كلية الصيدلة

محاضرات كيمياء العقاقير – السنة الثالثة

المحاضرة الرابعة

العقاقير المحتوية على القلويدات – 1

Les drogues à alcaloides

أ. د. عزيزة أبراهيم يوسف

المعقاقير المحتوية على القلويدات

1. مقدمة/ تعريف، مصطلح، أصل
2. التوزيع
3. التصنيف
4. الخصائص
5. الإصطناع الحيوي
6. النشاط البيولجي
7. الإستخلاص

القلويدات/ ١ .مقدّمة: تعريف

١) جزيئات عضوية أحادية أو متعددة الحلقات،

٢) مواد Substance من أصل طبيعي (تكون غالباً نباتية وأحياناً حيوانية)

٣) آزوتية (مُتضمّنة ذرة آزوت N (azote، أكثر أو أقل قلوية

٤) تتمتّع غالبيتها بتأثيرات دوائية Pharmacologiques ملحوظة، بجرعات منخفضة

٥) تُعطي راسب Précipitation بتفاعلها مع الكواشف العامة للقلويدات

٦) معظم هذه الجزيئات لها نشاط بيولوجي قوي وبعضها سموم قوية

٧) ذات توزيع مُقيّد أو مُحددّ

٨) تفاعلها قلوي متراوح في القوة plus ou moins basique

٩) تمتلك خاصية تكوين الأملاح وتكون مرّة

١٠)قابلة للذوبان في الماء

١١)تُعدّ المجموعة الأكبر من المواد الطبيعية: وصّفت >> ١٠،٠٠٠ مادة

القلويدات/ ١.مقدّمة: المصطلح

✓اشتقّ هذا الاسم من كلمة alcalin،

✓تتألّف كلمة قلويد من شقين : alcalis + eidos

▪الشق الأول alcalis : أتى من العربية alkaly (القلي) والذي يُطلق على الصود

▪ الشق الثاني eidos : أتى من اللاتينية والذي يعني الخاصية أو الصفة.

✓ينتهي اسم القلويد (الذي يكون غالباً باسم النبات المستخرج منه) بالنهاية –ine،

✓أول من أدخل مصطلح قلويد: ويلهيلم ميسنر Wilhelm Meissner، ١٨١٨ الذي يصف فيه مركبات طبيعية ذات سلوك قلوي.

القلويدات/ ١.مقدّمة: المصطلح

✓يُعدّ تعريف أو مصطلح حديث نسبيا
مع أن المعرفة بسمّية القلويدات وخصائصها قديمة جدا :

- كان ديروسن DEROSNE في (١٨٠٣):
أول من استخلص مزيج من المورفين والناركوتين من الأفيون.
- قام سيرتورنير SERTURNERفي (١٨٠٦):
بعزل المورفين و كشف طبيعته القلوية وأعطاه أسمه.
- اكتشف كلٍّ من بيلّيتيير PELLETIER وكافينتو CAVENTOU في (١٨٢٠):
سلسلة من المركبات الفعّالة (الكافئين، الستركنين، الإيميتين، الكينين).

✓ بدأ في خمسينيات القرن الماضي العشرين:
العديد من الباحثين في تحديد البنى الكيميائية.

القلويدات/ ١ .مقدّمة: الأصل

✓تُشتق القلويدات عموماً من الأحماض الآمينية:

، (tryptophane, tyrosine, arginine, lysine, phenylalanine ....)

التي يتم منها أولاً: نزع الكربوكسيل décarboxylés

✓ليست معتبره بأنّها قلويدات بشكل عام كلٍّ من:

✓الأحماض الأمينية Amino-acides + الببتيدات

+ السكريات الأمينية

+ الفيتامينات الآزوتية

+ الأسس النووية (مشتقات البيورين Puriques

+ بما فيها الكزانثينات Xanthines)

+ البورفيرينات Porphyrines

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

✓تُشكّل القلويدات + الغليكوزيدات:

القسم الأكبر من المكونات الفعالة في النباتات الطبية،

✓فهي غائبة تقريبا في عاريات البذور،

✓ولكنّها كثيرة الانتشار في النباتات الراقية

(خاصةّ ثنائيات الفلقة Dicotylédones)

✓حيث يُعرف حالياً (أكثرمن ١٠٠٠٠ قلويد طبيعي)،

✓ تتوزّع في المجوعات النباتية كالتالي:

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

١) البكتريات:

Xغير موجودة في النباتات الأولية Protophytes (بكتريات وطحالب زرقاء)

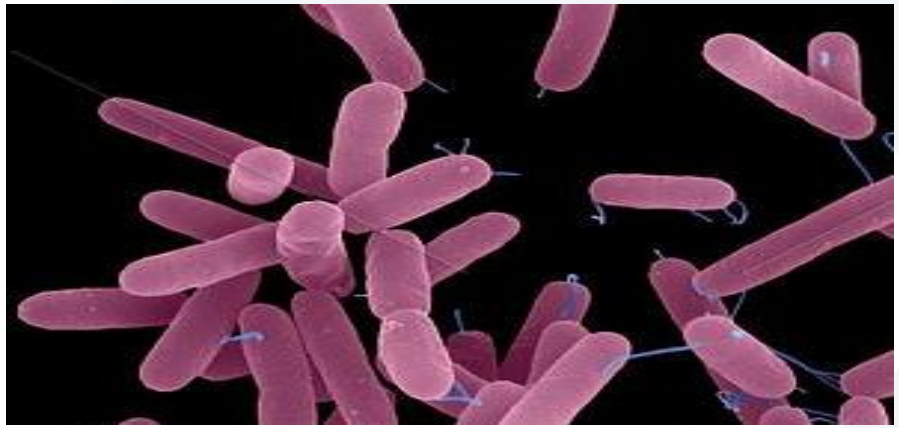
✓يوجد فقط قلويد البيوسيانين Pyiocyanine:

في البكتريات الزائفة أوالكاذبة pseudomonas (*Pseudomonas aeruginosa*:

- ممرضة، سالبة الجرام، هوائية، ساق معوي، بدائيات النواة،
- يُميّز القيح المزرق الناتج عن العدوى،
- تزداد شدّة العدوى بزيادة تركيز بيوسيانين pyocyanin في البلغم)

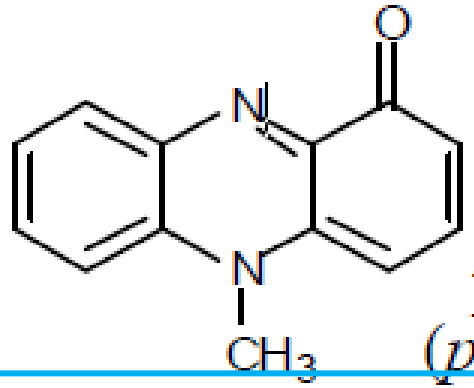
القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

١) البكتريات:



بيوسيانين: لون أزرق
pyocyanin

بيوقيردين: لون أخضر
pyoverdine



pyocyanine
(*pseudomonas*)

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

٢) في النباتات الدنيا (المشريات Thallophytes):

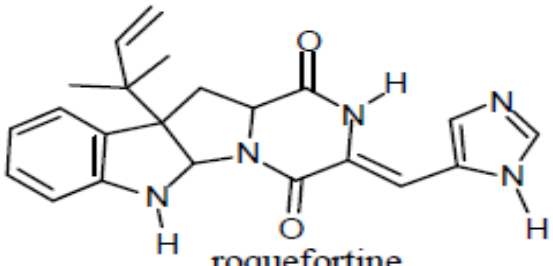
✓ نادرة في الفطريات: فطر

- مهماز الشيلم (Ergométrine, Ergotamine،

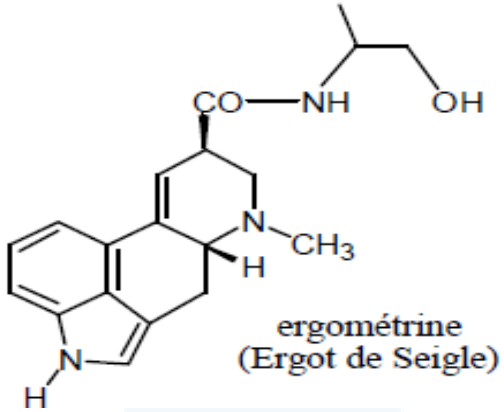
- البنسيليوم *Penicillium Roquefortii* (روكيفورتين Roquefortine)

- البسيلوسيب *Psilocybe* (البسيلوسين Psilocine، مهلوس)

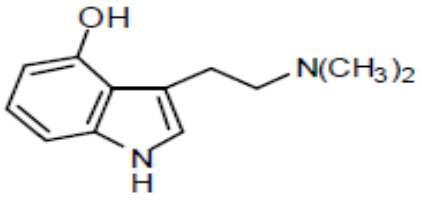
X غير موجودة في الأشنيات أوالطحالب



roquefortine
(*Penicillium roquefortii*)



ergométrine
(Ergot de Seigle)



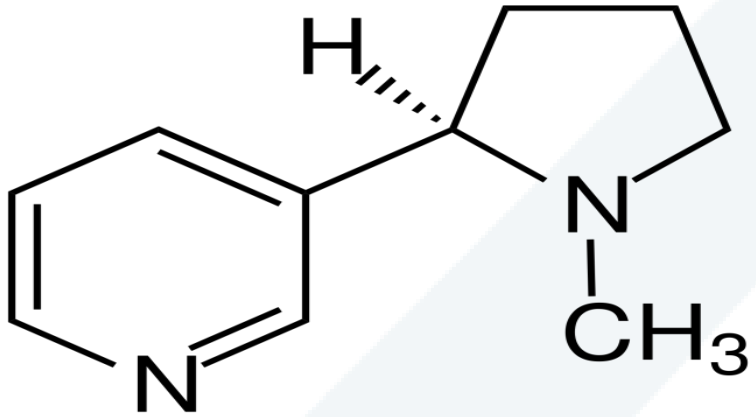
psilocine
(psilocibe)

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

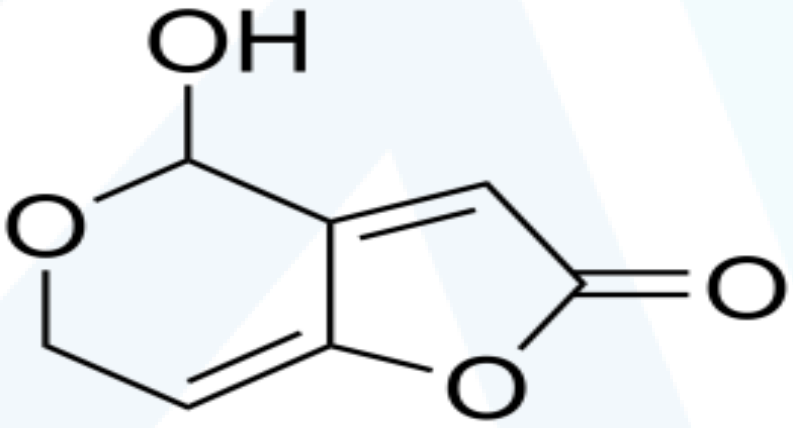
٣) يمكن وجودها في بعض الخنشاريات أو التريديات مثل قلويد:

✓النيكوتين: في ذنب الخيل الحقلي ***Equisétum arvens*** .

✓الكلافاتين: في الكبريت النباتي ***Lycopodium clavatum***، سام، في حالات الالتهاب الجلدي



Nicotine



Clavatine

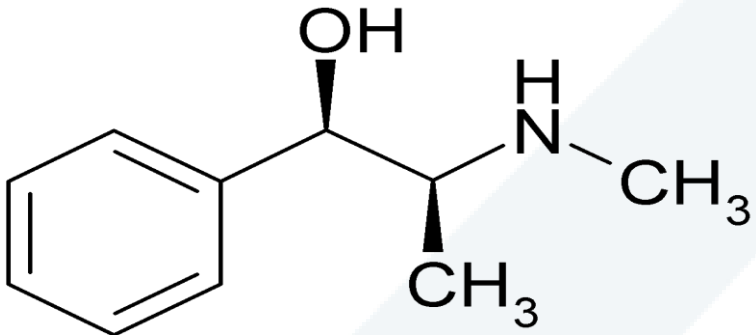
القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

❑ كثيرة الانتشار في النباتات الراقية: يُعرف حالياً

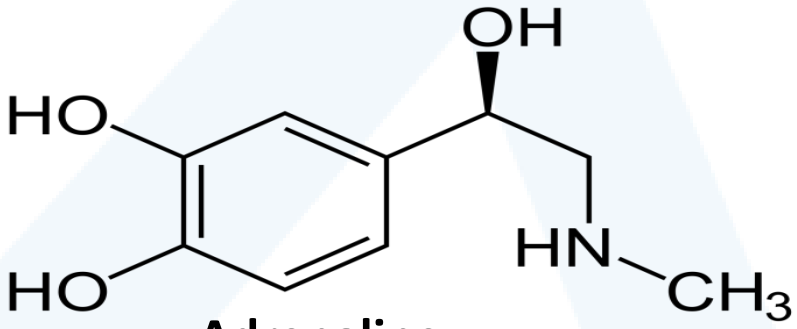
< (١٠٠٠٠ قلويد طبيعي)

٤) تنتشر في بعض عريانات البذور Gymnospermes مثل قلويد:

- الإفدرين: في الإفدرا Ephédra ، تأثيره مُقلّد للعصب الودي، يُشبه تأثير الأدرينالين (Epinephrine) المقبض للأوعية والرافع للضغط الشرياني والموسع للقصبات
- التاكسين Taxine: في نبات التاكسوس، تأثيره مضاد للسرطان



Ephédrine



Adrenaline

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

٥) تتواجد بشكل رئيسي عند معلّقات البذور Angiosperms:

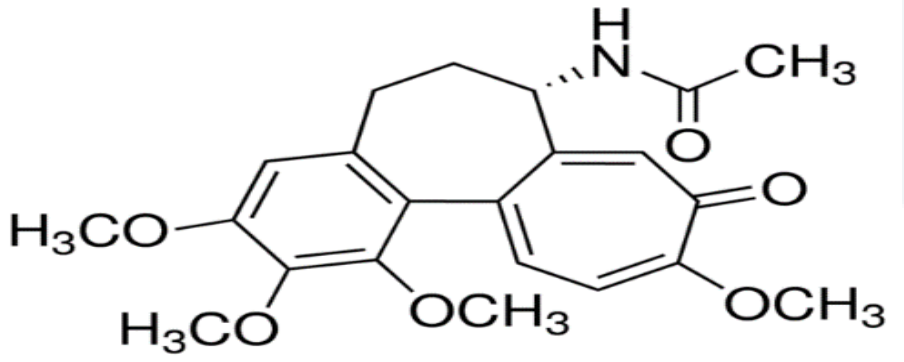
✓أحاديات الفلقة مثل:

تُعدّ بعض نباتات الفصيلة الزنبقية Liliaceae الأغنى منها بالقلويدات مثل:

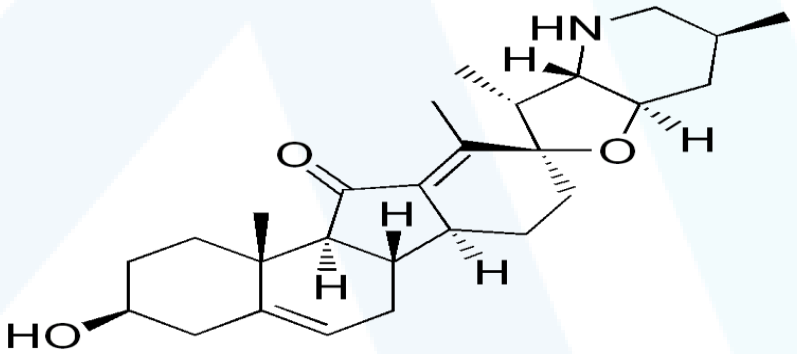
الكولشيسين: في اللحلاح الخريفي *Colchicum automnale*،

مضاد السرطان لأنه يعمل على تثبيط مغزل الانقسام الخلوي

- الجرفين: في الخربق الأبيض، (الكندس) *Veratrum album*، والأخضر *Veratrum viride*
تأثيره خافض للضغط الشرياني



الكولشيسين Colchicine



الجرفين Jervine

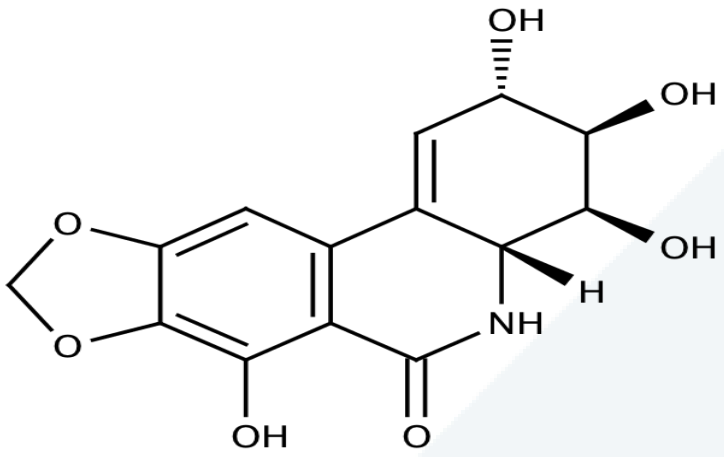
القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

٥) تتواجد بشكل رئيسي عند معلّقات البذور Angiosperms:

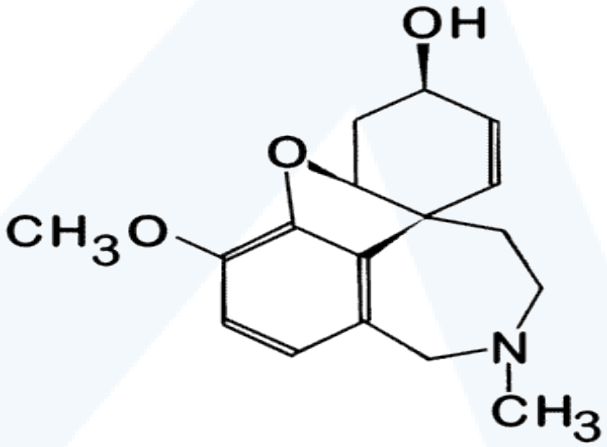
I. أحاديات الفلقة مثل:

- النرجسيّة Amaryllidaceae:
  - الغالانتامين Galantamine: في نبات زهرة اللبن *Galanthus*
  - الغالانتامين + نارسيكلازين Narciclasine: في الطاقي *Narcissus Tazetta*،

لعلاج الأزهايمر: مثبط لأنزيم الكولين إستيراز ChEIs تزيد الاتصالات الكيميائية بين الخلايا العصبية



Narciclasine



Galantamine

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

المَنارة

II. ثنائيات الفلقة مثل:

X لا توجد في نباتات الفصائل:

- الورديّة Rosaceae
- الشفويّة Lamiaceae (Labiatae)

- في حين تتواجد بكثرة في نباتات الفصائل:
  - الدفليّة Apocynaceae
  - الباذنجانيّة Solanaceae
  - الفويّة Rubiaceae
  - السذابيّة Rutaceae
  - الخشخاشيّة papaveraceae
  - الكلشية Loganiacées

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

✓أمثلة: الفصيلة الباذنجانيّة

○أتروبين وهيوسيامين، وسكوبولامين: في نبات اللفاح، البرش أوالداتورا والبنج، هي قلويدات : شّالة للعصب نظير الودي، فهي خافضة للضغط ومضادة للتشنج

+ النيكوين: في التبغ

✓ الفصيلة الفويّة

○الكافئين: في نبات البن *coffea arabica*، تأثيره منبّه ومنشط للمراكز العصبية، منشط: عضلي، فكري (ذهني) وقلبي (يحذر استعماله من قبل المصابين بارتفاع الضغط الشرياني)،

+ قليل من التيوبرومين: تأثيره مُدرّ

○الكينين: في نبات الكينا *Cinchonas divers*، لمعالجة الحمى الصفراء كمضاد للملاريا

○الإيميتين: في نبات عرق الذهب *Ipéca*، تأثيره مقشع ومقيء ومضاد للزحار

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

✓أمثلة: االفصيلة الشاهية

○الكافئين والتيوفيللين: في نبات الشاي (*thea sinensis (= Camellia sinensis*،
تأثيره منبّه ومنشط دماغي وذهني وعضلي، ويُسرّع التنفس ويُقوّي ويُنظّم ضربات القلب
التيوبرومين: تأثيره مُدرّ، إذ يوسّع الأوعية المحيطية

✓الفصيلة الكلشية Loganiacées:

○الستركينين: بالجوز المقيء *Noix vomique*، سام،
بكميات قليلة منبه للجملة العصبية المركزية.

○البروسين: في نبات الستريكنوس Strychnos السام، تأثيره منبّه عصبي

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

✓الفصيلة الدفلية Apocynacées

- الأجمالين، واليوهامبين، والرزئربين: في جذور الراولفيا الثعبانية *Rauwolfia serpentina*،
  خافضة للضغط الشرياني ومهدئة
- الفنكامين: في أوراق نبات الفنكا الصغيرة *Vinca minor = Pervenche officinale*،
  خافض للضغط الشرياني
- فنبلاستين (فنكالوكوبلاستين) وفنكريستين (لوكوكريستين): في جذور وأوراق الفنكا الكبيرة Vinca Major أوالورديّة (*Vinca Rosea = Catharanthus roseus*)،
  مضادة لانقسام الخلايا + لمعالجة السرطان

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

الفصيلة الخشخاشية papaveracées وأهمها قلويد:

- المورفين Morphine (خواصه مسكنة ومهدئة).
- التبائين Thébaine (مسكن ألم).
- الكودئين codéine (أفضل مسكنات السعال وأقل سمية من المورفين).
- البابا فيرين Papaverine (مضاد للتشنج).
- الناركوتين Narcotine (مضاد للسعال، ولكن ليس له تأثير منوم).
- النارسئين Narcin (مسكن ألم).

تُشكّل هذه القلويدات أهم المواد الفعالة بخلاصة الأفيون لنبات الخشخاش المنوم *Papaver sominferum*، تتميز هذه الخلاصة بكونها:

أفضل المسكنات، مشدهة Stupéfiant، تؤثر بالقشرة الدماغية وفي مركز الألم، تُسبّب بكميات قليلة النشوه والمرح في البداية ويأتي بعدها زوال الألم والشعور بالنعاس، وبكميات كبيرة النوم العميق بطء التنفس

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

٦) عند بعض الحيوانات من الحشرات والثدييات:

✓سالامنداريدين samandaridine: عند السلاماندر *Salamandre*

✓بيفوتينين bufotenine: عند ضفدع الطين (برمائيات) *Crapaud*

✓كاستورامين Castoramine: عند القندس الأمريكي (*American beaver*) Castor،

✓ساكسيتوكسين Saxitoxine: في قواقع الرخويات *Coquillage* (سُمّ عصبي)

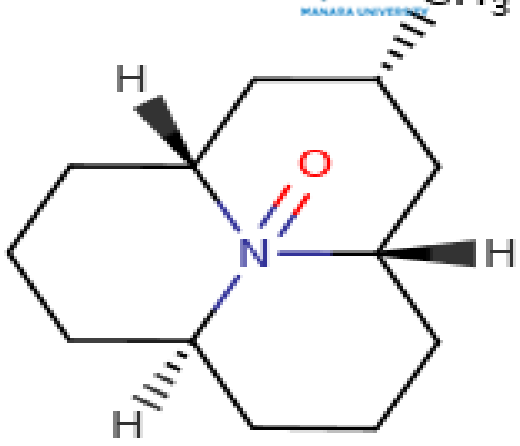
✓تيترودوتوكسين Tetrodotoxine: عند الأسماك Poissons

(سُمّ عصبي يُسبّب الشلل والموت)

✓كوكسينيللين Coccinelline: عند حشرة الدعسوقة

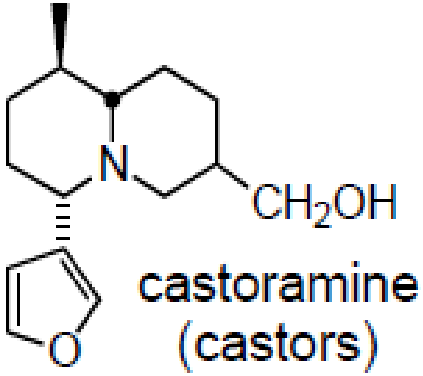
(خنفساء صغيرة) *Coccinella septempunctata*

القلويدات / ٢. تواجد في الطبيعة، توزّع، توضّع

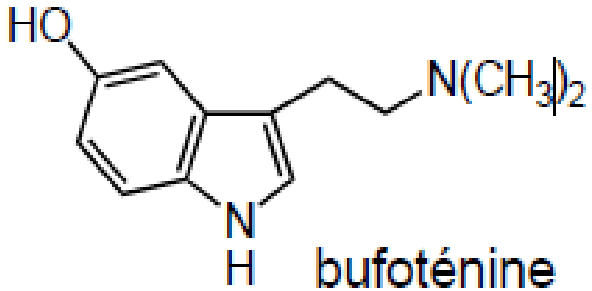


Coccinelline

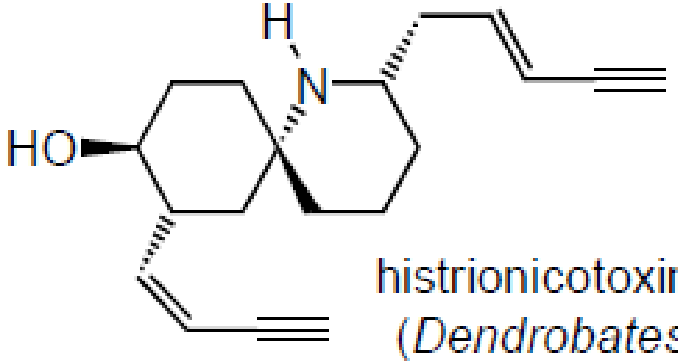
Coccinella septempunctata



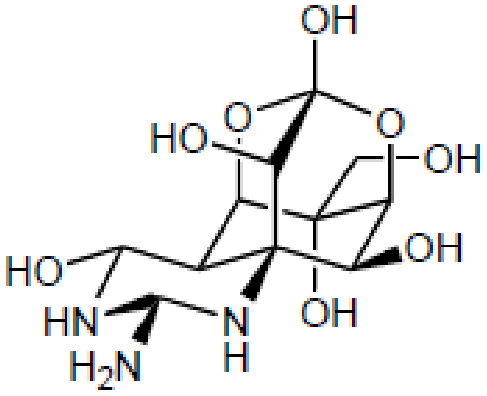
castoramine
(castors)



bufoténine
(crapauds)



histrionicotoxine
(*Dendrobates*,
crapauds)



tétrodotoxine
(poisson Fugu)

Salamandre tachées

Takifugu rubripes

Incilius alvarius

Hapalochlaena maculosa

Diodon holocanthus

القندس الأمريكي (ثدييات)

دعسوقة خنفساء صغيرة

القلويدات / ٣. التصنيف Classification

A) التصنيف الحيوي الوراثي Biogénétique:

✓حُدّد حالياً > ١٠٠٠٠ مركب طبيعي على أنها قلويدات،

✓ تمّ اقتراح ثلاثة أنواع من تصنيف القلويدات وفقًا إلى:

- نشاطها البيولوجي والبيئي
- هيكلها أو بنيانها الكيميائي
- مساراتها في التخليق أو الاصطناع الحيوي

✓يتمّ اعتمادًا على:

- إذا كان الآزوت قد دُمِج في الحلقة غير المتجانسة أم لا،
- ووفقًا لطلائع أو لسلائف Précurseurs القلويدات،
- تصنيفها:

لثلاث مجموعات فرعية وهي:

القلويدات / ٣. التصنيف Classification

١) قلويدات حقيقية Vrais alcaloïdes:

✓مواد من أصل طبيعي،

✓توزيع محدود وبنيات معقدة،

✓يندمج أو يقع الآزوت (N) ثانوي أو ثالثي في حلقة غير متجانسة،

✓ توجد في النبات بشكل حرّ أو أملاح أو أوكسيد الآزوت N-oxide،

✓المنشأ الحيوي: تتشكّل من الحموض الآمينيّة

✓تتمتّع بنشاط دوائي كبير حتى بجرعات منخفضة

٢) قلويدات أولية Proto alcaloïdes :

✓آمينات بسيطة، مشتقة من الأحماض الأمينية،

✓الآزوت ليس مندمجاً ضمن الحلقة غير المتجانسة

القلويدات / ٣. التصنيف Classification

٣) قلويدات كاذبة Pseudo-alcaloides:

✓تتميّز بخصائص القلويدات الحقيقية،

✓لكنّها لا تُشتق من الأحماض الأمينية، مع ذلك:

- يمكن ربطها بشكل غير مباشر بمسار الحمض الأميني عن طريق أحد طلائعها، أو مؤسسيها (المشتقة منها)،
- قد تنتج أيضًا عن: تفاعل آميني Amination أو نقل الآمين Transamination بمسار مرتبط بالمؤسس كحمض أميني،

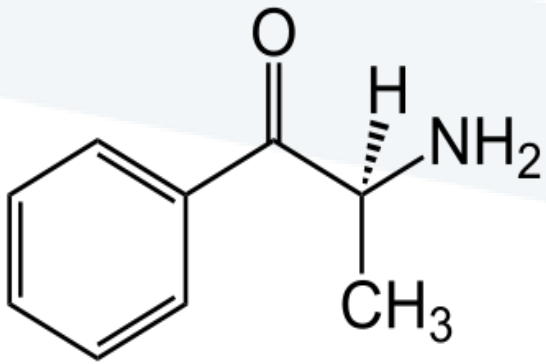
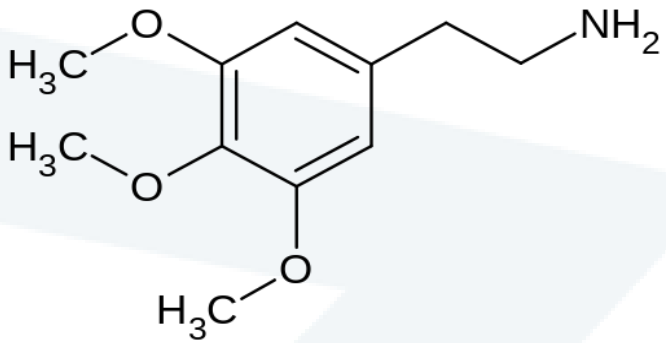
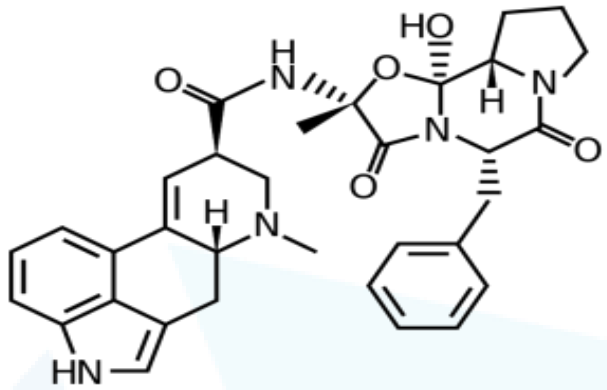
✓تُشتق غالباً من منشأ تربيني: لذا تُسمّى بالقلويدات التربينية، أو الخلّات Acétate،

✓الآزوت غير متضمّن في الحلقة غير المتجانسة

القلويدات / ٣. التصنيف Classification

	Dérivé d'acide amine مُشتقّة من الحمض الآميني	Hétérocycle azoté مُندمج الآزوت في الحلقة غير المتجانسة
Alcaloïdes vrais قلويدات حقيقية	نعم	نعم
Proto-alcaloïdes قلويدات - أوليّة	نعم	لا
Pseudo-alcaloïdes قلويدات - كاذبة	لا	

القلويدات / ٣. التصنيف / أمثلة

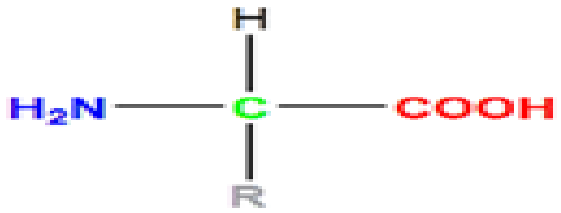
		
Cathinone: ***Catha edulis ,*** **Celastraceae** الحرابيّة، القات : الكاثيونين قلويدات كاذبة	**Mescaline:** ***Lophophora williamsii (williamsii cactus),*** **cactaceae** بيّوت أو صبّار ويليمز، الصباريّة قلويدات أولية	**Ergotamine:** ***claviceps purpurea,*** **Clavicipitaceae** الأرغوتامين: مهماز الشيلم، الدبوسيّة(المهمازية) قلويدات حقيقيّة

القلويدات / ٣. التصنيف Classification

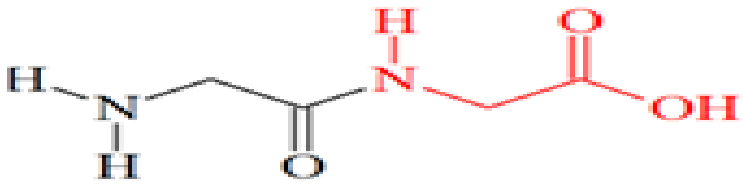
➢تُعدّ بعض الجزيئات الآزوتية ليست قلويدات الـ :

✓الأمينات البسيطة ،بيتالئينات* ، ببتيدات ،حموض أمينية ،سكاكر أمينية ،بورفيرينات ،ألكيل أمين والأريل أمين

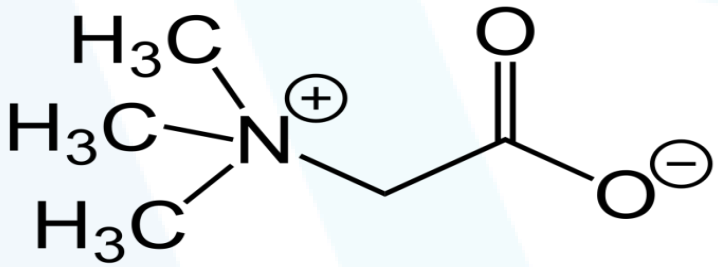
✓*البيتالئينات: هي أصبغة نباتية مميزة لبعض الفطور (تعادل الأنتوسيانوزيدات عند الأزهار) ذات بنية مشتقة من الحموض الأمينية



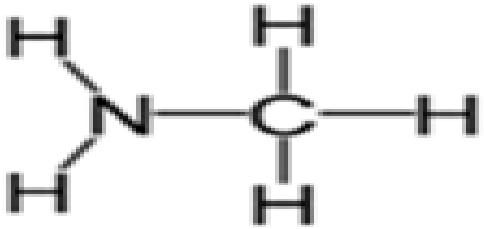
Acides aminés



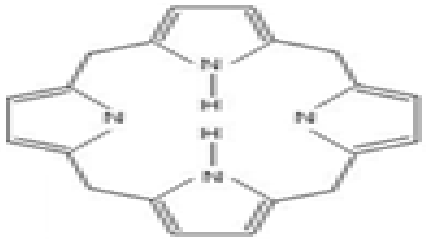
Peptides



bétaïnes



Alkylamines



Porphyrines

B) التصنيف البنيوي Classification structural:

✓صُنّفت القلويات:

- قديماً:

وفقًا للنبات أو الحيوان الذي عزلت منه،

- ومنذ القرن الحادي والعشرين:

وفقًا للتركيب الكيميائي

كالتالي:

القلويدات // V) التصنيف B) التصنيف البنيوي// ١) نمط البنية:

تتوزّع في مجموعات بنيوية متنوّعة كثيراً، لكنّ كلّها قلويدات، فتكون إما:

❑ بسيطة جداً:

❖سيكوتين cicutine أو كونئين coniine قلويد سام جداً مات سقراط بتأثيره، في نبات :

- الشوكران السمّي *Conium maculatum*،
- الإبريق الأصفر *Sarracenia flava*،
- والبقدونس المغفل *Aethusa cynapium*،

خواصّه مسكن آلام ومضاد للاختلاج anticonvulsif ومضاد للتشنج،

وتُستعمل صيدلانياً أملاح بروم هيدرات الكونئين كمسكن عصبي، وتسكين آلام السرطان.

❑ أو معقّدة جداً:

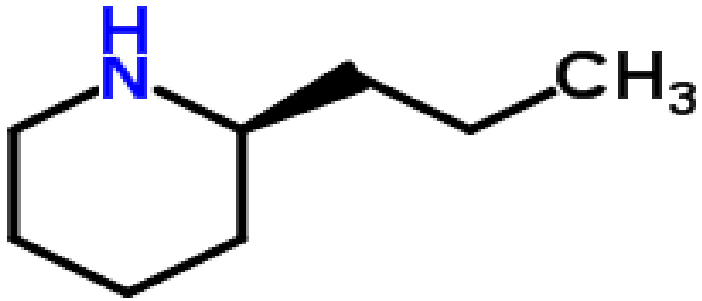
❖سترکنين strychnine في نبات الجوز المقيء، بكميات قليلة منبه عصبي ومقوي عضلي،

❖فينبلاستين Vinblastine في الفنكا الوردية، مضاد للسرطان

القلويدات // V) التصنيف B) التصنيف البنيوي// ١) نمط البنية:

المَنارة
MANARA UNIVERSITY

أمثلة البنية بسيطة – والبنية معقّدة



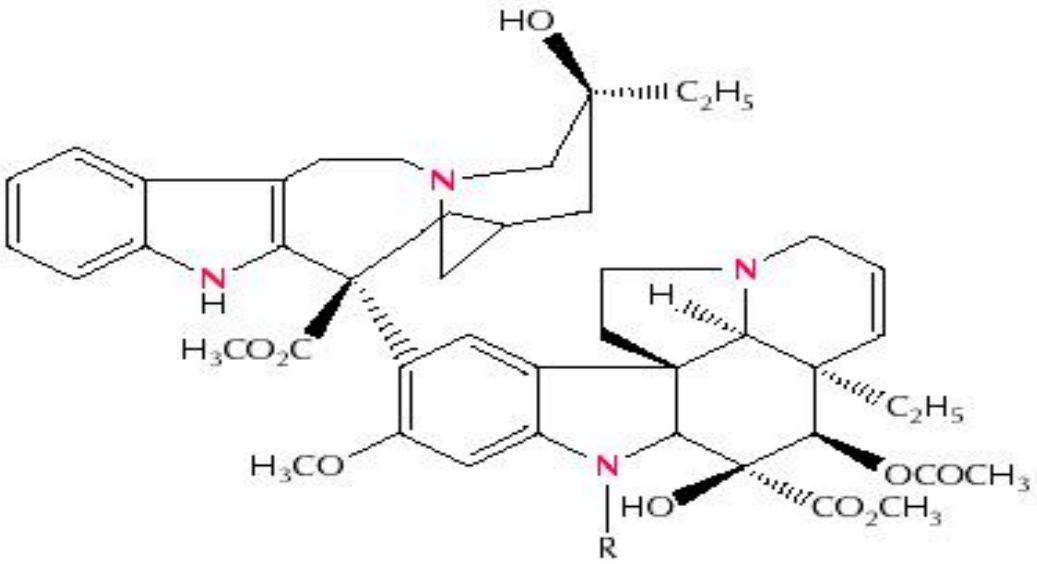
Coniine كونئين

Conium maculatum الشوكران

Sarracenia flava الإبريق الأصفر

Aethusa cynapium البقدونس المغفل

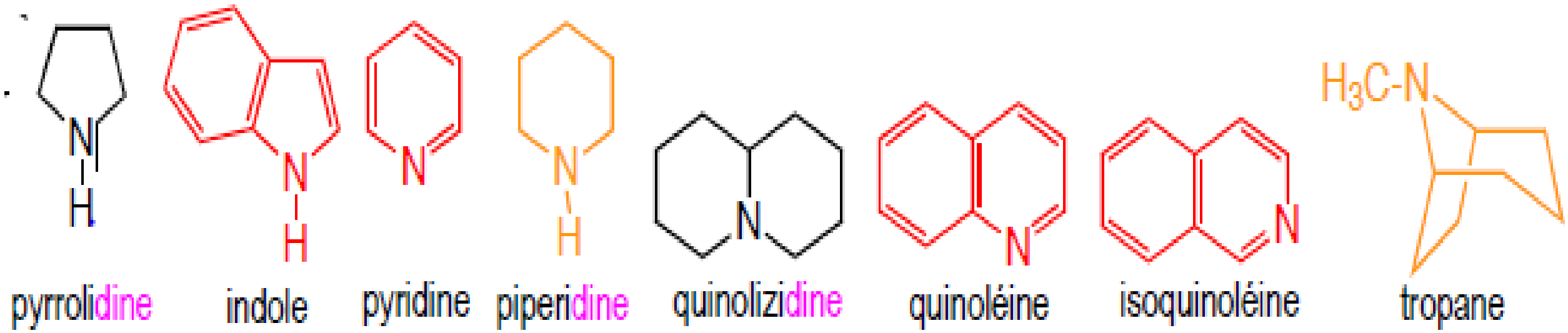
كونئين (بسيطة) مسكن عصبي، وتسكين آلام السرطان



فينبلاستين (معقّدة)
مضاد سرطان

القلويدات // V) التصنيف B) التصنيف البنيوي// ٢) النوى الأساسية للتصنيف

- يُعرض فيما يلي البنى الكيميائية لأهم النوى التي تُشتق منها القلويدات:



القلويدات // V) التصنيف B) التصنيف البنيوي// ٣) الإصطناع أو النشوء الحيوي Biogenèse

- تتمثّل في بنيات متنوعة، يختلف هيكلها الأساسي بإختلاف الحمض الأميني المشتقة منه معظم القلويدات ، التي تُعدّ كسلائف Precursors، مثل:
  - ليزين Lysine ،
  - أورنيثين Ornithine،
  - تيروزين Tyrosine،
  - فينيل ألانين Phenylalanine،
  - تريبتوفان Tryptophan،

- يُشكّل تفاعل مانيش réaction de Mannich مرحلة أساسية في آليات التصنيع الحيوي.

➢لا يوجد مخطط عام، لكن تنتج غالباً من حمض آميني (مصدر للآزوت) الذي يُصبح آمين بعد نزع الكربوكسيل، حيث تقترن هذه الآمينات بهيكل كربوني آخر، مثلاً تُشتق من الـ:

١) ليزين ← كادافيرين ← سبارتيئين في الوزال: = قلويدات كينوليزيدينية alcaloïdes quinolizidiniques

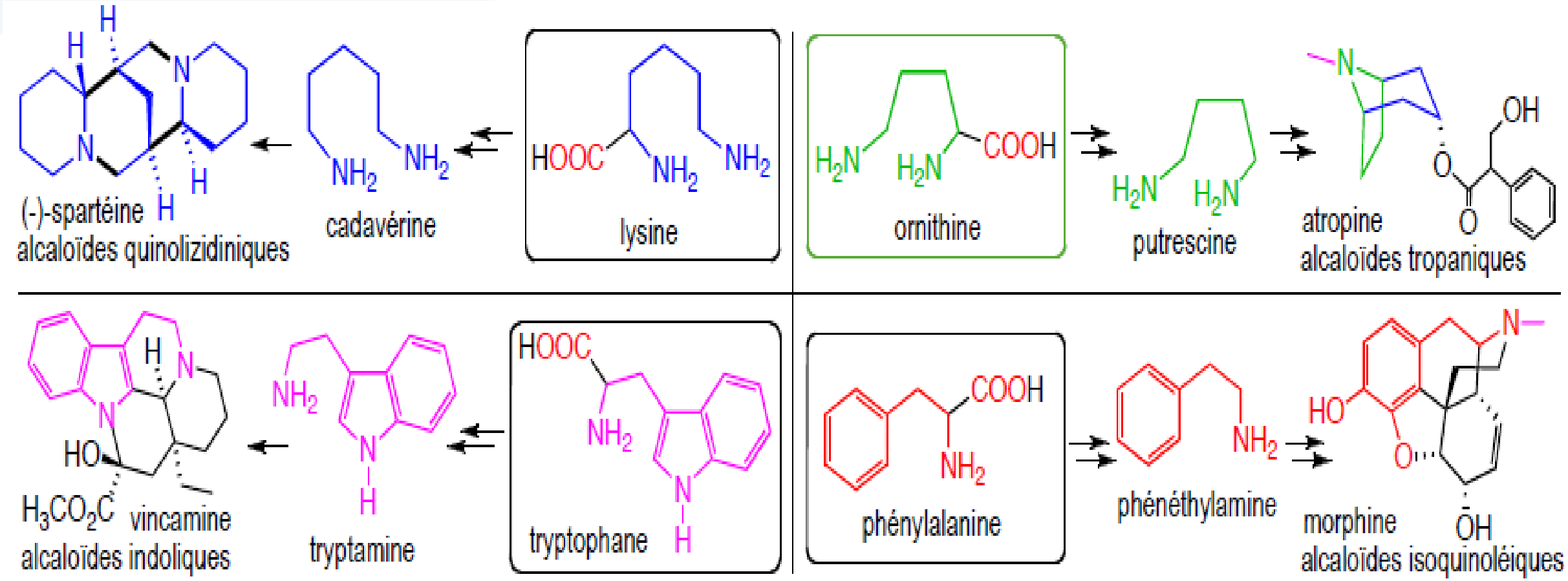
٢) أورنيثين ← بوتريسين ← تروبين : = قلويدات تروبانية alcaloïdes tropaniques

٣) تريبتوفان ← تريبتامين ← فنكامين : = قلويدات أندولية alcaloïdes indoliques

٤) فينيل آلانين ← فينيتيل آمين ← مورفين : = قلويدات إيزوكينولية isoquinoléiques alcaloïdes

➢يُشارك الميثيونين في عملية الأمثلة méthylation (كمانح للميثيل).

القلويدات // V) التصنيف B) التصنيف البنيوي// ٣) الإصطناع أو النشوء الحيوي Biogenèse



القلويدات // VI)الخصائص Propriétés

➢تتصف القلويدات بأنّها:

✓ مركبات عضوية آزوتية بسيطة وغالباً معقّدة من أصل نباتي

✓تكون عادةً قلوية،

✓تتضمّن على الأقل ذرة آزوت واحدة، عموماً في حلقة غير متجانسة (حلقة مجمع الكربون والآزوت)

✓يكون لها غالبًا نشاط بيولوجي أو سام أو علاجي قوي،

✓يُستفاد من خصائصها بجرعات منخفضة،

مثال: الكينين، مورفين، ستركنين، كوكائين، كولشيسين، إيفيدرين، أتروبين، نيكوتين، كافيين،

✓تتميّز بسمية هائلة، تستخدمها أحياناً النباتات للدفاع ضد الأعداء

القلويدات // VI)الخصائص Propriétés // A) الفيزيا-كيميائية

تتميّز القلويدات بـ:

❑الوزن الجزيئي: منخفض (١٠٠ – ٩٠٠) وبناءً عليه تكون ذات الوزن:

✓المنخفض وغير المؤكسدة (سبارتيئين، كونيئين،...):

تكون سائلة بدرجة الحرارة العادية، وقابلة للجرف ببخار الماء.

✓المرتفع والمؤكسدة:

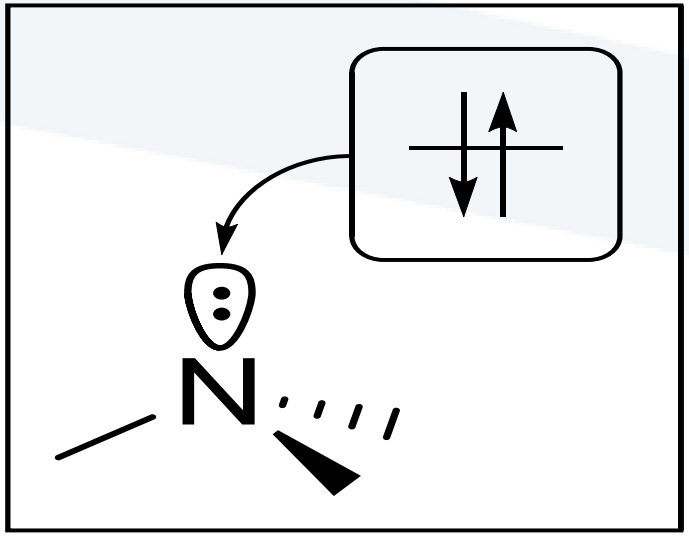
تكون صلبة وقابلة للتبلور، وغير ملوّنة،

تمتلك المتبلورة نقطة انصهار > ٢٠٠مْ.

✓التواجد في الطبيعة: غالبًا في النباتات إما بأشكال:

- ملحية مع الحموض العضوية، مرتبطة خاصةً مع العفصيات tanins

القلويدات // VI)الخصائص Propriétés // A) الفيزيا-كيميائية



➢القلوية أو الأساسية:

✓ذات قوة مختلفة و ذلك تبعاً لـ :

- توافر الزوج الألكتروني الحر
- التأثيرات الالكترونية

➢شكل القلويدات:

✓تواجد القلويد بناءً على الأساسية بشكلين :

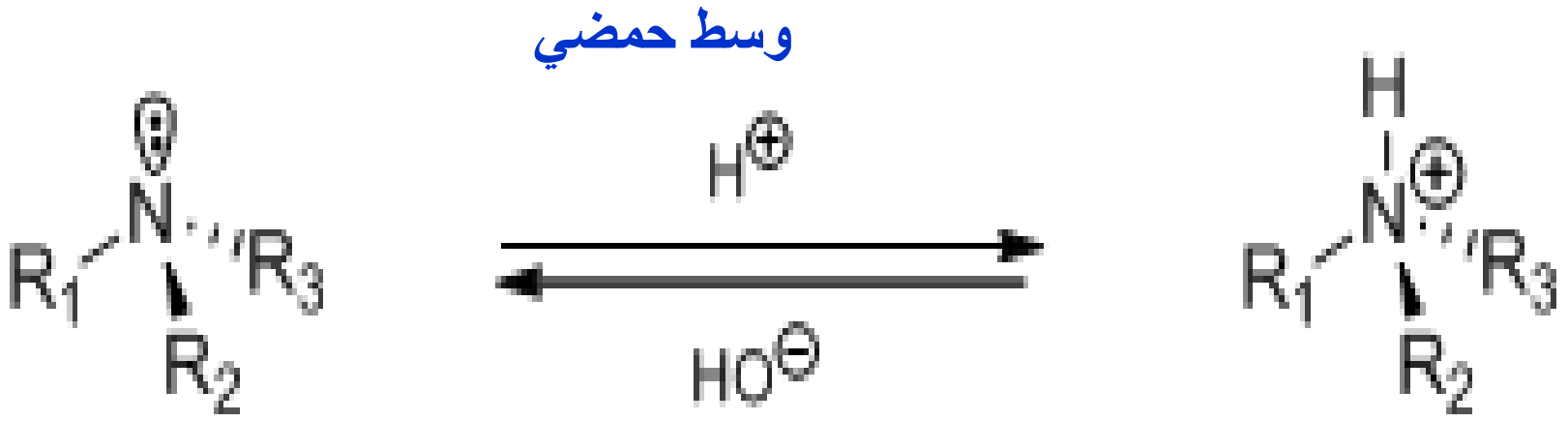
✓ملحي وأساسي (حر)

✓ الصفات :

- الأسس (الحر): صلبة أو سائلة بيضاء (بعضها سائل متطاير: نيكوتين سائل أبيض إلى أصفر)
  + محاليلها قليلة الثبات
- الأملاح : متبلورة (كلورهيدرات، سلفات)

القلويدات // VI)الخصائص Propriétés // A) الفيزيا-كيميائية

➢ الإنحلالية : تبعا لحموضة الوسط



قلويد بشكل حر	وسط قلوي	قلويد بشكل ملحي

القلويدات // VI)الخصائص Propriétés // A) الفيزيا-كيميائية

Solubilité des alcaloïdes : dépend du pH انحلالية القلويدات: تتعلّق بالـ PH			
	solvants organiques peu polaires (benzène, éther, dichlorométhane) محلاّت عضوية قليلة القطبيّة , CH_2Cl_2 CH_3Cl	solvants organiques polaires (alcools) محلاّت عضوية قطبيّة	H_2O ماء
milieu basique (alc. BASES) وسط قلوي (قلويد أساسي أو ّحر)	+++	+	Non - - -
milieu acide (alc. SELS) وسط حمضي (قلويد ملحي)	Non - - -	+/ -	+++

القلويدات / B) الإستخلاص /

➢يرتكز على إختلافات معتبره للإنحلالية بطور مائي تبعاً لدرجتها للـ PH: حمضية أو قلوية.

➢يتضمّن باختصار، استخلاص القلويدات المراحل التالية:

١) الإزاحة:

✓إزاحة القلويدات من العقار المستخلصة بواسطة ← عامل قلوي قوي (جير/ صودا)،

+ يتبعه استخلاص بمحلّ لا قطبي (CH_2Cl_2)

✓أو، إزاحة القلويدات من العقار المستخلصة بواسطة ← عامل حمضي (H_2SO_4, HCl,....)،

+ ← يتبعه استخلاص بمحل قطبي (ماء، ميتانول)

٢) التنقية purification :

الإستخلاص بطور عضوي بواسطة ← الماء الحمضي (H_2SO_4, 2%) لأملاح القلويدات، والتبلور أحياناً

القلويدات / C) الصفات النوعية، / الكشف وتحديد الذايتة

✓تسمح خاصية القلويدات بتكوين الأملاح والترسيب بالكشف وتحديد ذاتيتها:

✓الذاتية: كواشف خاصة بالقلويدات = محاليل معقّدة: لليود أو للإرتباط بالمعادن "الثقيلة"

← مواد غير قابلة للذوبان مع الأملاح القلويدية

a. كواشف Réactifs عامة: مثالها كاشف:

✓بيرتراند Bertrand: ← أبيض

✓بوشاردات Bouchardat: محلول يودات البوتاسيوم اليودي: ← راسب بني

✓فالسير- ماير Valser-Mayer: ← راسب كريمي

✓ماير MAYER: يودات الزئبق البوتاسية $K_2(Hg\ I_4)$: ← راسب أبيض

✓دراجاندروف Dragendorff: إيوبيزموتات البوتاسيوم: ← راسب برتقالي أو أحمر إلى بني

✓حمض البيكريك picrique: ← لون أصفر فاتح أو كريمي

القلويدات / C) الصفات النوعية، / الكشف وتحديد الذايتة

b. كواشف خاصّة للقلويدات : مثالها تفاعل:

✓فان أورك Van Urk (بارادي ميتيل امينوبنزألدهيد) : خاص بقلويدات مهماز الشيلم الأندولية ← أزرق

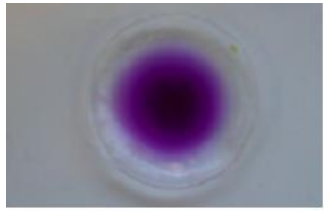
✓بارا دي ميتيل أمينو بنز ألدهيد: لقلويد الأتروبين ← كرزي

✓جيراد: محلول كلور الزئبق في الإيتانول ٥٠ % ← + قلويد: الأتروبين: ← أحمر، هيوسيامين: ← أحمر،

الهيوسين = سكوبولامين: ← أبيض

✓فيتالي مورين Vitali-Morin (حمض مركّز $KOH + HNO_3$):

✓خاص بأسترات حمض التروبيك (للقلويدات التروبانية): ← بنفسجي



Vitali-Morin : coloration violette = alc. tropaniques

✓تُستخدم تقنيات chromatographie، لتحديد الجزيء ومعايرته،

✓مثل كروماتوغرافيا الـ TLC, HPLC, GCP

b. كواشف خاصّة للقلويدات : مثالها تفاعل:

✓تفاعل كبريتات الشمع والأمونيا:

للقلويدات الأندولية أحادية التربين

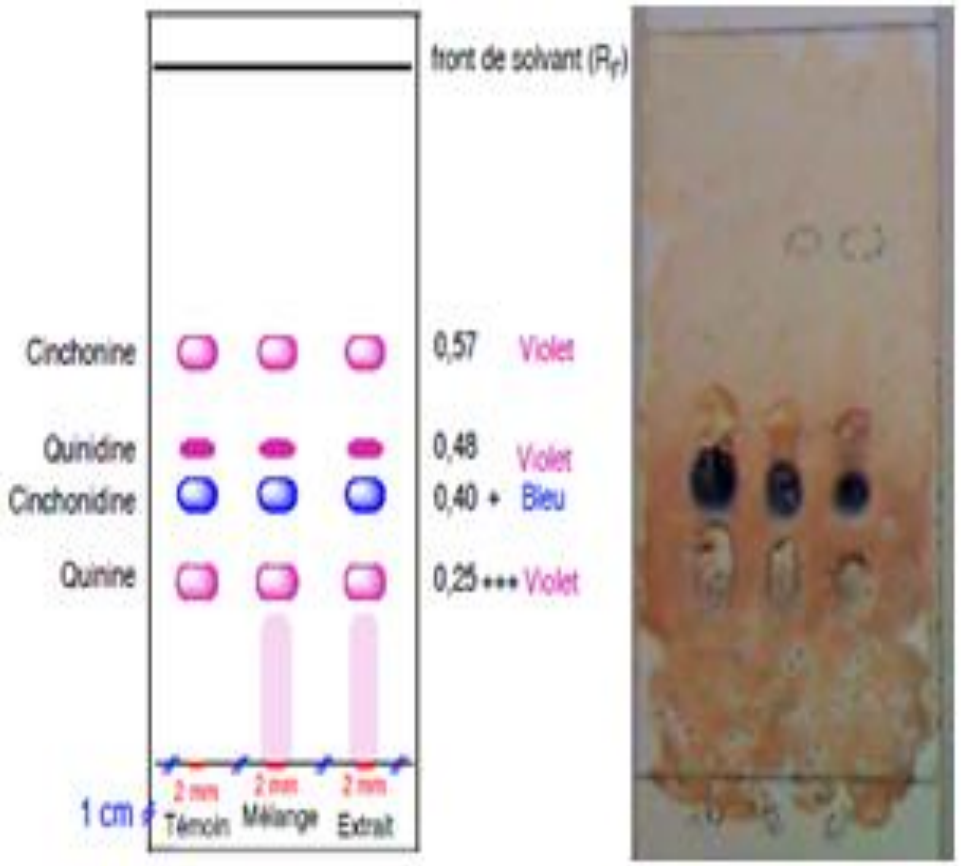
.alc. Indolomonoterpéniques

✓تفاعل يود البلاتينات القلوية :

خاص بالقلويدات الكينولية

alc. Quinoléiques

القلويدات / D) الصفات النوعية، / المعايرة



كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة لقلويدات الكينا (مع تفاعل يودو بلاتينات).

- ✓تُستخدم مقاييس الجاذبية Gravimétriques،
- ✓الحجمية Volumétriques،
- ✓واللونية Colorimétriques،...
- ✓تُستخدم تقنيات chromatographie،

لتحديد الجزيء ومعايرته،

مثل كروماتوغرافيا الـ TLC, HPLC, GCP

القلويدات // VII) التأثير والإستعمال الدوائي

تتميّز القلويدات بتأثيرات فيزيولوجية متعدّدة تبعاً

لاختلاف الطبيعة الكيميائية والكمّية، وأنّها فعّالة جداً،

وتعود سمية أكثر النباتات للقلويديات، فهي ذات خواص تؤثّر على:

الجهاز العصبي المركزي (SNC) والجهاز العصبي المستقل (اللاإرادي) (SNA)، + أنظمة القلب والأوعية الدموية Syst. cardio-vasculaire، + مضادة للسرطان، التخدير....، فهي:

١) مسكنة أو مثبطة للجملة العصبية المركزية Depresseures: (مورفين، كودئين، رزئربين).

٢) منبّه أو منشطه للجملة العصبية المركزية Excitants: (ستركنين، كافئين).

٣) منبّهه أو مقلّده للعصب الودي Excitants du sympathique: إفيدرين (الإفيدرا)، فهي رافعة للضغط.

٤) شالّه للعصب الودي Paralysants du sympathique: أرغوتامين (فطر مهماز الشيلم)، يوهامبين (يوهامب، راولفيا)، هيوسامين (لفاح، داتورا، بنج)، بربرين (بربريس)، فنكامين (فنكا صغيره) فهي خافضة للضغط.

القلويدات // VII) التأثير والإستعمال الدوائي

المَنارة

٥) منبّهه أو مقلّد للعصب نظير الودي:

بيلوكاربين (جابوراندي)، فيزوستغمين = إزرئين (فول كالابار)

٦) مخدّرة موضعيه Anesthésiques locaux: كوكائين (الكوكا)،

٧) مخدرة عامة في العمليات الجراحية: توبوكورارين، نور توكسيفيرين (الكورار).

٨) مضادات تشنّج Antispasmodique: البابافيرين (خشخاش منوم).

٩) مضادة للطفيليات Parasiticide: كينين (الكينا)، وإيميتين (عرق الذهب).

١٠) مضادة للسرطان Anticancéreux:

تاكسول (طقسوس)، فينبلاستين (فنكا وردية)، كولشيسين (لحلاح خريفي).

١١) تُستعمل في مستحضرات صيدلانية محضرة من النباتات،

١٢) ومصدر للمواد الأولية لأجل الاستخلاص:

ليتم إستعمال القلويدات كما هي، + لتعديل بنيتها بالاصطناع النصفي من أجل:

تحسين الخصائص، + تحويل بعض الجزيئات غير الفعالة إلى أدوية.

القلويدات // 2)الإصطناع الحيوي// أنماط القلويدات //

أولاً): القلويدات المشتقة من حمض الليزين lysine

=

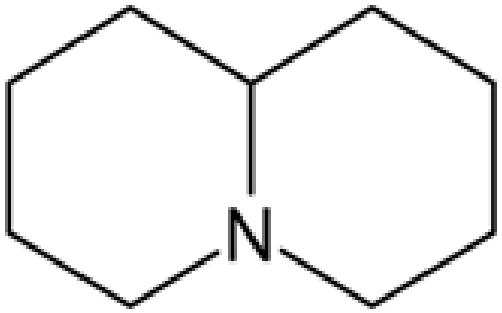
١) قلويدات الكينوليزيدين Quinolizidiniques،

٢) + قلويدات البيبيريدين Pipéridiniques: تُعدّ خصائصها العلاجية قليلة،

٣) + أميدات البيبيريدين Amides pipéridiniques.

أولاً): القلويدات المشتقة من حمض الليزين (أو الليسين) lysine

1)العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية Quinolizidiniques



Quinolizidine

=

نواة الكينوليزيدين

قلويدات الكينوليزيدين Quinolizidiniques،

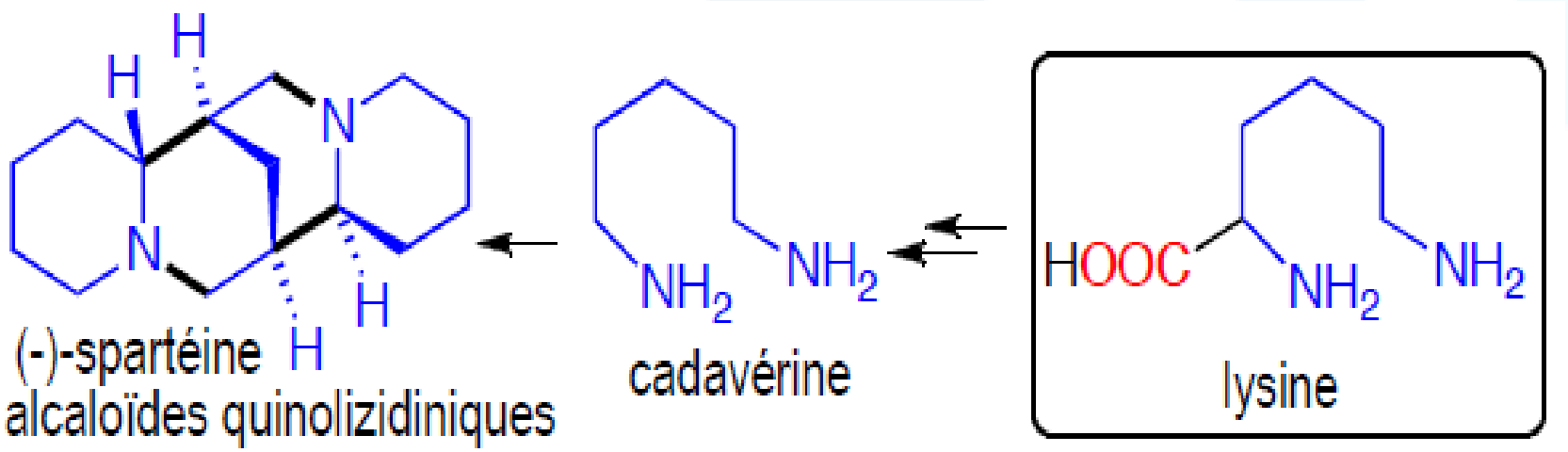
القلويدات // العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية Quinolizidiniques

A)عموميات:

I)تعريف:

هي قلويدات ذات نواة كينوليزيدين مشتقة من حمض الليزين:

مثالها السبارتيئين



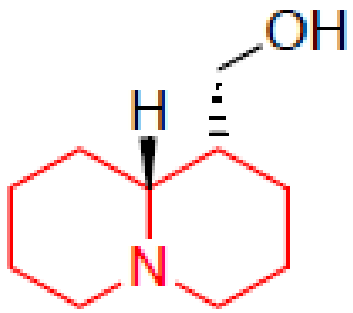
القلويدات // العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية Quinolizidiniques

A)عموميات:

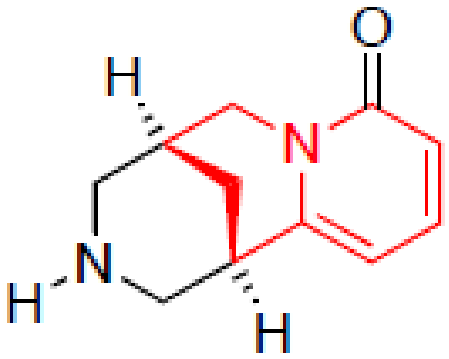
I)تعريف:

مثال عن النوى الكينوليزيدينية (البسيطة):

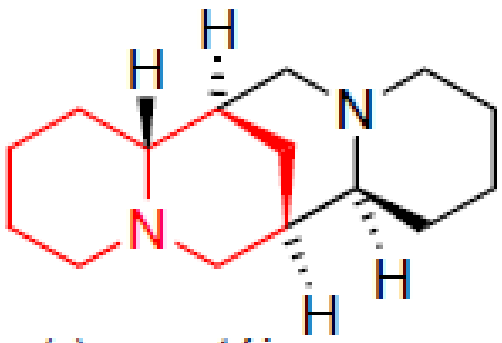
قلويدات اللوبينين، + سيتيزين، + سبارتيئين



lupinine



cytisine



(-)-spartéine

A)عموميات:

II) التوزيع في الطبيعة:

تتواجد خاصّةً في الفصيلة الفولية fabaceae (القطانية أو القرنية):

أنوع الترمس *Lupinus sp*، شجر الأبنوس الكاذب، والوزال (اللزان المكنسي).

III) النشوء الحيوي Biogenèse:

يتم بدءاً من حمض الليزين:

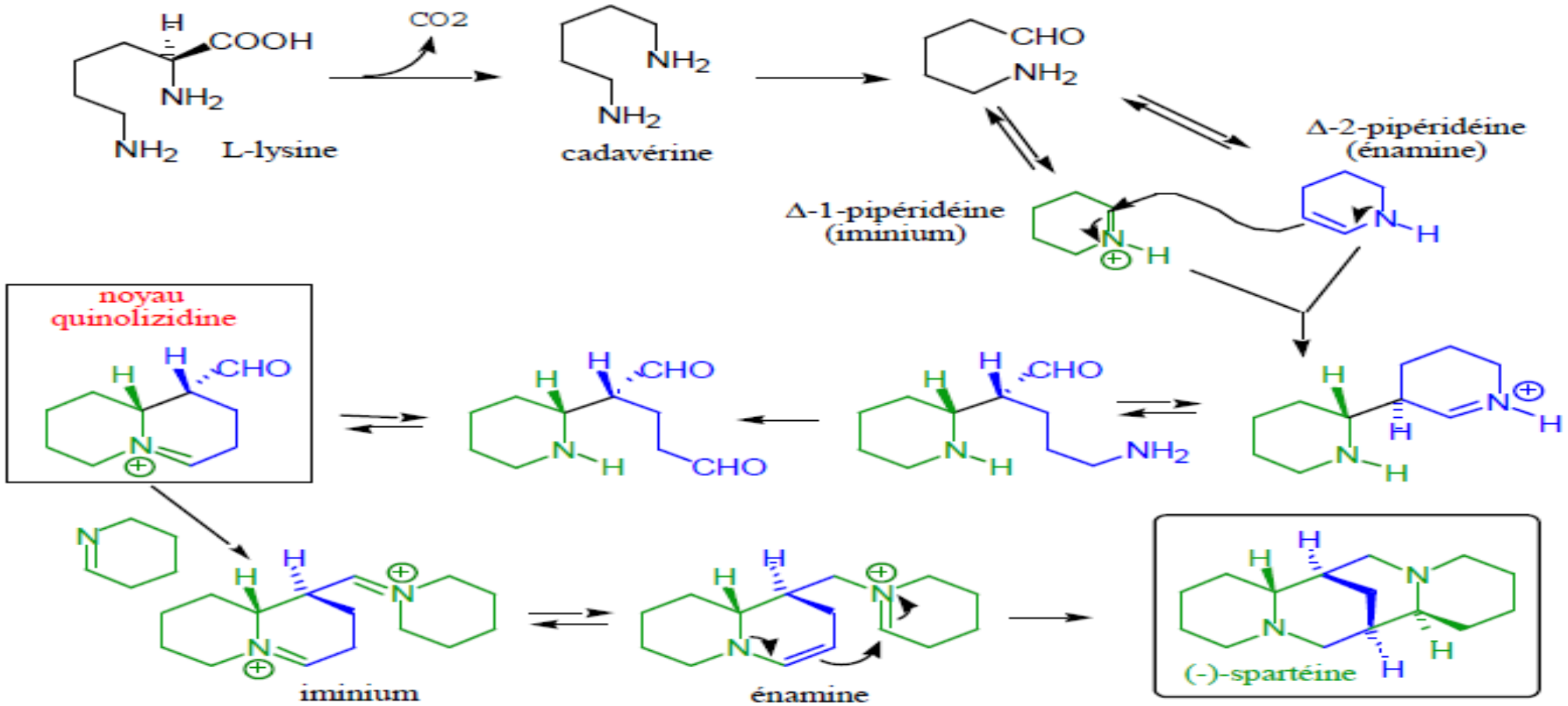
وتشكيل قلويدات الكينوليزيدين

مثل السبارتئين.

القلويدات // العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية Quinolizidiniques

A)عموميات:

III) النشوء الحيوي Biogenèse:



العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية// مشتقة

B) أمثلة العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية

مثالها:

الوزال (اللزان المكنسي) *Sarothamnus Scoparius (Cytisus // Scoparius)*

الفصيلة القطانية أو القرنية (أو الفولية):

القلويدات/ أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة الكينوليزيدين

➢الوزال (الزان المكنسي)

✓الجزء المستعل: أغصان، أزهار، ثمار غضّة

✓المكونات الفعّالة:

- قلويدات: spartéine، lupanine (بالبذور والقرون خاصّةً) ، scoparine، cytisine

○السبارتئين: بالأغصان (قوام سائل) + يتكون من ٣جزيئات من أمين الكادافيرين: مقوي قلب، مسهل ولادة

○الإيزوسبارتئين : نظير، لكنه غير فعّال

- فلافونوئيدات: بالأزهار، سكوباروزيد scoparoside : مدرّة

- أمينات عطرية: بالأغصان والثمار الغضّة،

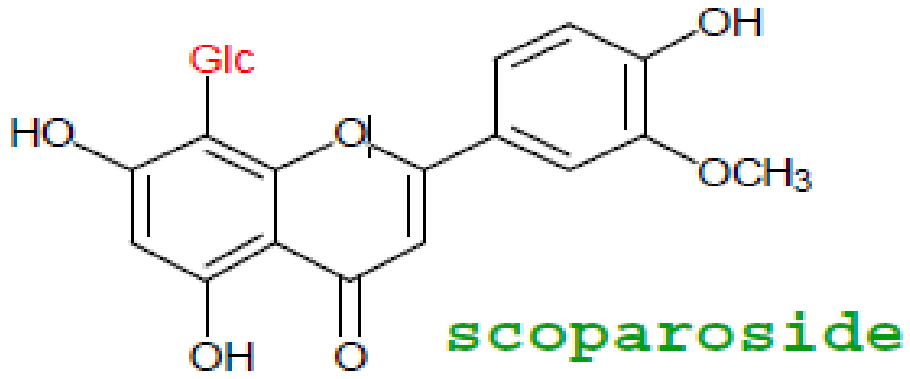
تيرامين + دوبامين (أشدّها تأثير) + إيبينين Epinine : رافعة لضغط الدم (شبيه بالادرينالين)

Sarothamnus Scopairus الوزال

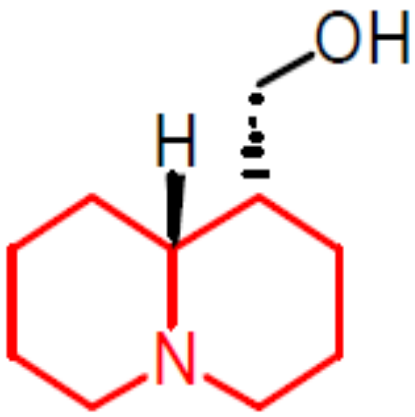
✓نبات زينة جميل جدا، الأزهار صفراء فراشية

القلويدات/ أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة الكينوليزيدين

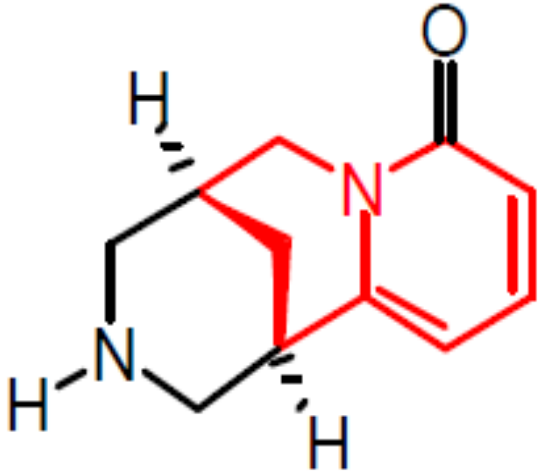
➢الوزال (اللزان المكنسي)



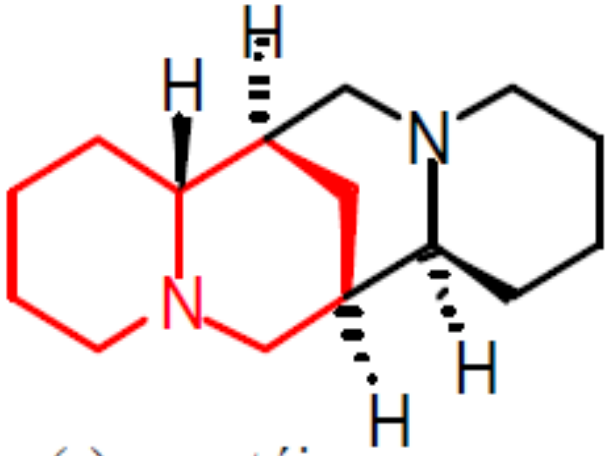
scoparoside



lupinine



cytisine



(-)-spartéine

جامعة المنارة
https://manara.edu.sy/

القلويدات/ أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة الكينوليزيدين

➢ الوزال *Sarothamnus Scopairus*

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- يُستعمل السبارتئين بشكل كبريتات ٥٠ – ١٠٠ ملغ/يوم/ حقن عضلي

- مقوي غير حقيقي للقلب:

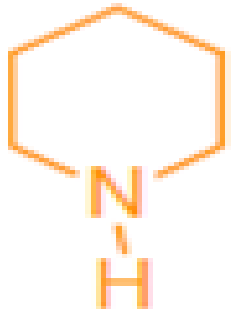
يُعالج تسرع القلب بطريقة غير مباشرة (التأثير على العصب المبهم)،

يُعطى في فترات الراحة من الأدوية الديجيتالية

القلويدات // 2) الإصطناع الحيوي// أنماط القلويدات //

أولاً): القلويدات المشتقة من حمض الليزين (أو الليسين) lysine

2) العقاقير ذات القلويدات البيبريدينية والأميدات amides pipéridiniques



piperidine

=

نواة البيبيريدين

A) قلويدات البيبيريدين Pipéridiniques:

خصائصها العلاجية قليلة،

القلويدات/ أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة البيبيريدين

١) اللوبيليا المنتفخة *Lobelia inflate* (التبغ الهندي *Indian tobacco*)//الفصيلة اللوبيلية Lobéliaceae(أو الجرسية Campanulaceae):

➢الجزء المستعمل: كامل أجزاء النبات،

➢المكونات الفعّالة: نسبة اللوبيلين lobéline (٥%)،

➢التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:

❖قلويد اللوبيلين: منبه لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية مشابهه للنيكوتين، لكن بتأثير أضعف

❖مضاد للتشنجات المصاحبة للربو والنزلات الصدرية

❖حُقن كلوريد اللوبيلين: استعملت لتبيه التنفس عند إنعاش حديثي الولادة (منبه للتنفس) لكنّه لم يعد مستعملا الآن بسبب تأثيراته الجانبية وهامشه العلاجي الضيق

❖مستحضرات وقف التدخين ومعالجة الافراط في تناول الامفيتامين

اللوبيليا المنتفخة (التبغ الهندي)
Lobelis inflate

القلويدات/ أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة البيبيريدين

٢) الرمان *Punica granatum*// الفصيلة الآسية Myrtaceae (الرمانية Punicaceae)

✓الجزء المستعمل: القشور وخاصةً قشور الجذر

✓المركبات الفعالة:

- قلويدات: البيللتيرين pelletierine (٦%) + نظيره isopelletierine + الميتيل بيللتيرين والبيلليتيرين الكاذب pseudopelletierine
- مواد عفصية ٢٨%

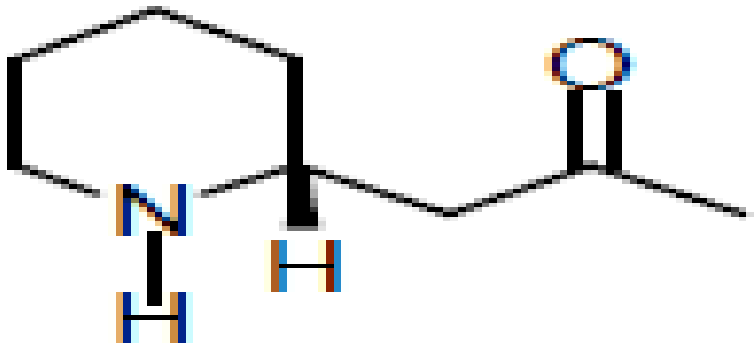
✓التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:

- البيللتيرين: طارد للديدان (خاصةً الدودة الوحيدة)
- قابض : لمعالجة الاسهال

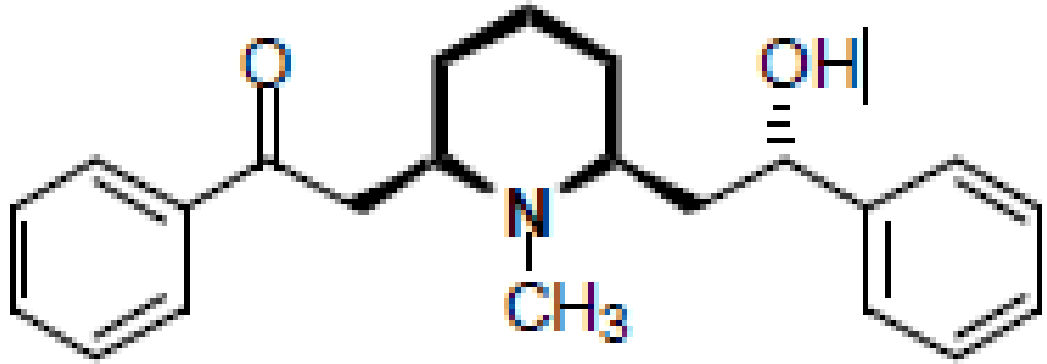
✓ملاحظة: عصير الرمان غني بالمركبات الفينولية:

- يُقلّل استهلاكه المنتظم الأخطار القلبية الوعائية
- يُحسّن من صيغة شحوم الدم عند المصابين بارتفاع الكوليسترول

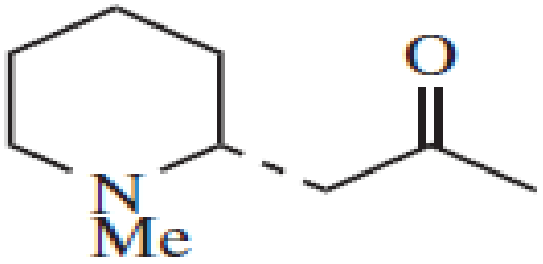
القلويدات/ أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة البيبيريدين



(–)-pelletiérine

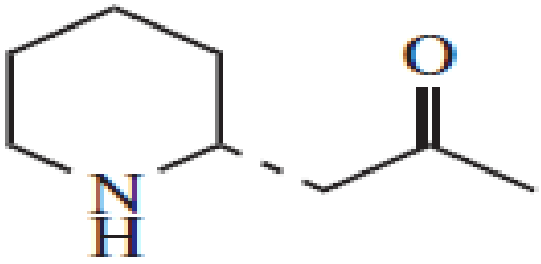


lobéline

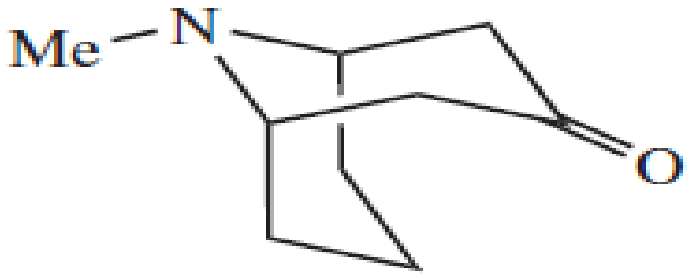


N-methylpelletierine

SAM



pelletierine

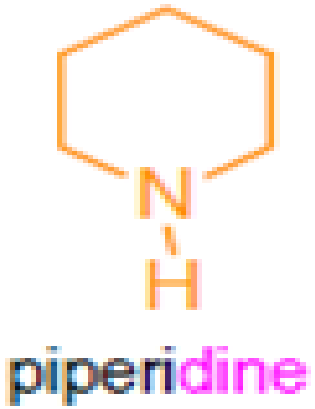


pseudopelletierine

القلويدات // 2) الإصطناع الحيوي// أنماط القلويدات //

أولاً): القلويدات المشتقة من حمض الليزين (أو الليسين) lysine

2) العقاقير ذات القلويدات البيبريدينية والأميدات amides pipéridiniques



=

نواة البيبيريدين

B) أميدات البيبيريدين Amides pipéridiniques:

القلويدات// أولاً): مشتقة من الليسين/ نواة البيبيريدين

١) الفلفل الأسود *Piper nigrum* // الفصيلة الفلفلية Piperaceae

➢ **الجزء المستعمل:** الثمار والبذور

➢ **المركبات الفعّالة:**

- زيت عطري (١-٥،٣%): مكوناته الأساسية تربينات مثل: بينين، ليمونين، فيلاندرين
- أميدات (٥-١٠%): تُعطي الطعم الحارق، مكونها الأساسي: البيبيرين Piperine

➢ **التأثير والاستعمال:**

- منشط معدي، فاتح شهية، توابل هامّة، حافظ للأطعمة (الأخضر والأبيض والأسود)
- يستعمل خارجيا: محمّر للجلد (منفّط)
- قلويد البيبيرين:
  - مثبط للجملة العصبية المركزية ومضاد للاختلاج
  - مضاد للجراثيم، مضاد التهاب، مضاد أكسدة

Piper nigrum الفلفل الأسود

piperine

القلويدات // 2) الإصطناع الحيوي// أنماط القلويدات //

2) العقاقير ذات القلويدات البيبريدينية والأميدات amides pipéridiniques

=

نواة البيبيريدين

C) القلويدات البيبيريدينيّة غير المشتقة من الحمض الآميني الليزين:

القلويدات البيبيريدينة // غير المشتقة من الليسين

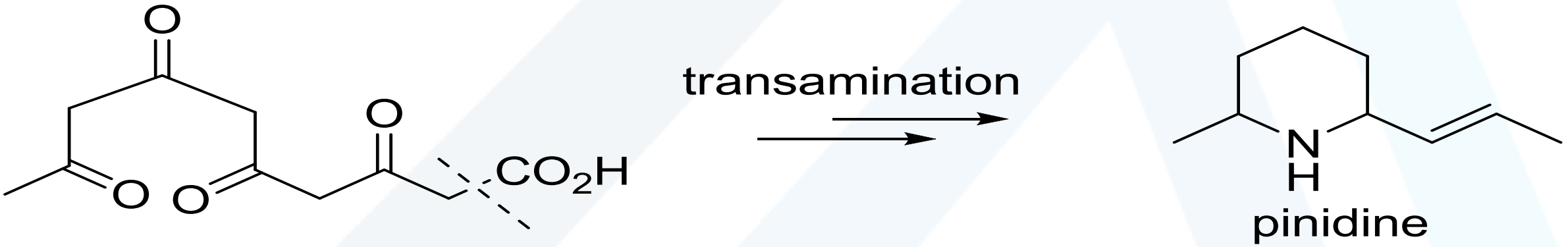
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

➢تحتوي بنيتها على:

حلقة بيبيريدين + سلسلة أليفاتية جانبية قصيرة أو طويلة = بينيدين

➢الاصناع الحيوي للبينيدين:

تُصنّع حيوياً من البولى أسيتات التي ينضم إليها ذرة آزوت



القلويدات البيبيريدينة // غير المشتقة من الليسين

❑ الشوكران *Conium maculatum*

الفصيلة المظليّة أو الخيميّة Apiaceae (Ombelliferae)

سام ثنائي الحول: ساقه طويلة ملساء ومنقطة بالأرجواني

(سبب موت سقراط)

✓الجزء المستعمل: الثمار

✓المركبات الفعّالة:

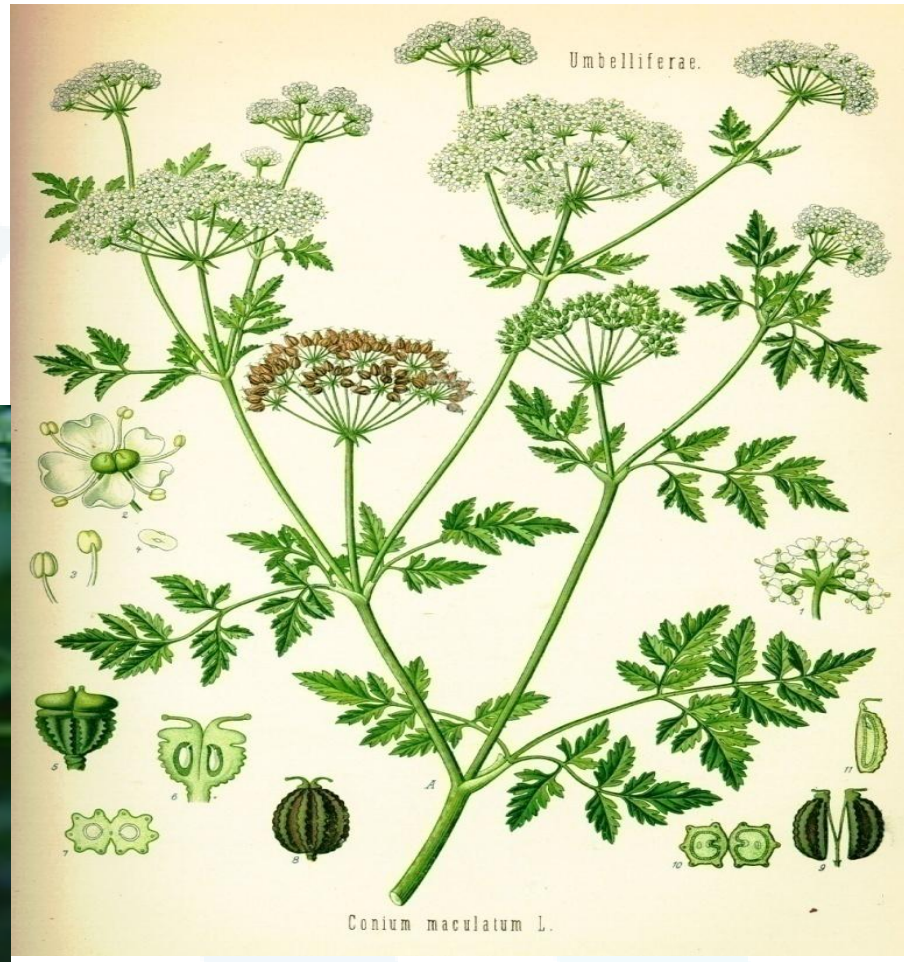
- الكونئين coniine + الكونهيدرين conhydrine + مشتقاتهما

○الثمار الناضجة: تحتوي حتى ١،٥ % قلويدات

○في الأعضاء النباتية الأخرى:

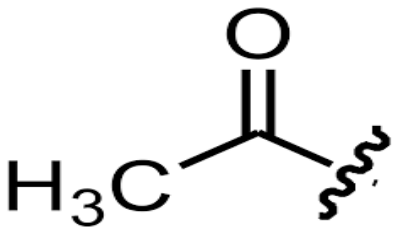
المركب الرئيسي هوالكونسئين γ-coniceine ، خاصةً بالنبات الفتي (هذا المركب <<< سمية من الكونين بـ ٦-٨ مرات)

نبات الشوكران *Conium maculatum*

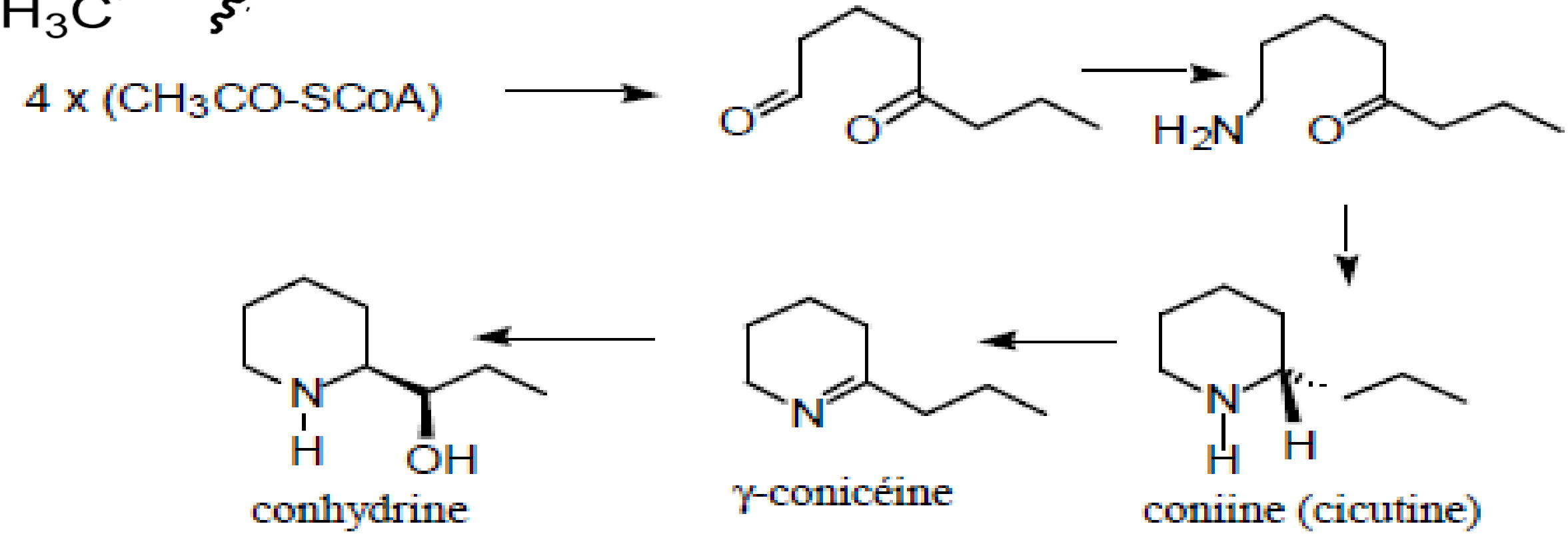


القلويدات البيبيريدينة // غير المشتقة من الليسين

Acétyle GROUPE



❑ الشوكران *Conium maculatum*



القلويدات البيبيريدينة // غير المشتقة من الليسين

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

❑الشوكران *Conium maculatum*

✓الكونين:

يمنع النقل العصبي في مستوى العقد والوصل العضلي العصبي ← مما يُسبّب شلل تدريجي يصل لعضلات التنفس مؤديا للموت

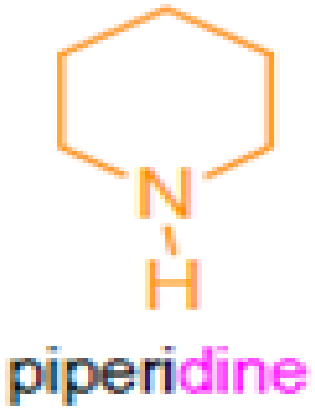
✓الثمار الجافة: استعملت في السابق كمسكن للألم وكمهدئ، ليس لها استعمالات طبية الآن

✓استعمل من قبل الإغريق لقتل المحكومين بالإعدام

القلويدات // 2) الإصطناع الحيوي// أنماط القلويدات //

أولاً): القلويدات المشتقة من حمض الليزين (أو الليسين) lysine

2) العقاقير ذات القلويدات البيبريدينية والأميدات amides pipéridiniques



=

نواة البيبيريدين

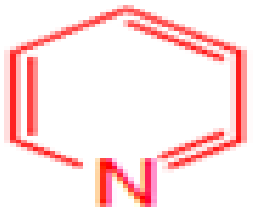
D) قلويدات مشتقة من حمض النيكوتينيك ac. nicotinique:

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

قلويدات مشتقة من نواة البيريدين Pyridine :

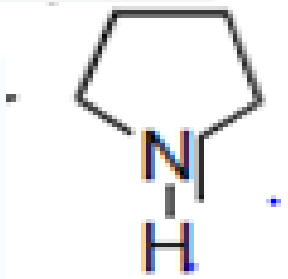
+ بيرّوليدين Pyrrolidine + ببيريدين Piperidine

(نوى مشتقة من حمض الليزين)



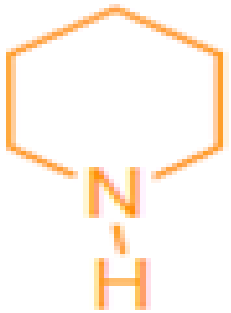
pyridine

:



pyrrolidine

:



piperidine

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

❑التبغ *Nicotiana tabacum*: الفصيلة الباذنجانية Solanaceae

➢الجزء المستعمل: الأوراق

➢المركبات الفعّالة: قلويدات (٠،٦ – ٩ %)

- النيكوتين: زيت طيار، ٩٣ % من القلويدات الاجمالية
- قلويدات أخرى ذات بنى قريبة مثل:
- أناتابين ٤ % < + نورنيكوتين ٣ % < + أنابازين ٠،٥ %
- تتواجد هذه القلويدات بشكل: أملاح لحمض الماليك وحمض السيتريك

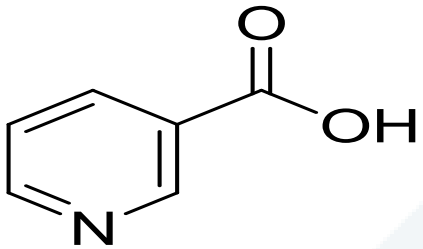
Nicotiana tabacum

Solanaceae

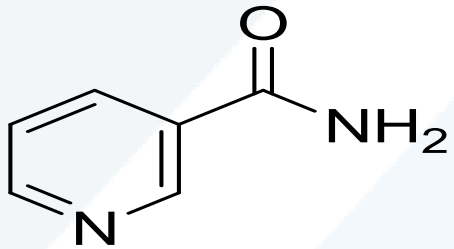
القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

➢قلويدات التبغ // البنية :

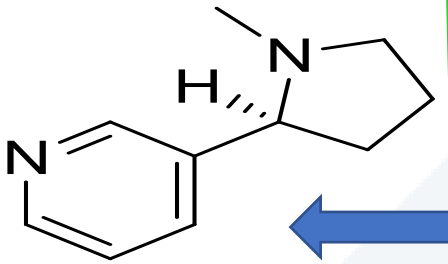
- النيكوتين = حلقة بيريدين + حلقة بيرّوليدين
- الأنابازين = حلقة بيريدين + حلقة بيبيريدين



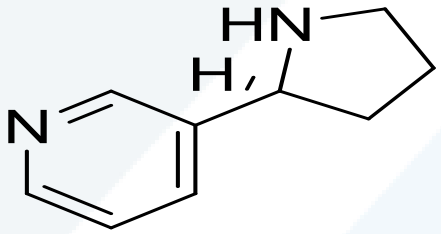
nicotinic acid
niacin/ vitamin B3



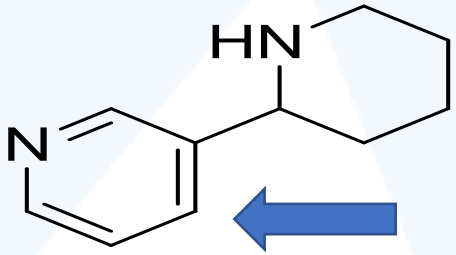
nicotinamide



nicotine



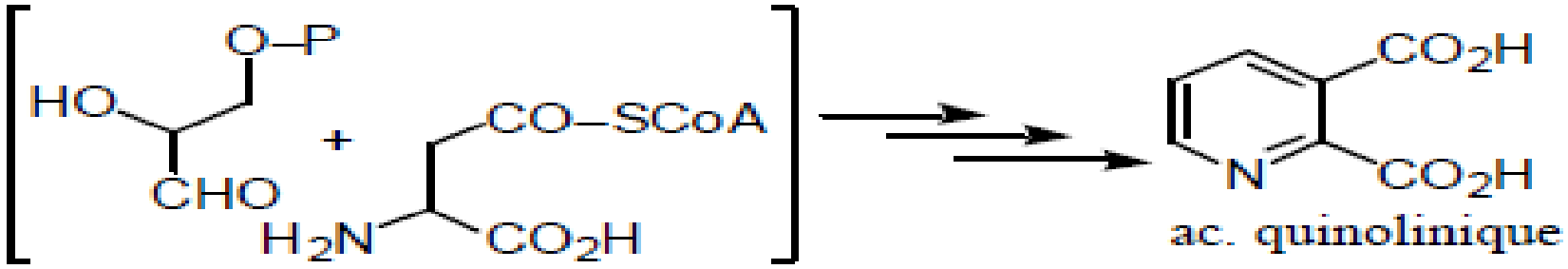
nornicotine



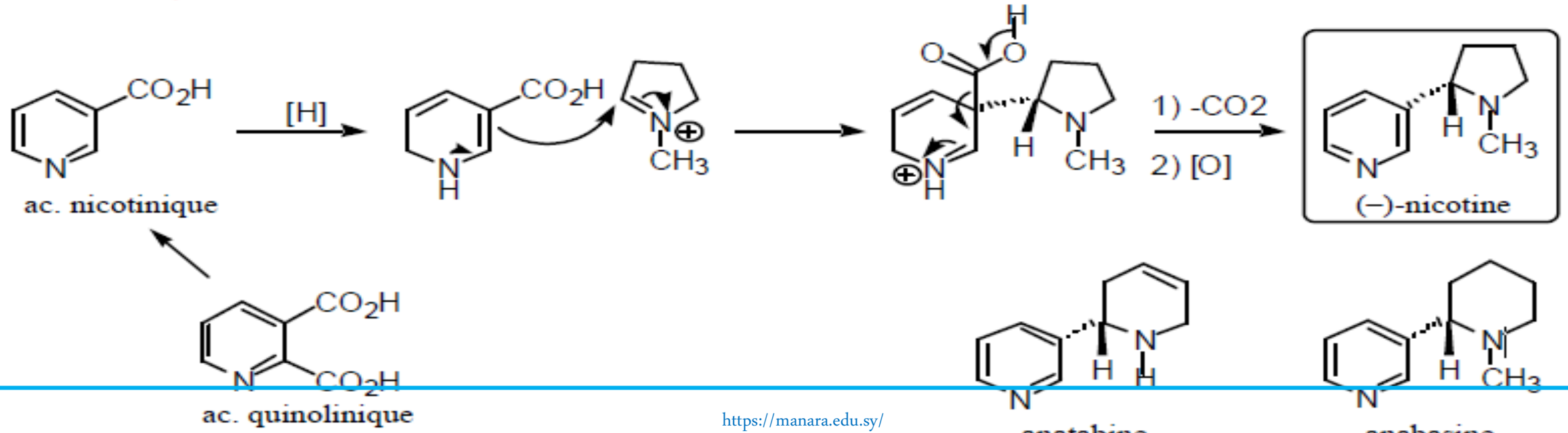
anabasine

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

➢قلويدات التبغ// التصنيع الحيوي:



Glycéraldéhyde + aspartate



القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

➢ التأثير والإستعمال الدوائي:

١) النيكوتين: منبه للتنفس بجرعات قليلة، بالعكس يُثبّطه بجرعات كبيرة

٢) يُقلّل من الشهية، ولكنّه يُسبب الإدمان

٣) يحوي التبغ المعد للتدخين: > ٤٠٠٠ مركب، بينها > ٦٠ مركب معروف تأثيرها المسرطن تتشكل نتيجة عملية الاحتراق غير الكامل

٤) يُسبّب التدخين: التصلب العصيدي + التهاب القصبات الحاد + النفاخ الرئوي

٥) يُحسّن التدخين الذاكرة: بتحريض نقل الإشارات العصبية، لذلك يقلّ حدوث مرض الزهايمر عند المدخنين

٦) يظل التدخين أول سبب للوفيات في المجتمعات المتحضرة

٧) يُستعمل النيكوتين للمساعده على وقف التدخين: (علكة، بخاخات انفية، لصاقات)

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

➢التأثير والإستعمال الدوائى:

يُستعمل النيكوتين مبيد:

للحشرات Insecticides

+ للفطريات Fongicides

- استعمل مسحوق أوراق التبغ لفترة طويلة كقاتل للحشرات،

- القلويد الحر أشد سمية > الشكل الملحي

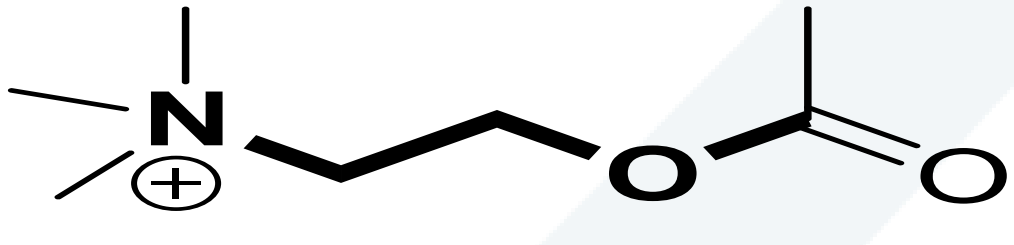
- قلويدات التبغ الأخرى: قاتلة للحشرات والفطريات

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

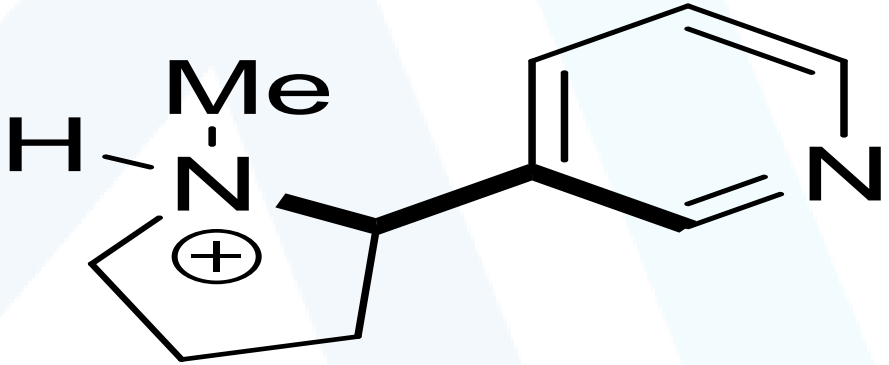
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

السميّة:

- سميّة النيكوتين الشديدة على الإنسان:
تعود لتأثيره على الجهاز العصبي
- ممّا يُؤثّر على مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية
- ويعود هذا التأثير إلى التشابه البنيوي بين بنية الأستيل كولين والنيكوتين،



acetylcholine



nicotine

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

❑شجرة جوز الفوفل *Areca catechu*// الفصيلة الفوفلية Arecaceae أو النخيلية (Palmaceae):

➢الجزء المستعمل: البذور، الأوراق

➢المركبات الفعّالة: قلويدات

- الأركولين: القلويد الأساسي، تأثيره منبه (حتى ٠،٢ %)،

✓قلويدات أخرى (٠،٤٥ %):

- تتركب من جزيئات قريبة البنية،
- تحتوي نواة بيريدينة (مهدرجة) مثل :
  - ○الأريكايدين Arecaidine
  - ○+ الجوفاسين Guvacine
  - ○+ الجوفاكولين Guvacoline
  - ○الفينيتيلامينات: أهمّها المسكالين mescaline

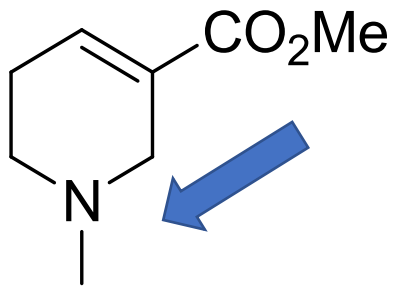
جوز الفوفل (أريكا / كوثل)
Areca Catechu

peper betle

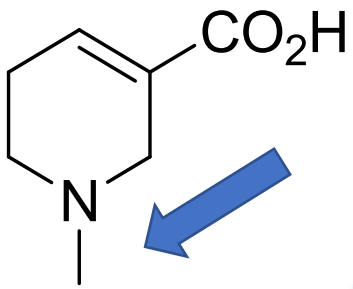
Areca nut and betel leaf consumption in the world

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

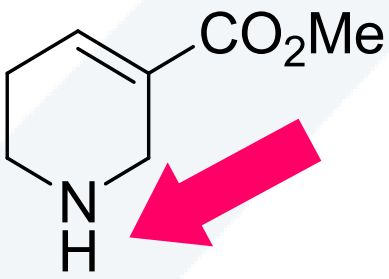
✓قلويدات / جوز الفوفل (اريكا / كوثل) *Areca cateuchu*



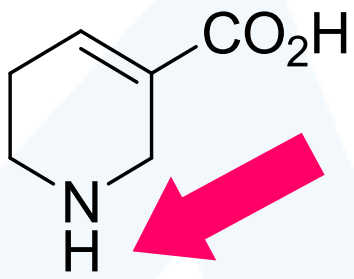
Arecoline



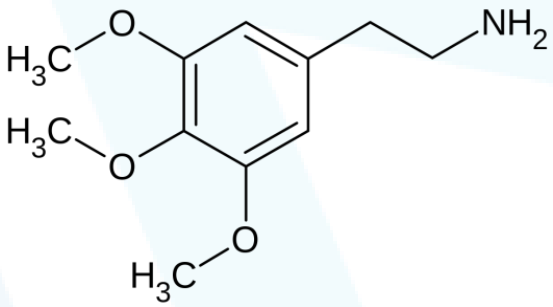
arecaidine



guvacoline



guvacine



mescaline

القلويدات البيبيريدينة // المشتقة من حمض النيكوتينيك

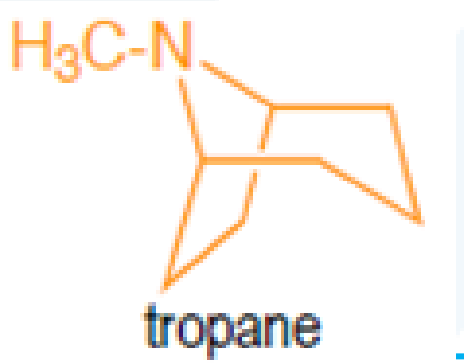
➢ التأثير والإستعمال الدوائي:

- تُمزج البذور مع بعض النباتات المنكهة
  - قد يتم لفّها بأوراق نبات التنبول (اليقطين الهندي) *Piper betle* // الفلفليّة Piperaceae
  - تُمضغ للحصول على التأثير المنبه والإحساس بالنشوة،
  - يتلون لعاب المتعاطين بالأحمر والأسنان بلون برتقالي
- تأثير الأركولين:
  - منبه لمستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية
  - طارد للديدان: مُخبّل لعضلات الديدان، يزيد الحركة الحولية (ما يُفسّر آلية قذف الديدان خارجاً)، خاصّةً بالطب البيطري
- الفينيتيلامينات (تركيبها مشابه للنواقل العصبية دوبامين وسيروتونين):
  - أهمّها المسكالين: تأثيرها مخدّر ومهلوس
- يُعالج مشاكل الأمعاء والجهاز الهضمي

ثانياً): القلويدات المشتقة من حمض الأورنيثين ornithine

=

القلويدات ذات نواة التروبان noyau du tropane



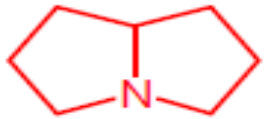
القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

i) البنية Structure // نواة التروبان =

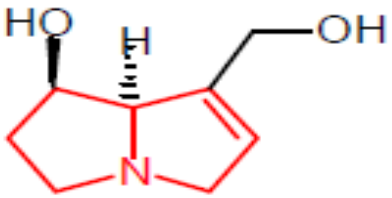
التحام نواة N-ميتيل بيبيريدين N-methylpiperidine

+ N-ميتيل بيرّوليدين N-methylpyrrolidine ←

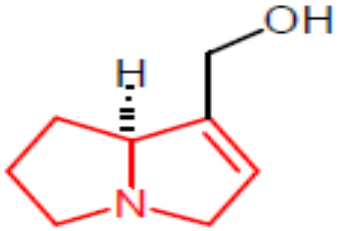
تشكل نواة : aza-8-bicyclo [3,2,1] octan



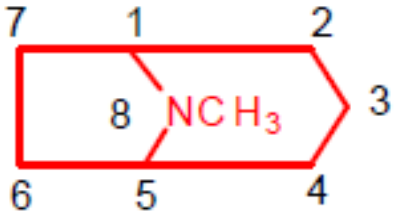
pyrrolizidine



rétronécine

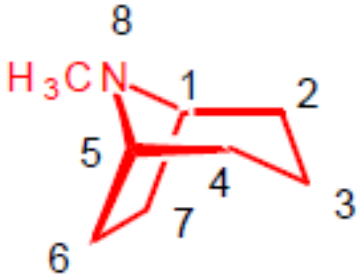


supinidine



formule "plane"

noyau tropane
(aza-8 bicyclo [3,2,1] octane



formule "dans l'espace"

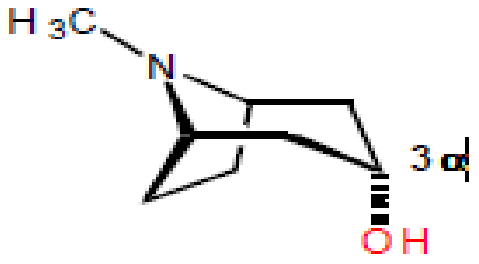
القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

جامعة المنارة

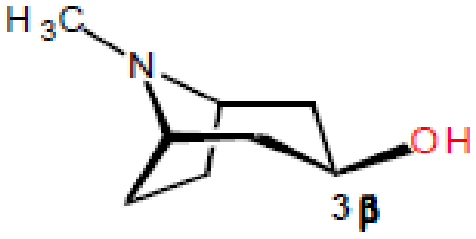
i) البنية Structure // نواة التروبان

✓يحمل الكربون الثالث وظيفة غولية أوكحولية fonction alcool:

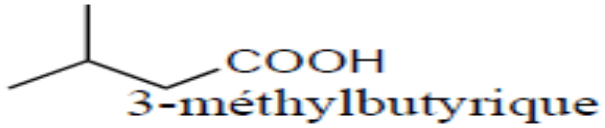
tropanol



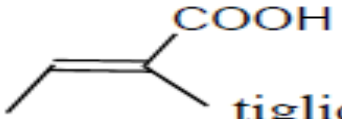
pseudo tropanol



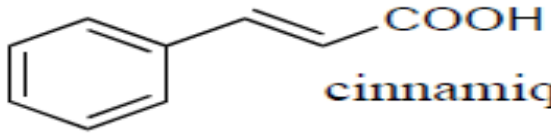
✓يتمّ أسترة estérifié الوظيفة الغولية بواسطة حموض مختلفة:



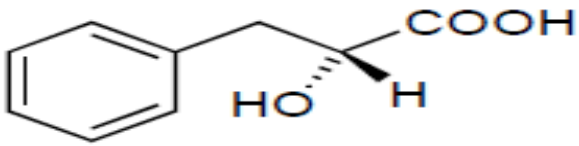
3-méthylbutyrique



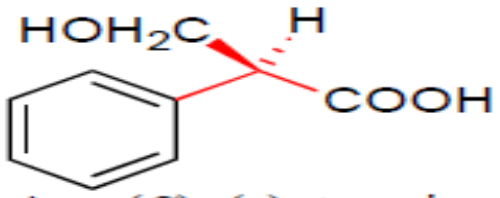
tiglique



cinnamique



(*R*)-α-hydroxy-β-phénylpropionique

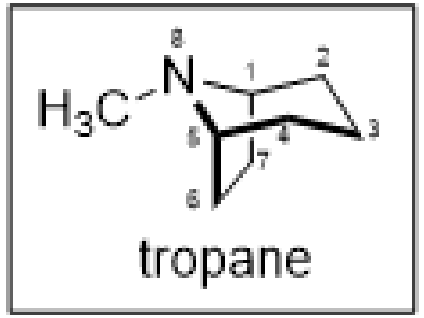


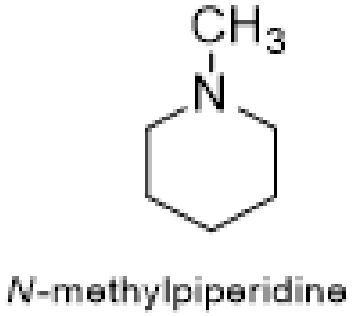
Ac. (*S*)-(-)-tropique

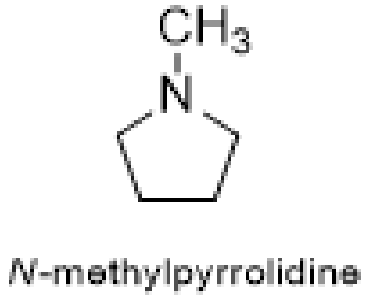
القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

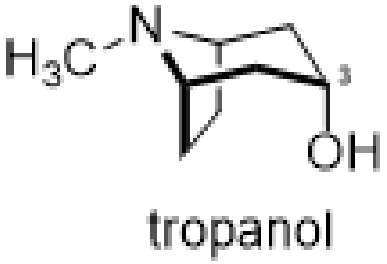
جامعة المنارة

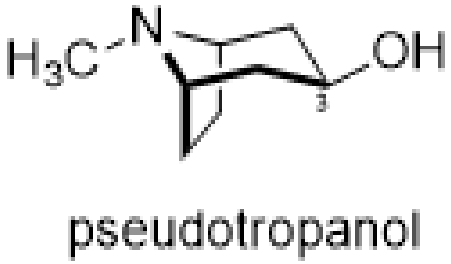
i) البنية Structure // نواة التروبان

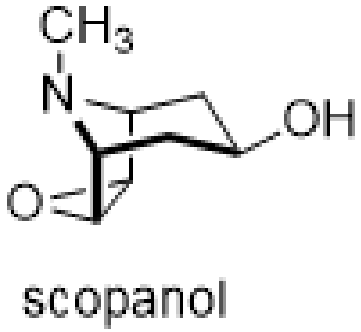


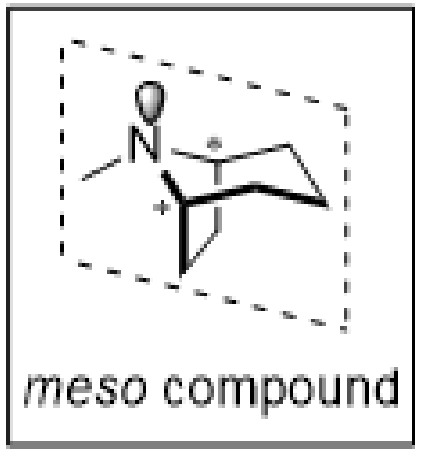


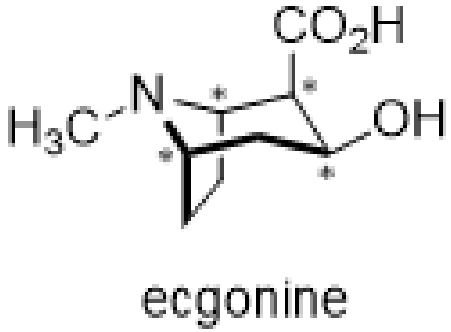












القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

✓في الطبيعة :

توجد على شكل أسترات لأغوال تروبانية ولحموض ذوات بنية متنوعة

✓غالبا غير ثابتة:

← الحذر عند استخلاص النباتات، وعند التجفيف

✓التوزع النباتي :

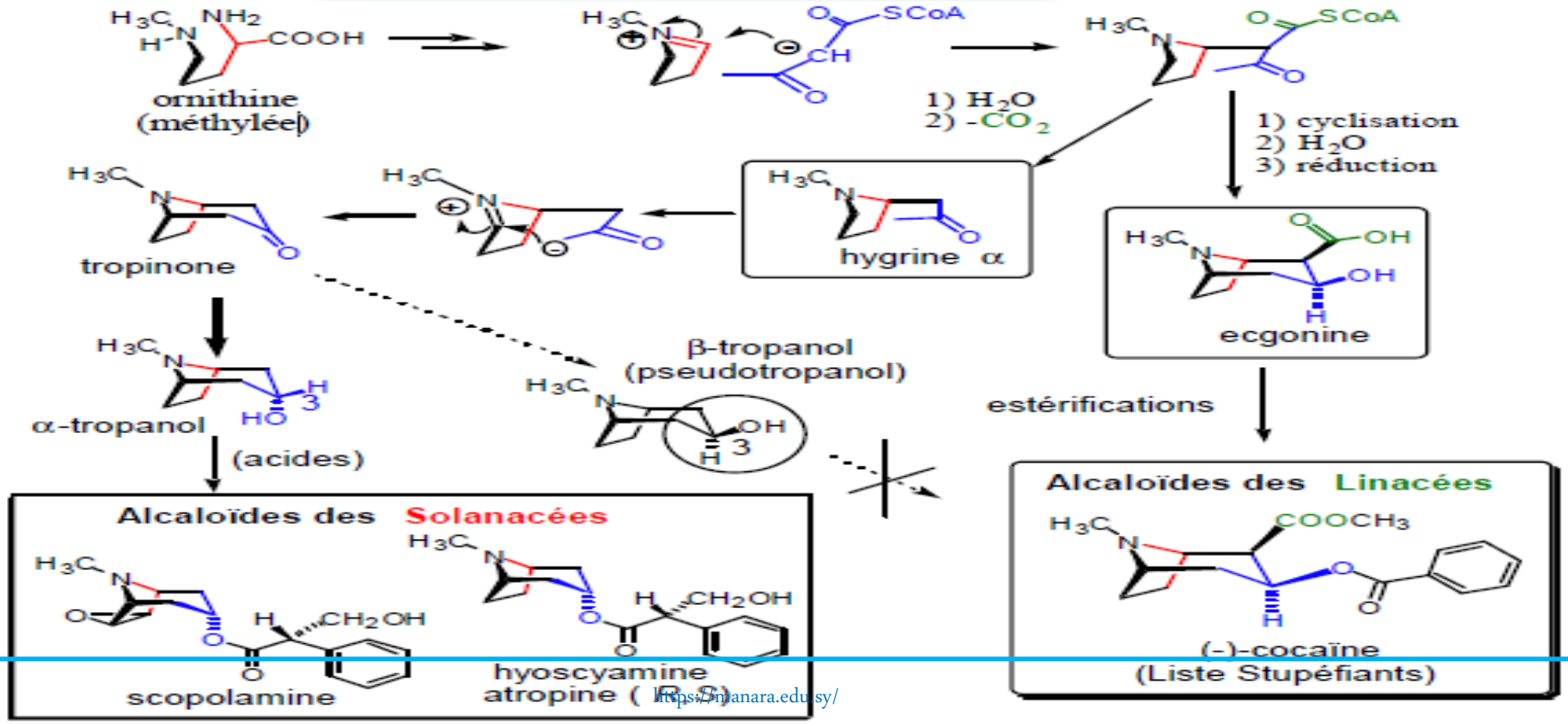
نسبيا، توزع محدود :

- الباذنجانية Solanaceae
- البروطيات Proteaceae
- حمراوات الخشب (الكوكيات) Erythroxylaceae تتبع قديماً للكتانية Linaceae
- محموديات Convolvulaceae

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين //التصنيع حيوي لنواة التروبان

✓عند نباتات الفصيلة البانجانية والكتانية:

خليط mixte من (acétates + ornithine)=

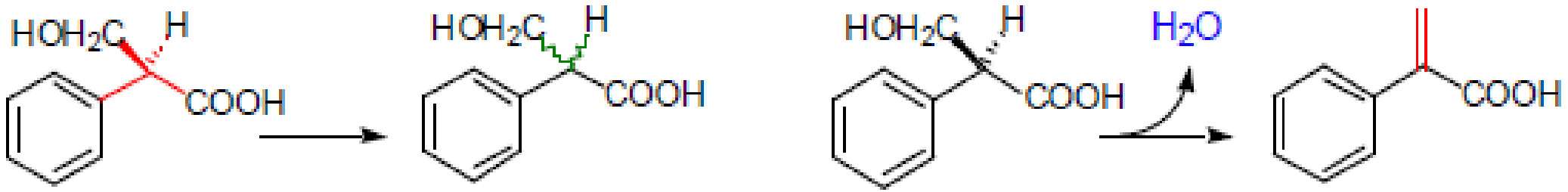


القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين // نواة التروبان

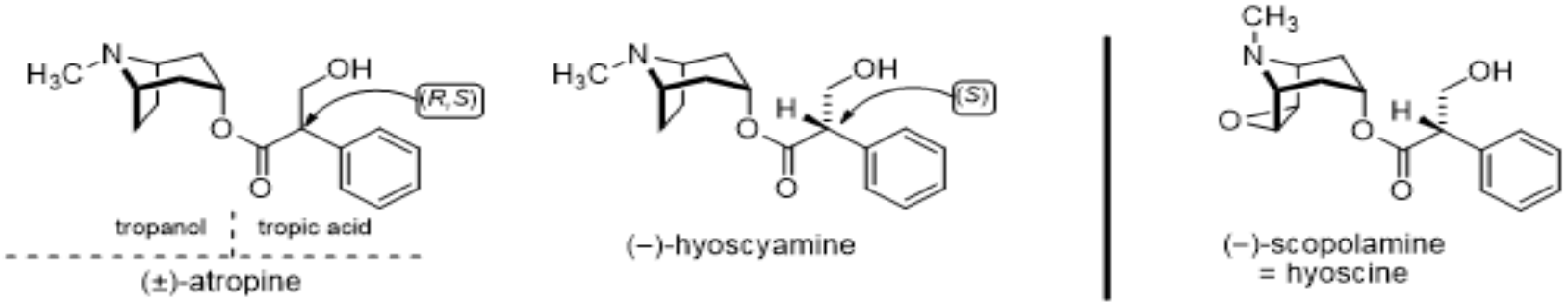
iii) الخصائص الفيزيا-كيميائية // البنية :

➢استرات لغول تروباني مع حمض التروبي:

- بالترازم يُعطي حمض التروبي racémisation → acide d,l-tropique
- بنزع الماء يُعطي حمض الأتروبي déshydratation → acide atropique



Ac. (*S*)-(-)-tropique — Ac. (*d,l*)-tropique — Ac. (*S*)-(-)-tropique — Ac. atropique



(±)-atropine — (−)-hyoscyamine — (−)-scopolamine = hyoscine

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

iii) الخصائص الفيزيا-كيميائية //

الثباتية: قليلة

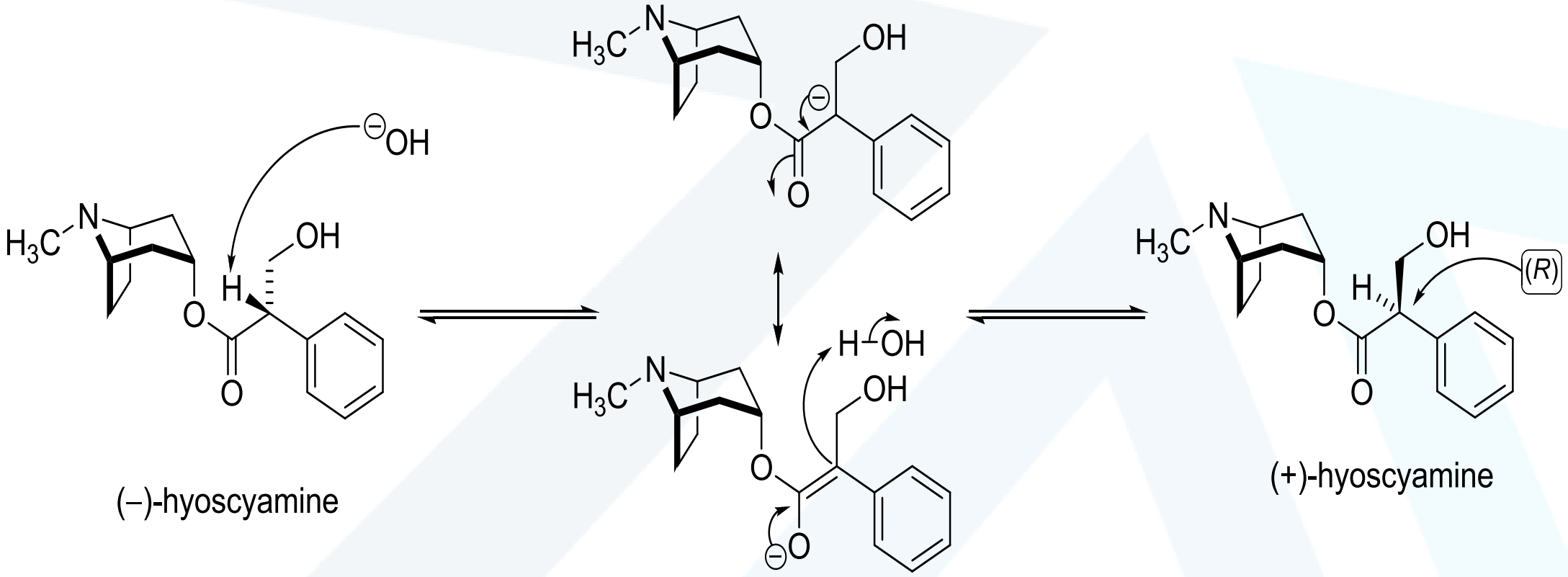
✓حلمهة في وسط حمضي أو قلوي: تُعطي غول تروباني + حمض تروباني

✓يتصف الهيوسيامين اليساري أو الميسر -hyoscyamine (-):

- بعدم الثبات، يترازم معطياً أتروبين بحالات:
  - ظروف سيئة للحفظ والاستخلاص،
  - الوسط القلوي،
  - الحرارة،
  - الآلية :

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

○ الآلية :



القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

iv) تفاعلات الكشف / الذاتية :

✓الكواشف العامة :

- دراجندروف : لون برتقالي
- كاشف ماير : راسب أبيض كريمي
- كاشف واغنر : راسب أحمر
- حمض العفص : راسب أصفر
- كلور الزئبق : راسب أبيض

✓التفاعلات الخاصة بالأتروبين:

- تفاعل فيتالي مورين :

محلول الاتروبين بالكلوروفورم أو الكحول + حمض الآزوت الكثيف + محلول البوتاس الغولي ١٠ % فنحصل على: لون بنفسجي

- تفاعل مع بارا دي ميتيل أمينو بنز ألدهيد :

محلول القلويد في الكلوروفورم + الكاشف، يُسخّن، فنحصل على: لون كرزي

- تفاعل جيراد :

القلويد + محلول لكلور الزئبق في الإيتانول ٥٠ % ←: - مع الأتروبين : أحمر

– مع الهيوسيامين : لون أحمر – مع الهيوسين: لون أبيض

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

v) الخصائص الدوائية Propriétés Pharmacologiques:

✓شالّة أو حالّة للودي Parasympatholytiques،

✓مخدّرة موضعية Anesthésique local،

✓تُستخدم غالباً كترياق لبعض الغازات السامة للأعصاب Gaz neurotoxiques في المعارك

vi) المصادر :

A) الفصيلة الباذنجانية Solanaceae (في أغلبها نباتات دستورية)

- ذات أهمية تاريخية في الصيدلة
- الناحية السمية :

هذه النباتات تعتبر سامة، بجرعات عالية كل أجزاء النبات سامة

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

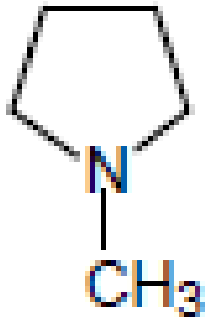
جامعة المنارة

➢اللفاح *Atropa belladonna*:فصيلة باذنجانية

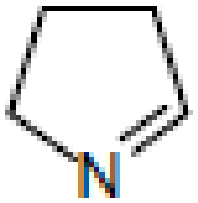
✓الجزء المستعمل: الأوراق

✓المركبات الفعّالة:

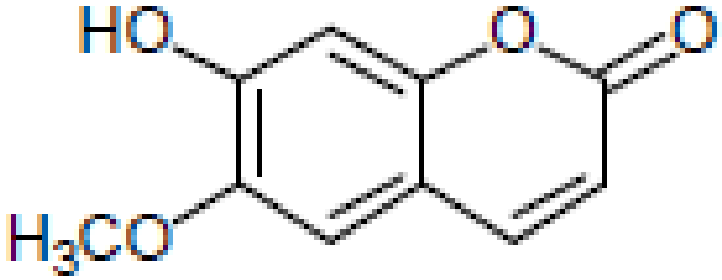
- آمينات طيارة:



N-méthyl pyrrolidine



pyrroline



scopolétol

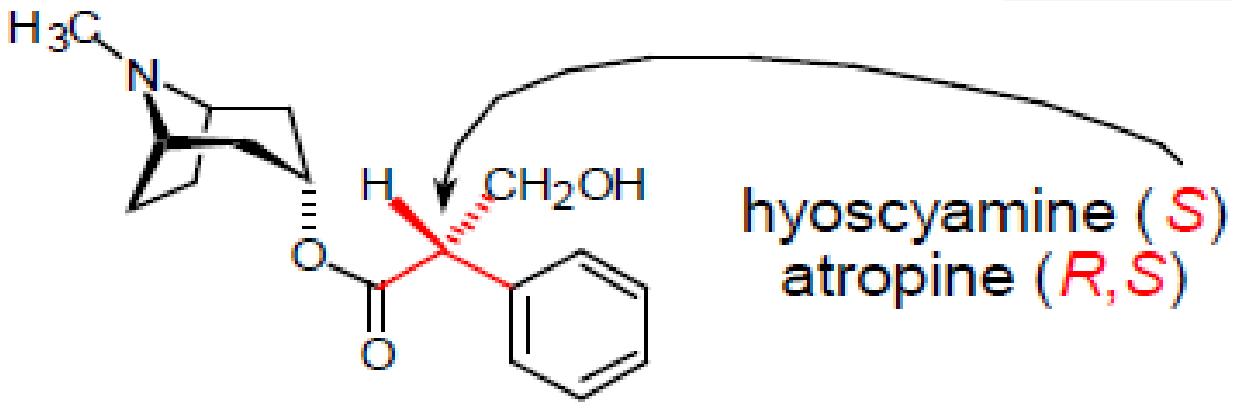
القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

١) اللفاح *Atropa belladonna*// فصيلة باذنجانية

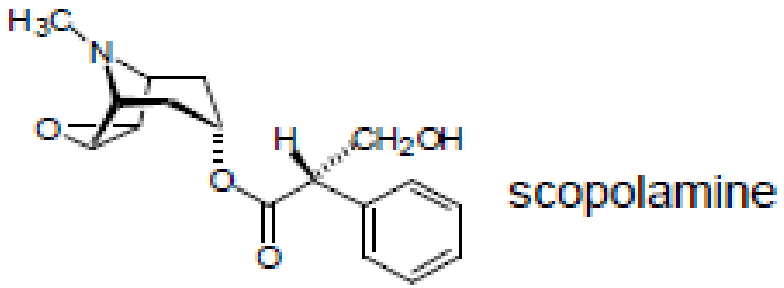
✓المركبات الفعّالة:

✓محتوى كلي للقلويدات : ٠،٣ - ٠،٦%:

الهيوسيامين أكثر > ٩٠ % + السكوبولامين أقل > ٢ %



90% (atropine n'est pas naturelle)



10% (= hyoscine)

اللفاح (ست الحسن)

Atropa belladonna

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

٢) الداتورا (البرش) *Datura stramonium*: الباذنجانية

✓الجزء المستعمل: الأوراق

✓المركبات الفعّالة:

✓محتوى كلّي للقلويدات: ٠,٢-٠,٤٥ %

هيوسيامين / سكوبولامين ١/٢

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

جامعة المنارة

٣) البنج *Hyoscyamus niger* ، *H. muticus* (المصري) :

✓الجزء المستعمل: الأوراق والقمم الزهرية الجافة

✓المركبات الفعّالة:

✓محتوى كلّي للقلويدات: ٠,٠١٥ - ٠,٠٤٥ %

الهيوسيامين: المركب الرئيسي >> نسبة السكوبولامين حتى ٢٥%

H. muticus (المصري)

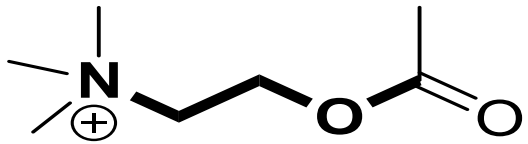
القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

➢التأثير الفيزيولوجي والأستعمال الدوائي:

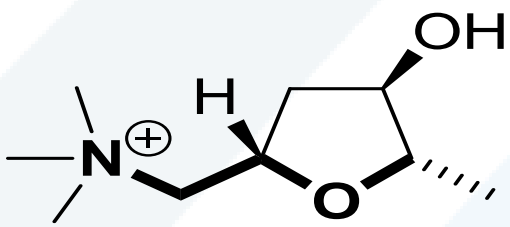
✓خصائص حالّة أو شالّة لنظير الودي

✓hyoscyamine > atropine > scopolamine

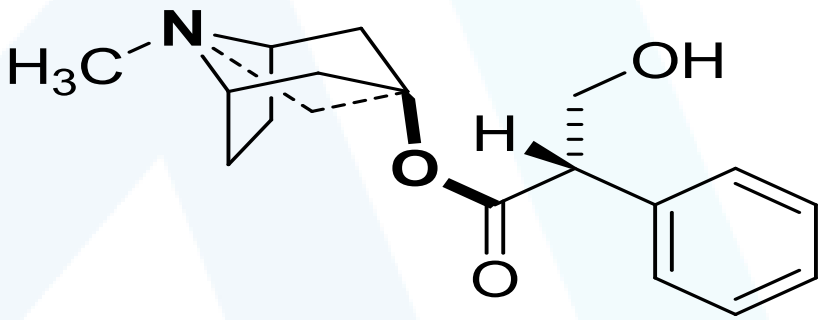
✓حاصر تنافسي للمستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية



acetylcholine



muscarine
(*Amanita muscaria*)



(–)-hyoscyamine

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

➢التأثير الفيزيولوجي والأستعمال الدوائي:

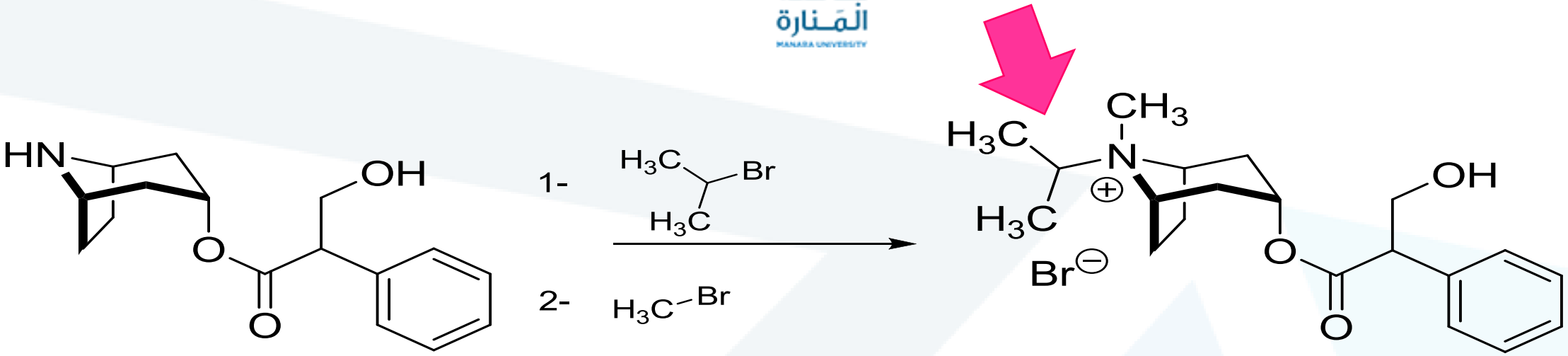
✓الأتروبين :

- التخدير / الإنعاش
- طب العيون / موسع للحدقة (لفحص قعر العين)
- علاج الإفرازات الزائدة للعاب
- معالجة الأعراض الجانبية لداء باركينسون
- مضاد تشنج (مغص - نوبات الحصاة الكلوية - القرحة العفجية)
- يستعمل النور أتروبين كمادة أولية في:

الاصطناع النصفي لبروم الإيبراتروبيوم

المستعمل كموسع قصبي، مضاد احتقان أنفي

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان



nor-atropine

bromure d'ipratropium

✓السكوبولامين :

- مضاد للتشنج (آلام بطنية مجهولة)
- في حالات التعرق و إفراز اللعاب الزائدين
- في حالات التعب العام

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

B) الفصيلة Linaceae(حمراوات الخشب Erythroxylonaceae)

١) نبات الكوكا *Erythroxylum spp.* :

يتضمّن نوعين مهمين :

I) *E. coca* : أطراف بيضوية عريضة ، خضراء داكنة،

II) *E. Novogranatense*: أطراف ضيقة جدًا ، خضراء شاحبة

✓الجزء المستعمل :

الأوراق المجففة، تتميز بوجود خطين موازيين للعصب المركزي

✓المنشأ: أمريكا الجنوبية، استعملها السكان الأصليين الذين يمضغون الأوراق بعد مزجها بالكلس لمساعدتهم على تحمل الجوع والعطش،

والسبب: كون أوراق الكوكا تأثيرها مخدر موضعي تثبط الخلايا القاعدية في المعدة وتمنع إفراز حمض كلور الماء

✓يُستخدم فقط ١ - ٢% من النبات للصناعة الدوائية + بقية الكمية تستخدم بطرق غير شرعية

Novo (upper surface)

Novo (lower surface)

Coca (upper surface)

Coca (lower surface)

Erythroxylum coca Lam.
Image processed by Thomas Schoepke
www.plant-pictures.de

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

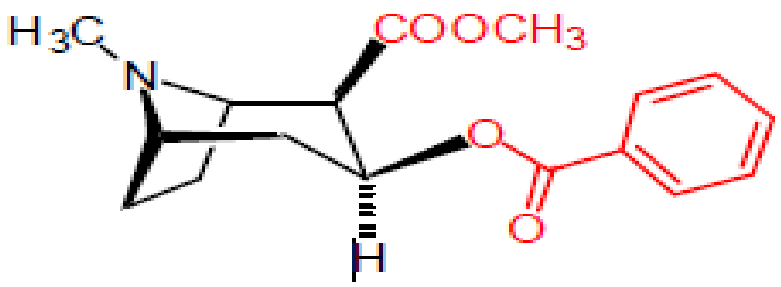
١) نبات الكوكا *Erythroxylum spp.* :

✓المركبات الفعّالة:

- أسس طيارة (هيغرين، كوسكوهيغرين) + قلويدات تنتج من الإيغونين (الكوكائين)
- محتوى كلّي للقلويدات ٢،٥ % ، يُشكّل منها:

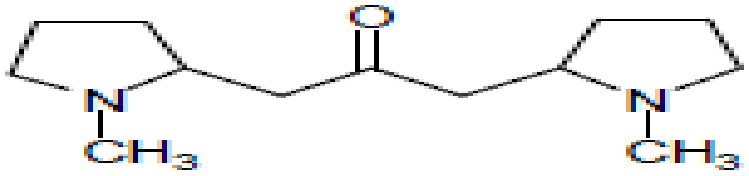
❖الكوكائين ٥٠ %، هو:

= أستر لحمض البنزوئيك مع تروبانول من نمط Ecgonine



(-)-cocaïne
liste des stupéfiants

hygrine



cuscohygrine

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

١) نبات الكوكا *Erythroxylum spp.*:

✓التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:

- بشكل كلورهيدرات :

يُعطى عن طريق الحقن الوريدي

- بشكل حر:

يكون طيار، لذا يستعمله متعاطي المخدرات عن طريق الشم ،
قابل للامتصاص بشكل كبير عن طريق الرئتين

القلويدات/ II.المشتقة من الأورنيثين /نواة التروبان

جامعة المنارة

١) نبات الكوكا *Erythroxylum spp.*:

✓التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:

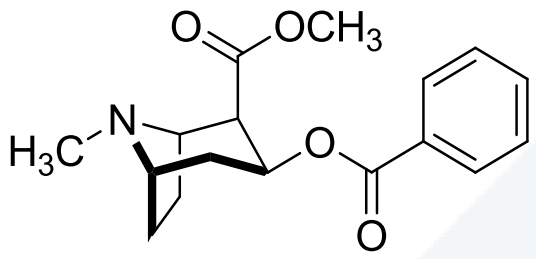
١. تثبيط إلتقاط السيروتونين والدوبامين والنورأدرينالين،

٢. تثبيط Monoamine oxidase (MAO) ←تأثيرات مركزية ومحيطية

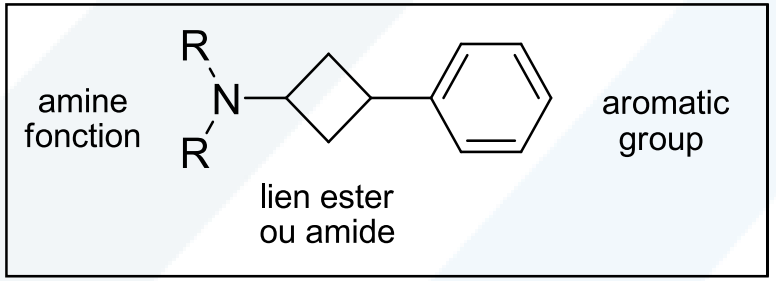
٣. تثبيط قنوات الصوديوم الغشائية ← تأثير مخدر موضعي

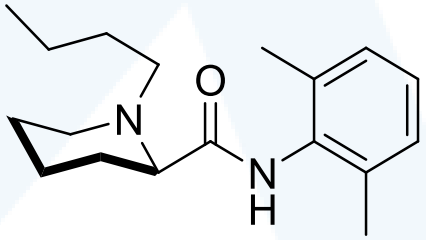
○ملاحظة : أعطت بنية الكوكائين نموذجا بنيويا

وأوحت للكيميائيين باصطناع مواد مخدرة هامة مثل الليدوكائين

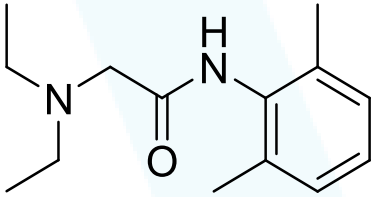


cocaïne





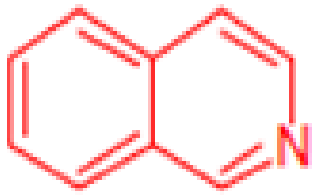
bupivacaïne
local anesthesic, injection



lidocaïne
injection, local

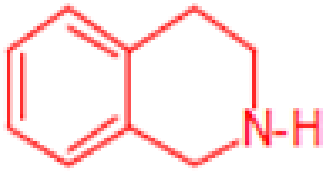
ثالثاً): القلويدات المشتقة من حمض الفينيل آلانين phenylalanine

=



isoquinoléine

١) القلويدات ذات نواة إيزوكينوليك Isoquinoléique



tétrahydro isoquinoléine

+ ورباعي هيدروإيزو-كينولين Tétrahydroiso-quinoléique

القلويدات// III.المشتقة من حمض الفينيل آلانين /
نواة إيزوكينولين + ورباعي إيزوكينولين

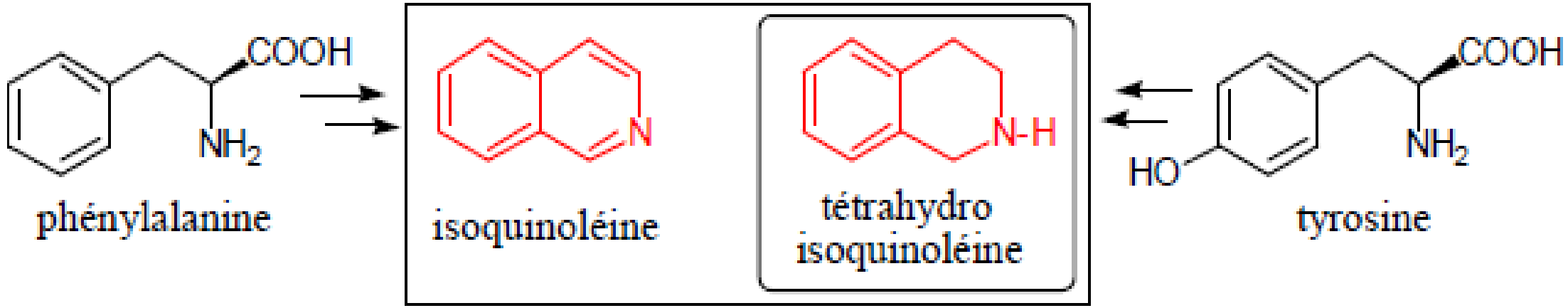
i) البنية العامة:

➢القلويدات المشتقة من الفينيل آلانين Phénylalanine

+ والتيروزين Tyrosine:

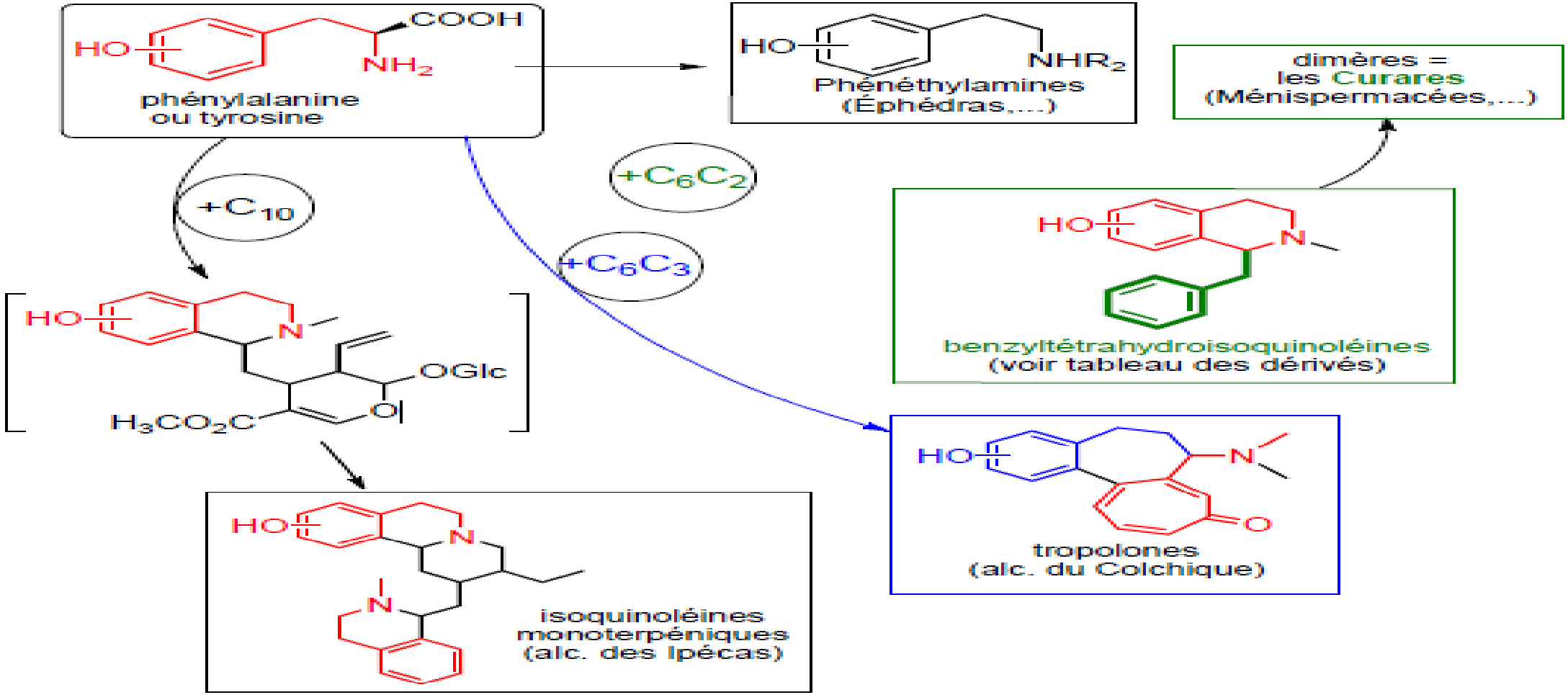
✓هي قلويدات أحادية الأمين،

✓لديها خصائص دوائية،

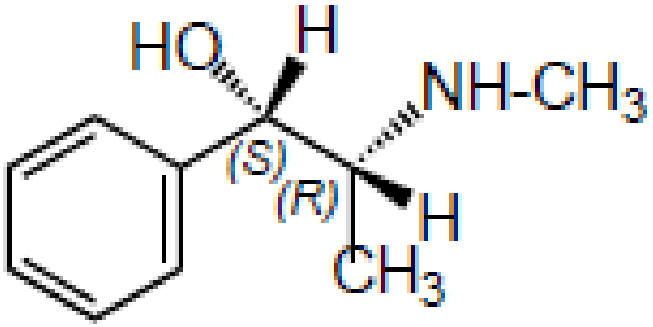


القلويدات// III.المشتقة من حمض الفينيل آلانين / نواة إيزوكينولين + ورباعي إيزوكينولين

ii) نمط النواة والتصنيف:

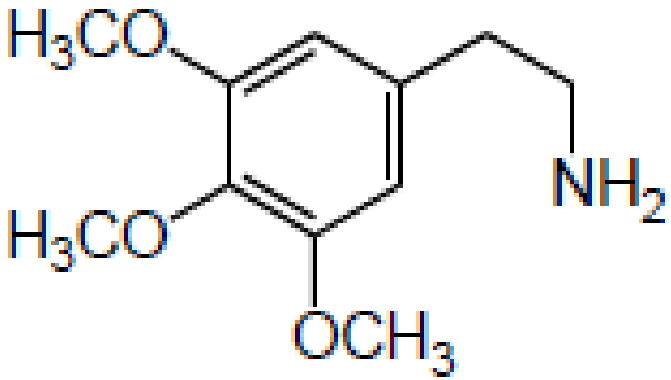


iii) أمثلة عن قلويدات الفينيل اتيل آمين Phényléthylamine:



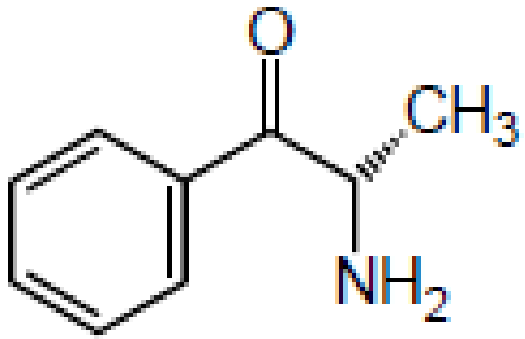
(-)-éphédrine
(*Ephedra sp.*)

Gnétacées



mescaline
(*Echinocactus williamsii*)
"mescal buttons"

Cactacées



cathinone
(*Catha edulis*)

Celestracées

iv) التصنيع الحيوي لـ

إيزو (أو رباعي هيدرو) – إيزوكينولئين iso (ou tétrahydro) -isoquinoléique:

✓انطلاقاً من الحموض الآمينية السلف بواسطة:

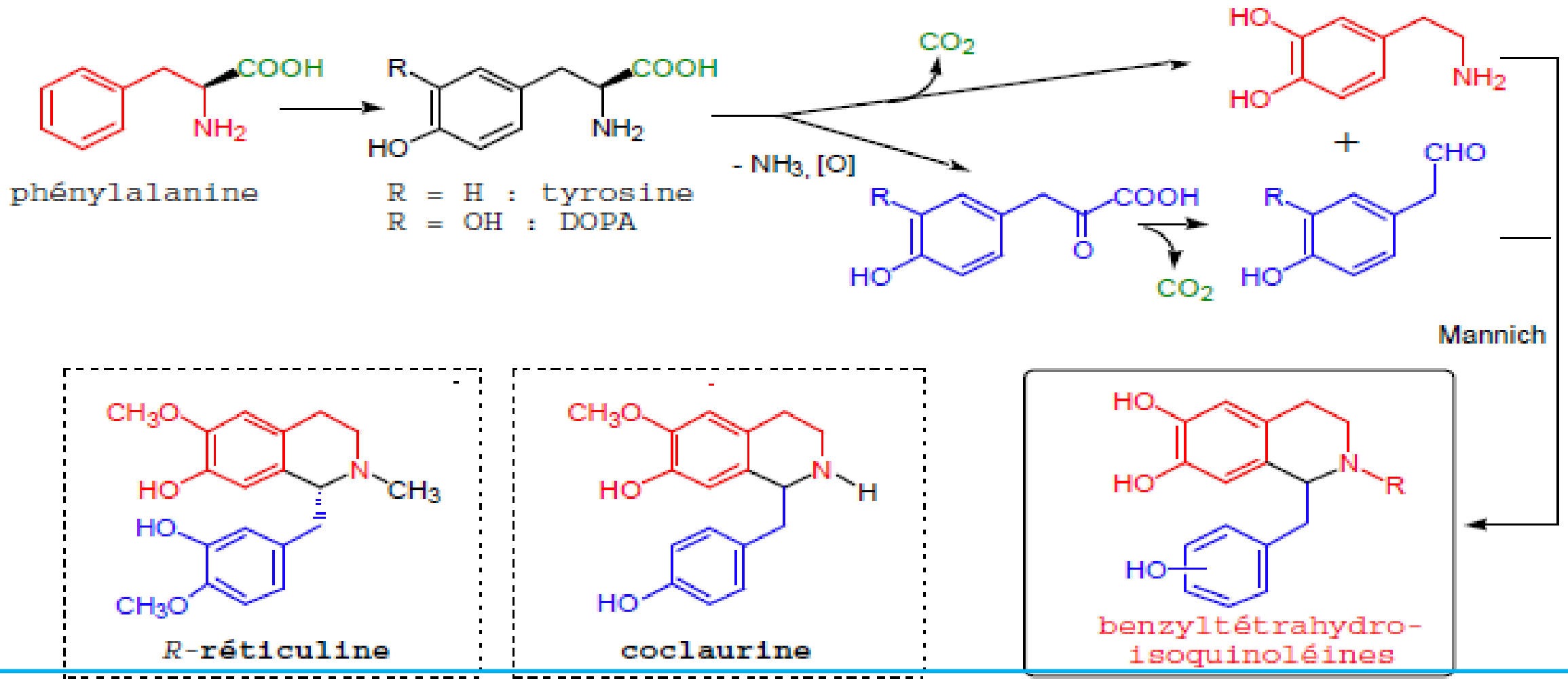
١. نزع الكربوكسيل يُعطي: الدوبامين

décarboxylation → dopamine

٢. نزع الآمين يُعطي: حمض دي هيدروكسي فينيل بيروفيك

Désamination → ac. dihydroxyphénylpyruvique

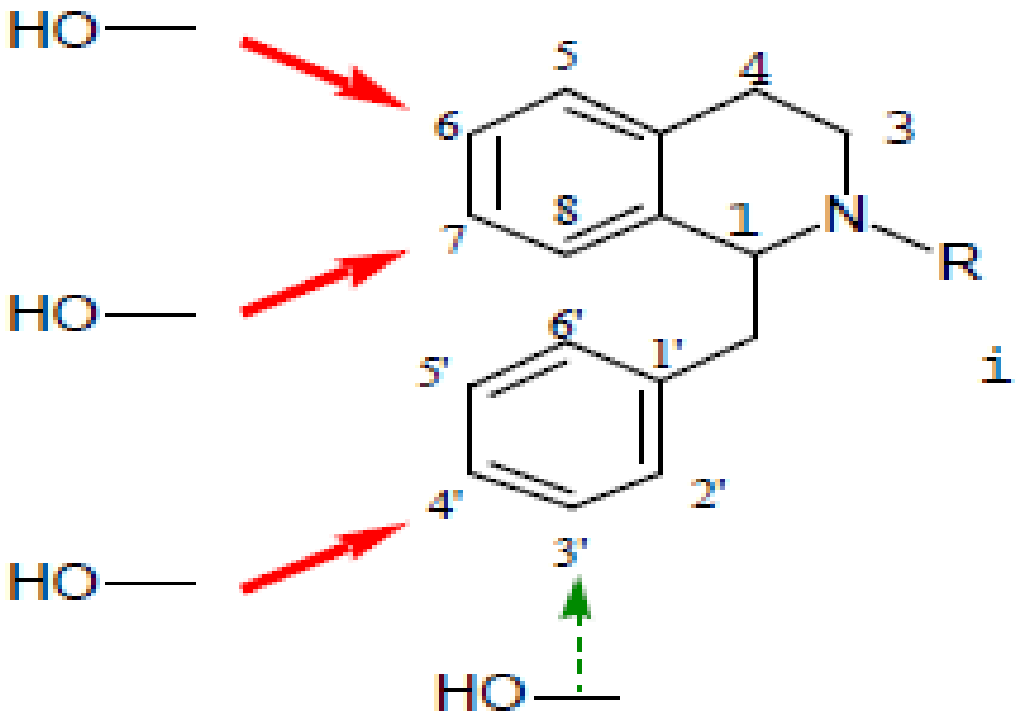
القلويدات// III.المشتقة من حمض الفينيل آلانين /
نواة إيزوكينولين + ورباعي إيزوكينولين



القلويدات// III.المشتقة من حمض الفينيل آلانين / نواة إيزوكينولين + ورباعي إيزوكينولين

➢عبر البنزيل رباعي هيدرو إيزوكينولئين:

→ Squelettes aporphines et Morphinanes

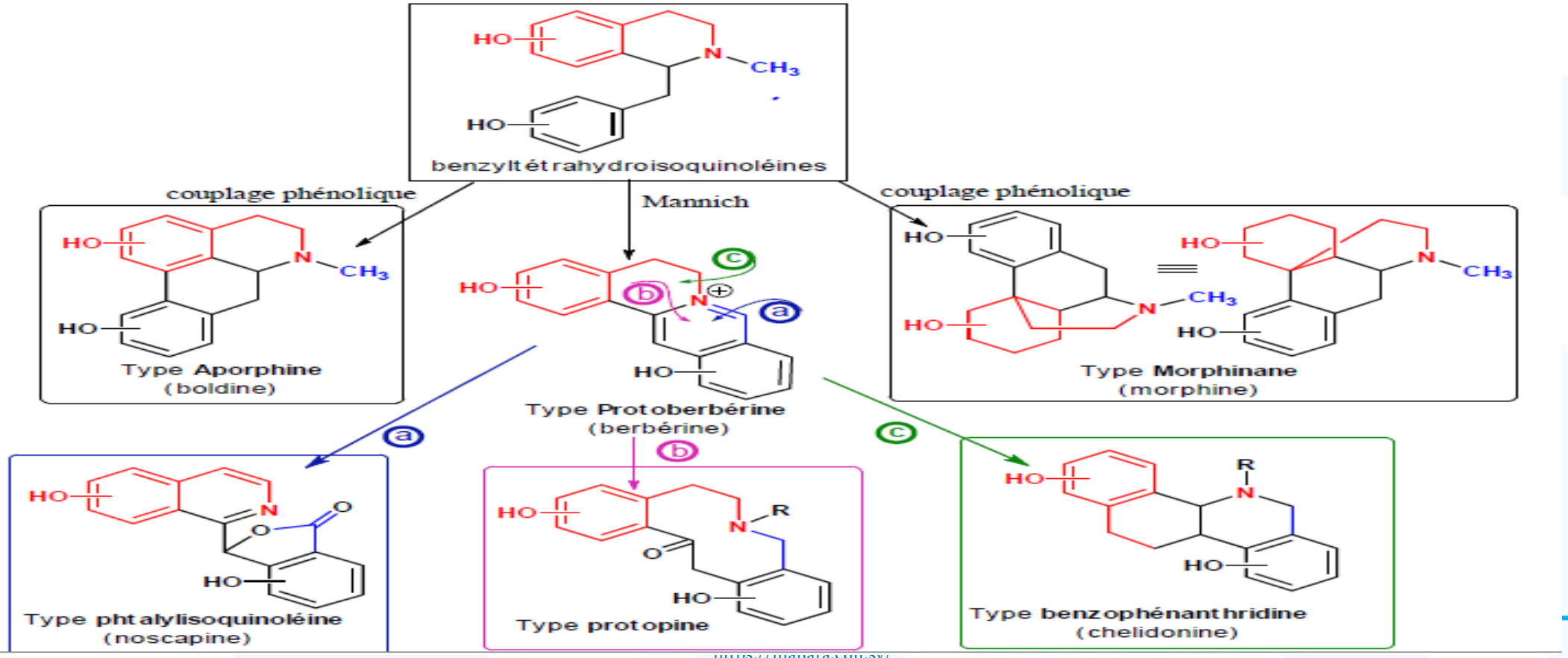


biogenèse via les benzyltétrahydro-isoquinoléines et conséquences sur les sites d'hydroxylation

القلويدات// III.المشتقة من حمض الفينيل آلانين / نواة إيزوكينولين + ورباعي إيزوكينولين

➢الحلقنة بنمط مانيش: تعطي هيكل بروتوبربرين:

Cyclisation de type **Mannich**: → squelette **protoberbérin**



v) التوزيع النباتي:

تتواجد في الفصائل التالية:

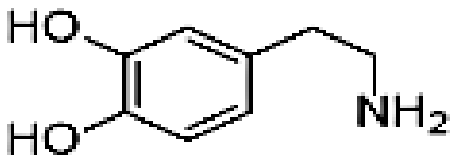
- ✓الخشخاشية Papaveraceae : الخشخاش المنوّم
- ✓الفومارية Fumariaceae: الفوماريا Fumaria
- ✓ الخوذانية (الضفدعية) Renonculaceae: خاتم الذهب
- ✓المونيمية Monimiaceae : البولدو
- ✓الفويّة Rubiaceae: عرق الذهب
- ✓ القمرية Ménispermaceae: الكورار

vi) الفينيل آمينات les phénéthylamines:

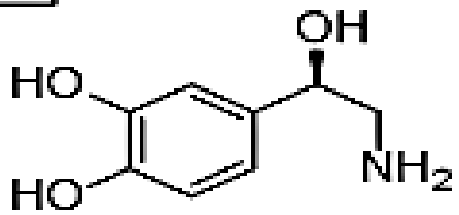
شبيهة بالكاتيكول أمينات مما يعطيها فعالية بيولوجية

phenethylamines

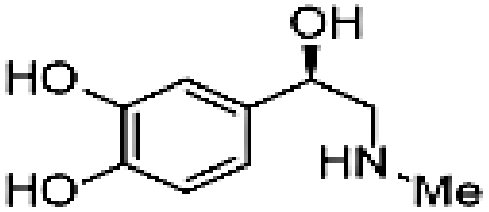
catecholamines



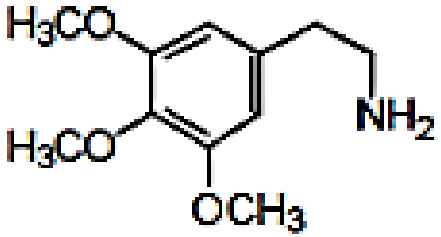
dopamine



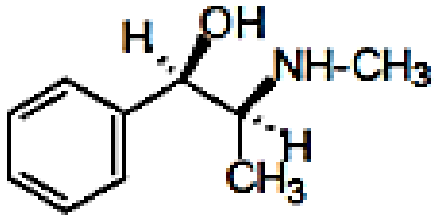
noradrenaline



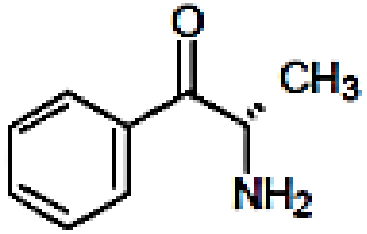
adrenaline



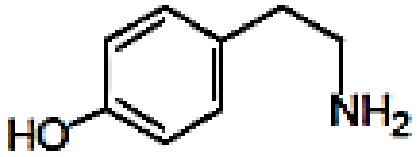
mescaline
(*Echinocactus williamsii*)
"mescal buttons"



(-)-éphédrine



cathinone
(*Catha edulis*)



tyramine
(*Cytisus scoparius*)

القلويدات/ III.مشتقة من فينيل آلانين/ I. أمينات بسيطة

١) الإفيدرا *Ephedra equisetina* و *E. sinica*

الفصيلة الإفيدرية Ephedraceae أو الجنتوية Gnetaceae

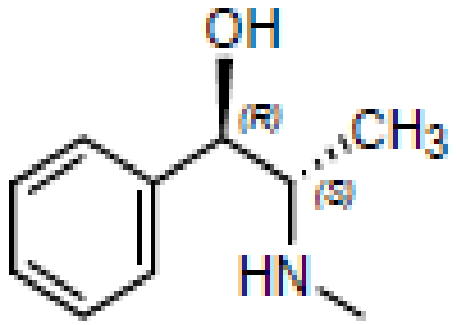
✓الجزء المستعمل: الأغصان

✓المركبات الفعّالة:

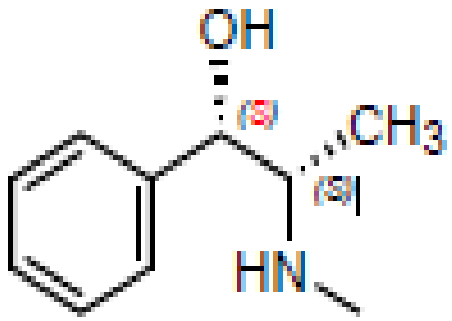
- محتوى كلي للقلويدات (١-٢,٨%):
- الإيفدرين éphédrine (الرئيسي) بنسبة ٩٠% << + البسيدوإيفدرين pseudoéphédrine
- يتم حالياً الحصول على هذه القلويدات بالاصطناع الكامل

القلويدات/ III.مشتقة من فينيل آلانين/ I. أمينات بسيطة

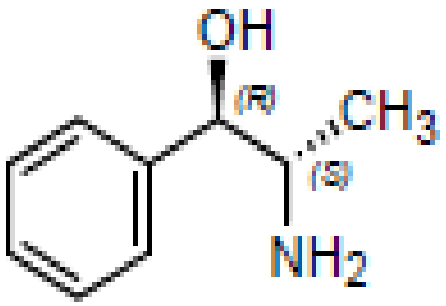
➢الإفيدرا *Ephedra equisetina* و *E. sinica*



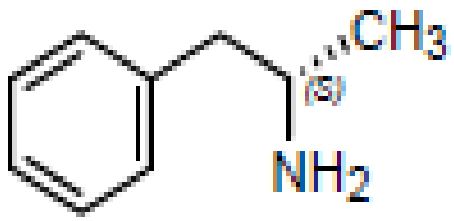
(-)-éphédrine



(+)-pseudoéphédrine



(–)-noréphédrine
(phénylpropanolamine)



D-amphétamine

Ephedra equisetina الأفيدرا

القلويدات/ III.مشتقة من فينيل آلانين/ I. أمينات بسيطة

➢الإفيدرا Ephedra equisetina و E. sinica

✓التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:

- مقلد للودي غير مباشر : موسع قصبي، مقبض للأوعية في مستوى المخاطيات، تنبيه الجملة العصبية المركزية

بجرعات عالية: قلق، رجفان ، اضطرابات نفسية

- النبات: يُساعد على فقد الوزن، منشط عند الرياضيين
- الإفدرين: احتقان أنفي ، التهاب الأذن الخارجي، محاليل للحقن في العناية القلبية، استعمالات عند أطباء الأسنان
- البسيدوإفدرين (أقل سمية): للاحتقان الأنفي وحيداً + أو بالمشاركة مع:
  - الباراسيتامول: في مضادات الاحتقان النهارية مع الباراسيتامول لا يسبب النعاس (ليلا باراسيتامول + ديفينيل هيدرامين)،
  - مع الإيبوبروفين
  - مع مضاد هيستامين

القلويدات/ III.مشتقة من فينيل آلانين/ I. أمينات بسيطة

➢القات *Catha edulis*: الفصيلة الحرابيّة Celastraceae

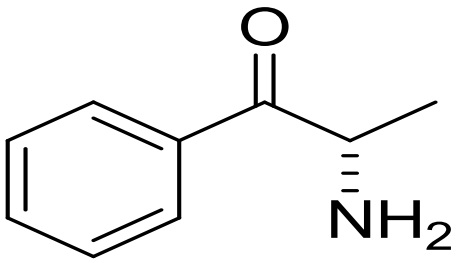
✓ الجزء المستعمل: الأوراق

✓المركبات الفعّالة: جزيئات من نمط كاتينون cathinone

بكميات شديدة التغاير (حوالي ٠،٣ %)

✓التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:

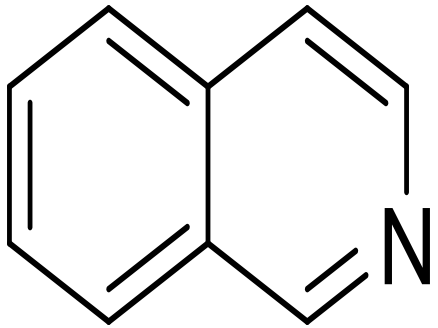
- تُستعمل الأوراق الطازجة
- فعالية أمفيتامينية
- يُسبّب اعتمادا نفسياً (معتدل)



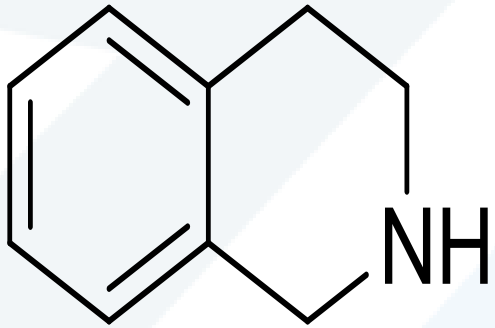
cathinone

٢) القات *Catha edulis*

القلويدات/ III.مشتقة من فينيل آلانين/ II. الإيزوكينولية



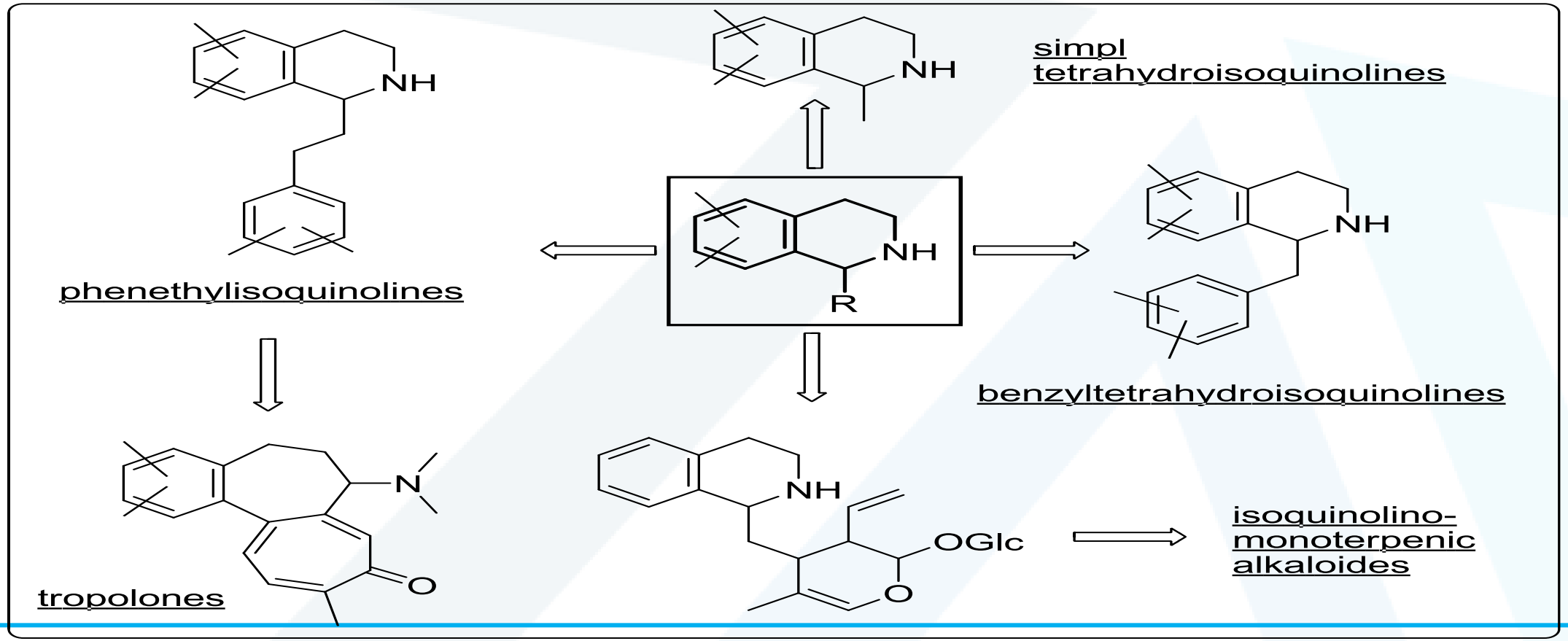
isoquinoline



tetrahydroisoquinoline

القلويدات// III.مشتقة من فينيل آلانين// II. الإيزوكينولية

تظهر بالمخطط الآتي الأنماط البنوية الموجودة في المركبات الطبيعية، تختلف فيما بينها باختلاف الجذر R



➢الصبّار الأمريكي *Lophophora williamsii* : الفصيلة الصبّاريّة Cactaceae

✓نبات صحراوي (من الصباريات) منتفخ وطري غير أبري، الساق طرية

✓ منشأه: شمال المكسيك، تكساس

✓الجزء المستعمل: الاجزاء الهوائية

✓ يتم تقطيع الأجزاء الهوائية لشرائح

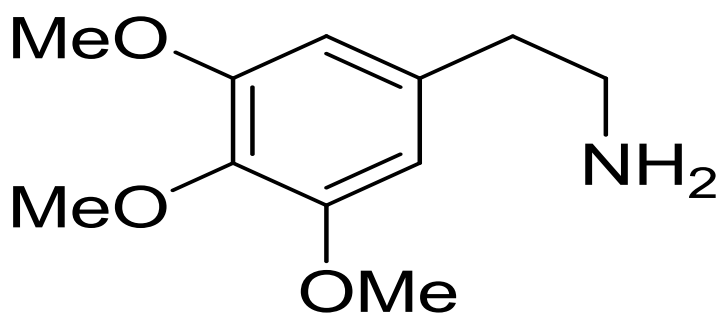
+ تُجفّف تحت الشمس قبل استعمالها

✓ نمو هذا النبات بطيء

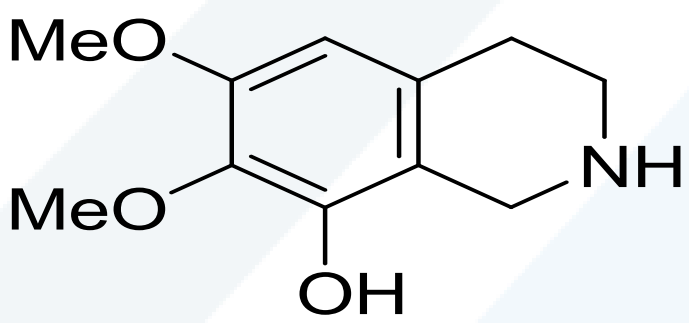
➢الصبار الأمريكي *Lophophora williamsii*:

✓المركبات الفعّالة:

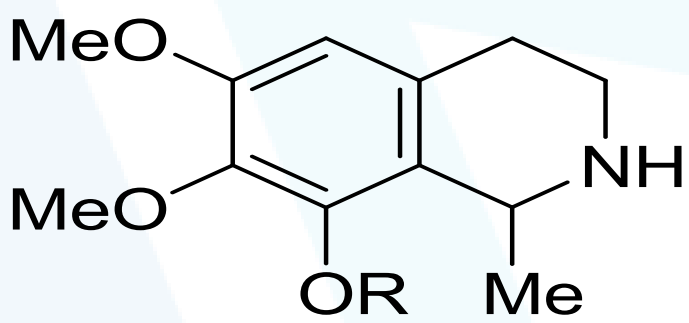
للقلويدات (٨-٩%) أهمها: الميسكالين + مركبات تتراهيدروإيزوكينولات بسيطة



mescaline



anhalamine



R = H : anhalonidine
R = Me : anhalonine

➢الصبار الأمريكي *Lophophora williamsii*

✓التأثير الفيزيولوجي والإستعمال:

- يُصنّف العقار مع المهلوسات الممنوعة
- استعمال تقليدي قديم جدّا > 3000
- استعمله الهنود الحمر المكسيكيين بالطقوس الدينية للحصول على تأثير مهلوس

ليسمح لهم (حسب اعتقادهم) بالتواصل مع الآلهة ويتراءى للمتعاطين خيالات ملونة غريبة