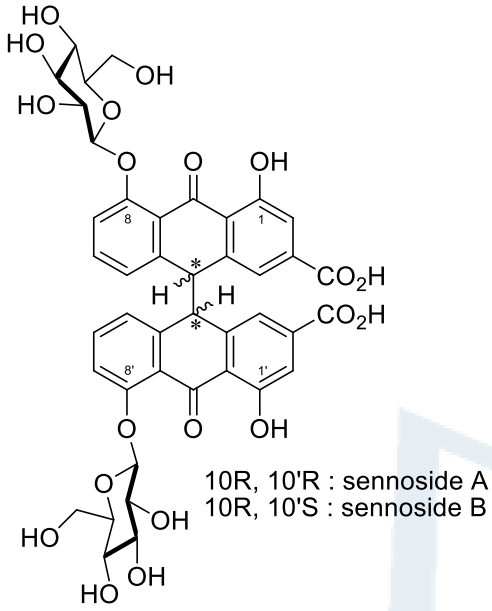
النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية :

الأكثر استخداماً هي قشور العوسج، و الكاسكارا أو القشرة المقدسة من الفصيلة النبقية (Rhamnaceae), أوراق وثمار السنا من الفصيلة القرنية (Fabaceae) تستخدم بشكل أساسي الخلاصات المعايَرة التي تكون أساسا لأشكال صيدلانية متنوعة تتبع الجرعة المنصوحة.

الفصيلة القرنية Fabceae : جنس *Cassia* و جنس *Senna*

- السنا (الأوراق + الثمار), الأنواع التالية من السنا هي أنواع دستورية :
  - سنا الاسكندرية أو سنا الخرطوم ← *Cassia senna* , أو قد تسمى *Cassia acutifolia*
  - سنا الهند ← *Cassia anguastifolia*
  - مزيج من كلا النوعين يُسمى *Cassia alata*

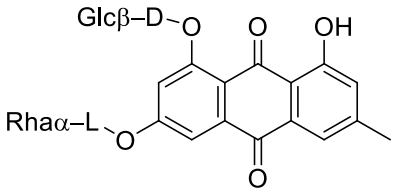
شجيرات منحدرة من المناطق الصحراوية لشمال شرق أفريقيا و الهند, الأوراق مركبة, الثمار على شكل قرون مسطحة.



التركيب : 2-5 % من الغلكوزيدات نمط *O*–غليكوزيد من ثنائي الأنترون dianthton بشكل أعظمي(سينوزيدات A و B) و التي تتشكل بوساطة التماثر dimerization الأنزيمي عند التجفيف (40 °C). عند التجفيف في ظروف أكثر قساوة يتم تشكل انتراكينونات حرة

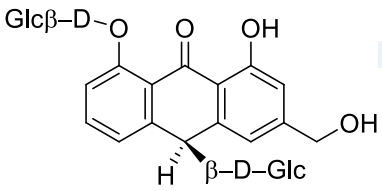
الثمار : تتركز الجزيئات الفعالة في المحيط (الغلاف pericarp) لذلك فإنه يتم عزل البذور.

الفصيلة النبقية Rhamnaceae : جنس Rhamnus و جنس Frangula



glucofranguline

- قشور العوسج *Rhamnus frangula* , (القشور الجافة للأغصان الفتية) شجيرة متحدرة من المناطق الرطبة من أوروبا الغربية و الوسطى, القشور ذات لون بني محمر و تتميز بوجود بقع صغيرة بيضاء, يخضع العقار لشروط تجفيف صارمة (تجفيف على درجة حرارة 100 أو حفظ في شروط معينة لمدة عام على الأقل). يحتوي 3-8 % من مشتقات 8،1 ثنائي هيدروكسي أنتراسين (أعظمياً غلوكوفرانغولين glucofranguline A A) بشكل غلكوزيدات أنتراكينونية وحيدة السكر ـ فرانغولينات (frangulines)، أو ثنائية السكر ـ فرانغولوسيد (frangulosides) يخزن العقار لمدة سنة ثم يستخدم كما هو على شكل (شرابات متعددة التركيب) أو بشكل مسحوق و خلاصات (15-30 % من الغلوكوفرانغولوزيدات).



cascaroside A

- الكاسكارا أو القشرة المقدسة *Rhamnus purshianus* , القشور الجافة, شجرة متحدرة من غرب أمريكا, مزروعة في شرق أفريقيا

تحتوي 6-9 % من المشتقات الهيدروكسي انتراسينية المكونة في معظمها من *C*-غليكوزيدات (متمثلة بال Cascarosides منها الكاسكاروزيد A) .

الفصيلة البطباطية Polygonaceae

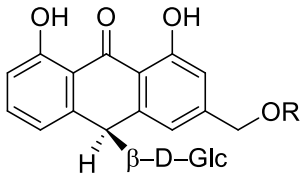
- الراوند , *Rheum palmatum, Rheum officinal* , الأجزاء تحت الأرضية (المطمورة). ينتج هذا العقار في الصين و الهند و هو ملين قوي جدا. يحتوي 2-5 % من الغلكوزيدات الهيدروكسي انتراسينية من

نمط :*O*- غليكوزيد للأنتراكينون (rheine), يوجد ثنائيات سكر و دي أنترونات أيضاً, كما يوجد مواد عفصية والتي تعطي تأثير معاكس للتأثير الملين بجرعات خفيفة. هذا العقار يستخدم على شكل مسحوق.

الفصيلة الصبارية Aloaceae

- الصبار منها *Aloe ferox* و *A. vera = A. barbadensis* من الفصيلة Aloaceae (عصير الأوراق الذي يسيل فور تقطيع الأوراق ثم يركز بالغليان.

ملاحظة : جيل (هلام) الصبار و هو عبارة عن المادة اللعابية الذي يتم الحصول عليها من خلايا المنطقة المتوسطة من النبات حيث لا يحتوي على غلكوزيدات انترانوئيدية بمجموعات هيدروكسي. له استخدامات واسعة في مجالات التجميل و الصناعة الغذائية (المستحضرات الشمسية – مستحضرات الحلاقة – بلاسم للشفاه – مستحضرات تساعد على الاندمال الخ



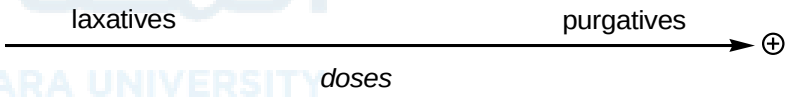
R=H : aloine
R=α–L–Rha : aloisine A

التركيب : من 15-40 % من الهيدروكسي غلكوزيدات انتراسينية من نمط *C*- غليكوزيد (ألوينات Barbaloïnes = Aloines). يتم استخدام الخلاصة الجافة المعايرة على 20 % ± 1 %, إن الاستخدام الداخلي (فموي) للصبار قد اختفى تقريباً ، يجب محاولة تجنب هذا الاستعمال .

الخصائص الفارماكولوجية للمركبات الهيدروكسي أنتراسينية :

العوامل التي تتحكم بهذه الخصائص :

دور الجرعة :



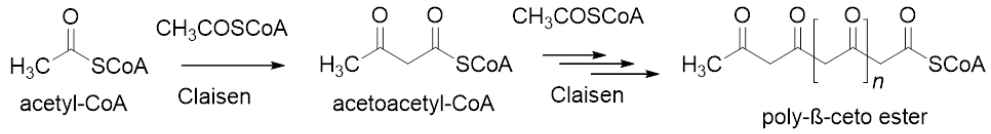
دور البنية الكيميائية :

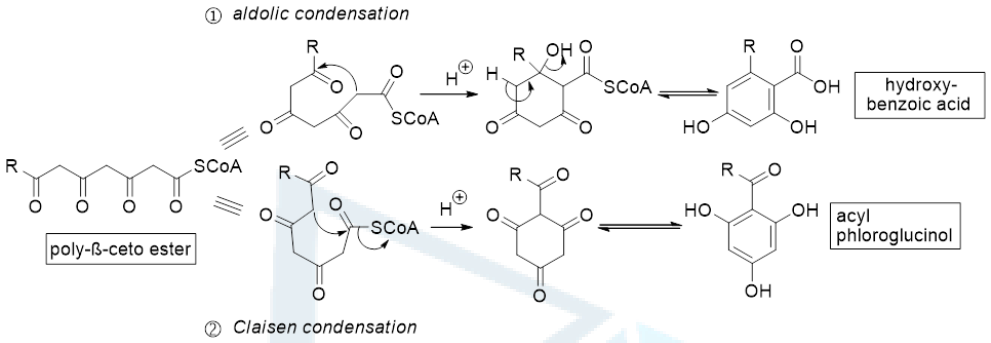
- الأغليكون لا يملك أهمية علاجية
- المركبات الفعالة هي غليكوزيدات الأنتراكينون و الدي أنترون من نمط *C* و *O*
- المركبات شديدة السمية هي غليكوزيدات الأنترون غير المتماثرة.
- آلية التأثير : مكان التأثير في الكولون – لا يوجد امتصاص و لا حلمهة في مستوى المعي الدقيق – المدة الزمنية حتى ظهور التأثير 6-12 بعد تناول العقار

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

مشتقات الأورسينول والفلوروغلسينول

مشتقات تصطنع حيويا بالمشاركة بين طرق اصطناع المركبات الفينولية والمركبات التربينية



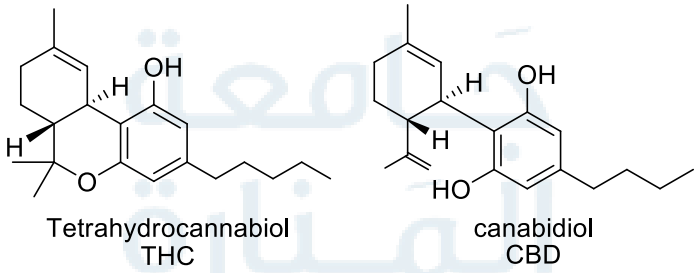


1- **نبات القنب الهندي** (cannabis) *Indian sativa* , الفصيلة القنبية Cannabinaceae , القسم المستعمل : المفرز الراتنجي من القمم المزهرة المؤنثة

- المواد الفعالة :

THC إليه يعود التأثير

Cannabidiol : CBD



- أنواع القنب المتداول :

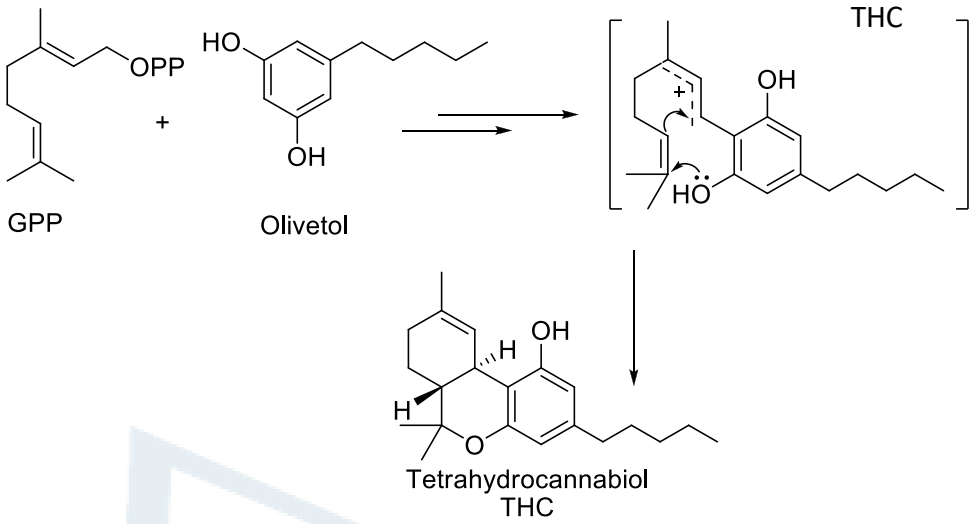
- <u>النوع الأول</u> :الحاوي على الراتنج (الأغلى ثمنا) يكون تركيز THC وCBD عاليا. نميز:

- ❖ الشكل العشبي (ماريجوانا): القمم المزهرة, يتم تدخينه على شكل مزيج مع التبغ تتراوح نسبة الTHC بين 2-6 % حسب المصدر, قد تصل هذه النسبة إلى 15-20 % في شروط مضبوطة.
- ❖ الراتنج (حشيش): الريزين الذي يتم جمعه عن القمم المزهرة, نسبة الTHC تتراوح بين 5-20% يتم استهلاكه عن طريق التدخين.
- ❖ زيت القنب (الحشيش السائل): شكل مركز بالTHC > 50%, يحصل عليه باستخلاص الحشيش بمحلات بواسطة التسخين بطريقة تشبه طريقة سوكسليه.

- <u>النوع الثاني</u> : ألياف القنب الهندي (استخدمت في حياكة المنسوجات) تحوي كميات قليلة من THCوكميات عالية من CBD

- <u>النوع الثالث</u> : وسط بين النوعين السابقين, تراكيز متساوية من THCو CBD

- الاصطناع الحيوي: كل مشتقات الحشيش تبدأ من الجيرانيل بيروفوسفات GPP والذي يتحد مع الأوليفيتول معطيا ال



- الحركية الدوائية :

تعود الفعالية ل THC فقط والذي يعتبر محب للدسم - ال THC له تأثير سريع جدا حيث يمتص خلال 7-8 دقائق - ينافس THC الناقل العصبي GABA على مستقبلاته في الدماغ مما يعطيه تأثير مسكن للألم - يستقلب في الكبد - سميته قليلة جدا, يطرح مع مستقلباته في البول. نميز أعراض السمية الحادة والسمية المزمنة

- الاختبارات:

- الكشف : - باستخدام TLCحيث يتم الرحلان على طبقة رقيقة بالمقارنة مع شاهد عياري.

- الكروماتوغرافيا الغازية مع مقياس الطيف الكتلوي GCMS و التي تسمح بالتحديد الكمي والكشف

- HPLC

الاستخدامات

عرفت الخواص الحيوية لنبات القنب الهندي منذ حوالي 5000 سنة.

حتى منتصف القرن التاسع عشر استخدم في أوروبا كمنوم ومضاد اختلاج مسكن للألم ومضاد للسعال وظل مستخدما حتى 1949, وبعدها دخلت الاستخدامات الطبية والبيطرية للقنب حيز الجدل بسبب تأثيراته المخدرة وأصبح تداوله محظورا وغير شريعي في أغلب البلدان.

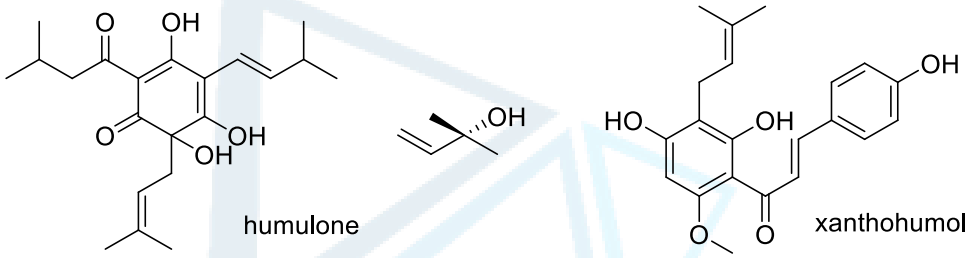
النتائج الواعدة لاستخدام المركب Δ9THC (dronabinol) في تخفيف أعراض الغثيان والإقياء عند مرضى العلاج الكيميائي بررت استخدامه كمضاد للقيء في أمريكا, كما ويستخدم كمنشط للشهية لمرضى نقص المناعة المكتسب ويمكن وصفه في بريطانيا تحت وصفة طبية

2- **حشيشة الدينار** *Humulus lupulus*, من الفصيلة القنبية Cannabaceae , المخاريط المؤنثة.

نبات عشبي ضخم ثنائي المسكن, تتجمع الأزهار المؤنثة بشكل عنقودي وتدعى بشكل شائع مخاريط, ينتشر بكثرة في أوروبا وأمريكا الشمالية.

- التركيب الكيميائي: 3-10مل/كغ زيت عطري – يحتوي على فلافونوئيدات متنوعة اهمها مركب شالكوني مرتبط بإيزوبرينيل يدعى xanthohumol

المركبات المسؤولة عن الطعم المر المميز هي عبارة عن مشتقات برينيلية ل 1-أسيل-فلوروغليسينول اهمها ال humulone وال lupulone



- التأثير البيولوجي: تأثير مهدئ لكن لا نعلم لحد الآن إذا كانت الفعالية عائدة ل 2-Me-3-buten-2-ol الذي يوجد بكميات ضئيلة جدا في الخلاصات والنبات الجاف (لأنه متطاير), أم أنها عائدة للمركبات الأخرى ؟ أظهرت بعض الدراسات تأثيرا لمشتقات الفلوروغليسينول على الجملة العصبية المركزية.

لحشيشة الدينار تأثير ايستروجيني عائد ل8-برينيل نارجينين (فلافونوئيد موجود في هذا النبات) والذي له فعل مقوي لمستقبلات الايستراديول.

- الاستعمال : هذا العقار فعال بالمشاركة مع الفاليريان في حالات الأرق, القلق, لكن تم رصد حالات تحسس.

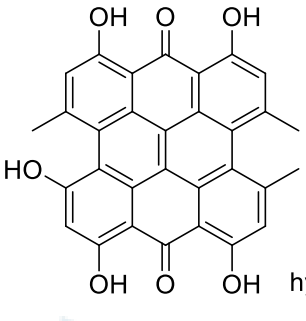
يستعمل في تخفيف الأعراض الناتجة عن سن اليأس.

3- هيوفاريقون معروف, عشبة القديس جون, عصبة القلب *Hypericum perforatum*, من فصيلة الكلوزيات Clusiaceae, القمم المزهرة.

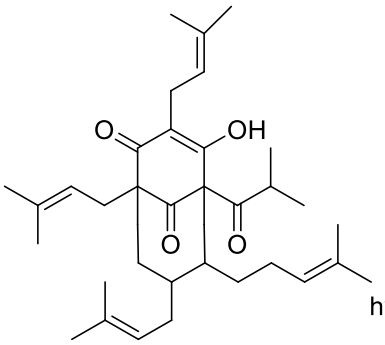
مستخدم بشكل تقليدي في التظاهرات الاكتئابية الخفيفة والمؤقتة : المعالجة قصيرة الأمد لحالات الاكتئاب العابرة المصاحبة بانخفاض الاهتمام واضطرابات النوم.

يحتوي نافتو دي انترانون Naphtodianthranones مثل الهيبرسين hypericine ومشتقاته هذه المركبات تسبب تحسس ضوئي و نسبتها في النبات الجاف 0.1 % , في الخلاصات 0.3-0.4 %.

يحتوي أيضا مركب مشتق من الفلوروغليسينول phloroglucinol هو الهيبرفورمين hyperforine 1-4 % في النبات, 2-6 % في الخلاصات, هذا المركب غير ثابت ويتعرض للأكسدة لذلك نضيف أحيانا فيتامين C للخلاصات.



hypericine



hyperforine

لا يوجد تحديد دقيق للجزيئات المسؤولة عن الفعالية. التجارب في الزجاج أثبتت أن له تأثيرات متنوعة :

- تثبيط إعادة التقاط النور أدرينالين والسيروتونين.
- تثبيط المونو أمينو أوكسيداز MAO
- مثبط للمستقبلات الأدرينالية α-2
- انتقائية لمستقبلات ال GABA
- مقوي لمستقبلات 5-HT1

التجارب السريرية : فعالية في حالات الاكتئاب الخفيف للمتوسط الشدة, المقارنة صعبة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة, لكن وجد بأن لكليهما نفس التأثير في حالات الاكتئاب الخفيف.

المعالجة غير محدودة المدة لكن يجب استشارة الطبيب بعد 4-6 أسابيع.

مضادات الاستطباب : مرضى زراعة الأعضاء, مرضى الإيدز.

الحمل و الإرضاع : لا يوجد تأثير مشوه للأجنة معروف لكن من الأفضل تجنبه, يجب توخي الحذر في أثناء الإرضاع على الرغم من عدم وجود أي تأثيرات معروفة.

تداخلات دوائية : مضادات الاكتئاب من نمط مثبطات إعادة التقاط السيروتونين, مضادات الشقيقة, مثبطات المناعة (سيكلوسبورين), مضادات فيروسية, الوارفارين, تيوفيللين, ديجوكسين, مضادات الحمل الفموية, بعض مضادات الاختلاج, ينقص نسبة الأدوية في الدوران بسبب التأثير المحرض لبعض الأنزيمات من نمط سيتوكروم.

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

الآثار الجانبية : اضطرابات هضمية معوية, دوخة, تعب, ألم رأس, لكن هذه الآثار نادرة الحدوث بالجرعات العلاجية. لهذا النبات أيضا تأثير محسس ضوئي لكنه لا يوجد مع الجرعات المنصوحة أما في حالات زيادة الجرعة فيجب تجنب التعرض للأشعة فوق البنفسجية لمدة أسبوع.

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY