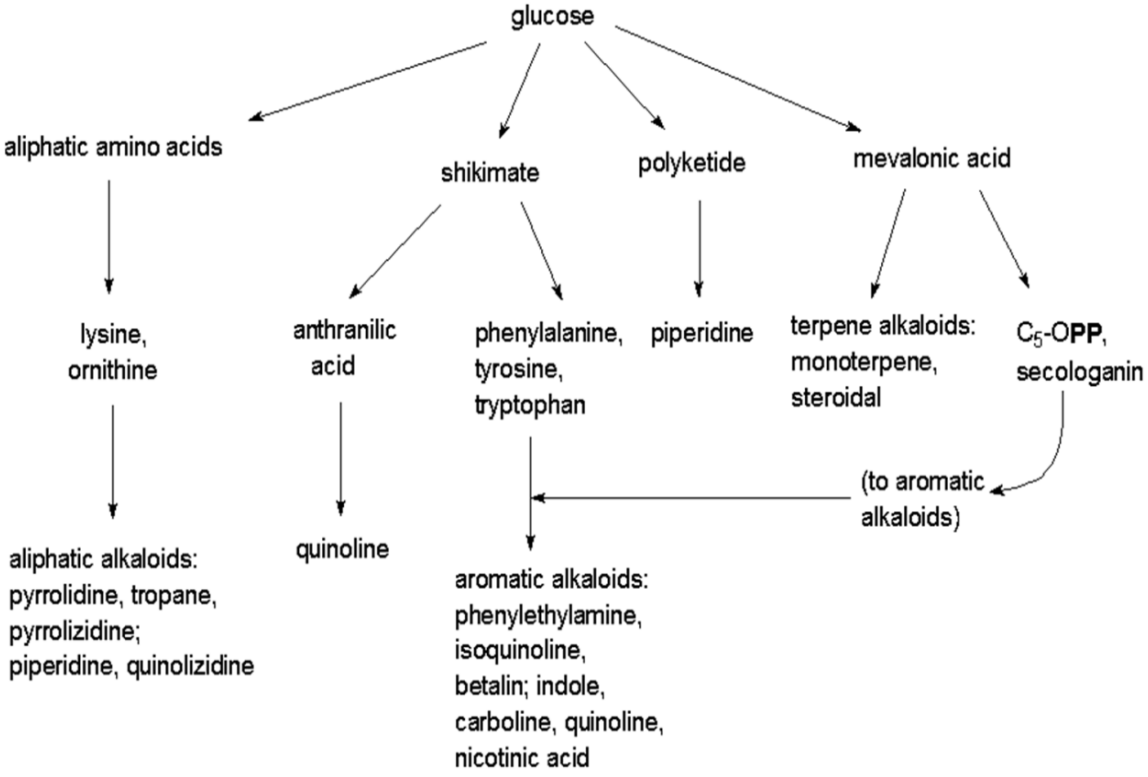
2- القلويدات *Alkaloids*

المخطط العام لاصطناع القلويدات Alkaloid biosynthesis

Alkaloid biosythesis



تصنيف القلويدات حسب الاصطناع من الحموض الأمينية:

Table 19 Amino acids and their participation in alkaloid synthesis

Group of Amino Acids/Amino acids	Alkaloid Type	Participation in Alkaloid Synthesis
Protein amino acids		
L-alanine		
L-arginine	Arginine-derived alkaloids	True alkaloids
L-asparagine		Marine alkaloids
L-aspartic acid		
L-cysteine		
L-glutamine		
L-glutamic acid		
L-glycine		
L-histidine	Histidine-derived alkaloids	True alkaloids
		Imidazole alkaloids
		Manzamine alkaloids
L-isoleucine		
L-leucine		
L-lysine	Lysine-derived alkaloids	True alkaloids
		Piperidine alkaloids
		Quinolizidine alkaloids
		Indolizidine alkaloids
L-methionine		
L-phenylalanine	Phenylalanine-derived alkaloids	True alkaloids
		Phenylethylamine alkaloids
		Phenylisoquinoline alkaloids
		Amaryllidaceae alkaloids
L-proline		
L-serine		
L-threonine		
L-tryptophan	Tryptophan-derived alkaloids	True alkaloids
		Indole alkaloids
		Quinoline alkaloids
		β-carboline alkaloids
		Pyrroloindole alkaloids
		Ergot alkaloids
		Iboga alkaloids
		Corynanthe alkaloids
		Aspidosperma alkaloids
		Protoalkaloids
		Terpenoid indole alkaloids
L-tyrosine	Tyrosine-derived alkaloids	True alkaloids
		Phenylethylamine alkaloids
		Simple tetrahydroiso quinoline alkaloids

Group of Amino Acids/Amino acids	Alkaloid Type	Participation in Alkaloid Synthesis
		Phenethylisoquinoline alkaloids
		Amaryllidaceae alkaloids
		Protoalkaloids
		Phenylethylamino alkaloids
L-valine		
Non-protein aminoacids		
L-ornithine	Ornithine-derived alkaloids	True alkaloids
		Pyrrolidine alkaloids
		Tropane alkaloids
		Pyrrolizidine alkaloids
Anthranilic acid	Anthranilic acid-derived alkaloids	True alkaloids
		Quinazoline alkaloids
		Quinoline alkaloids
		Acridine alkaloids
Nicotinic acid	Nicotinic acid–derived alkaloids	True alkaloids
		Pyridine alkaloids
		Sesquiterpene pyridine alkaloids

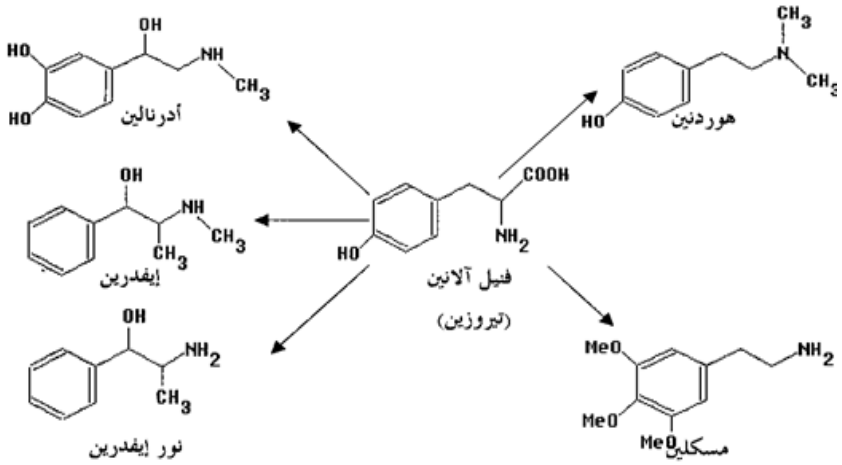
Alkaloidal Groups المجموعات القلويدية

I- مجموعة (قلويدات الفنيل اثيل أمين) (القلويدات الأمينية):

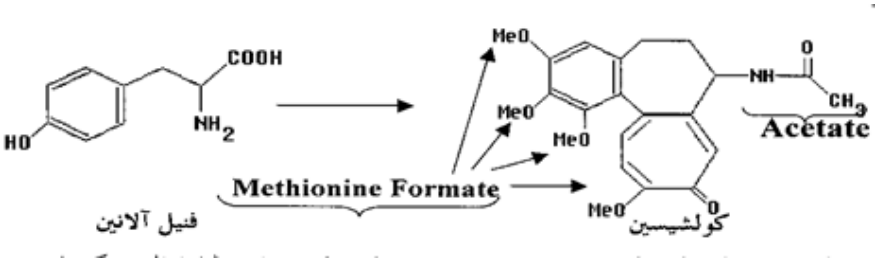
Alkaloids of Phenylalkylamine Group

مجموعة من الأمينات البسيطة تشتق من التيروزين او الفينيل ألانين، وذرة النتروجين فيها ليست في حلقات غير متجانسة وهي قلويدات قاعدية وغالباً مايطلق عليها الأمينات الحيوية .

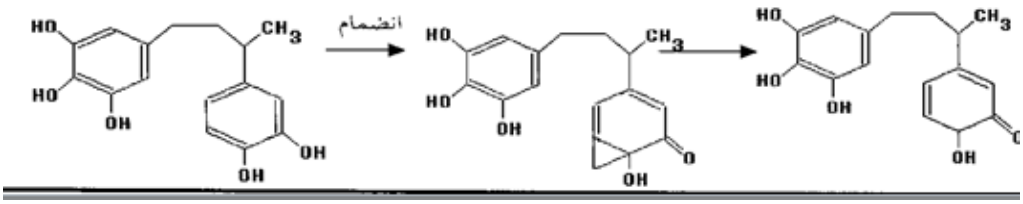
تسمى أحياناً قلويدات أولية أو بدائية Protoalkaloids: مثل المسكالين Mescaline، التاكسول taxol (قلويد ثنائي تربين) في الطقسوس *Taxus*، الإيفيدرين في Ephedra تشتق حيوياً من نواة الادرينالين المشتقة من الحمض الأميني الفينيل الانين، والمخطط التالي يبين إمكانية اصطناع عدد من القلويدات الاولية ابتداء من التيروزين او الفينيل ألانين:



في حال الكولشيسين فإن الفينيل آلانين يدخل كما يلي:

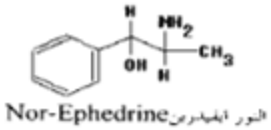


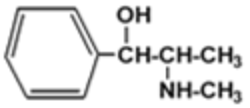
كما يتم اصطناع نواة التروبولون بإضافة فحم على حلقة سداسية ثنائية الهيدروكسيل



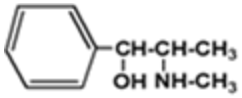
❖ قلويدات الايفيدرا Ephedra alkaloids

ephedrine، pseudoephedrine، Norpseudoephedrine

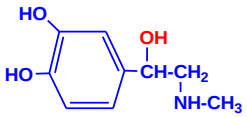




pseudoephedrine



Ephedrine



Adrenaline (Epinephrine)

الاستخلاص:

1- مسحوق الايفيدرا + كربونات الصوديوم (لأنها قلويدات ضعيفة) فتتحرر القلويدات من أملاحها.
2- نستخلص بالبنزن نحصل على خلاصة بنزينية تحوي القلويدات
3- نضيف حمض HCl فنحصل على كلور هيدرات الايفيدرين (ملح ذواب في الماء.
4- نقلون الطبقة المائية بفحمات الصوديوم فتتحرر القلويدات من جديد.
5- نستخلص بالكلوروفورم فنحص على خلاصة كلوروفورمية تحوي القلويدات الحرة وبالتبخير نحصل على قلويدات خام (الايفيدرين والبسودوايفيدرين).
6- تفصل القلويدات باستخدام حمض الحماض المائي الساخن حيث تكون حماضات الايفيدرين قليلة الذوبان في الماء البارد وتتبلور في الكحول، بينما حماضات البسودوايفيدرين تنحل وبالتبريد وتترسب ملح حماضات الايفيدرين بينما تبقى حماضات البسودوايفيدرين المنحلة في المحل العضوي.

فصل القلويدات:

وذلك باستخدام حمض الحماض المائي الساخن حيث تكون حماضات الايفيدرين قليلة الذوبان في الماء البارد وتتبلور بالكحول 90°، بينما حماضات الايفيدرين الكاذب تكون منحلة وبالتبريد يترسب ملح حماضات الايفيدرين فيما تبقى حماضات البسودوايفيدرين المنحلة في الممحل العضوي.

الفحص:

1- الفحص الفيزيائي: الايفيدرين مسحوق مبلور عديم اللون ذواب في الكحول والمحلات العضوية وقليل الذوبان في الماء.

2- الفحص الكيميائي:

- يعطي الايفيدرين لوناً بنفسجياً بتسخينه مع النهيدرين (كشف الزمرة الأمينية)
- نأخذ 2 غ من مسحوق الايفيدرا + فحمات الصوديوم لتحرير القلويدات ثم الاستخلاص بالكلوروفورم (خلاصة كلوروفورمية تحوي القلويدات الحرة ثم يضاف HCl فنحصل على طبقة مائية تحوي كلوروهيدرات الايفيدرين وبمعالجتها بكبريتات النحاس في وسط من الصود نحصل على لون بنفسجي وبإضافة 2 مل من الايثر فنحصل على لون أحمر قرمزي في الطبقة الايثيرية ولون أزرق في الطبقة المائية.

التأثير الفيزيولوجي:

يلاحظ أن هناك تشابهاً في البنية بين **Ephedrine** وبين Adrenaline (Epinephrine) ولذلك هناك تشابه في التأثير الدوائي بينهما الايفيدرين. للايفيدرين تأثير مقلد للودي أي مقبض للأوعية، رافع للضغط الشرياني، موسع للقصبات)،

الاستعمال:

1- يستعمل بشكل كبريتات او كلورهيدرات بطريق الفم للربو والسعال بشكل محاليل زيتية او مائية (1- 5%).

2- خارجياً: يستعمل بشكل قطرات أنفية أو عينية أو مراهم انفية مشاركة مع السلفاميدات والمقدار الأعظمي منه 10- 50 ملغ/ يوم.

الاختلاف بين الايفيدرين والأدرينالين (علاقة البنية بالتأثير):

- ✓ فعالية الادرينالين أقوى من الايفيدرين بـ 100-300 مرة.
- ✓ يمكن اخذ الايفيدرين عن طريق الفم بعكس الادرينالين.
- ✓ تأثير الايفيدرين أكثر ثباتاً من الأدرينالين (تأثيره الطبي المديد More prolonged) لعدم احتواء الايفيدرين على وظيفتي هيدروكسيل واللتين يمكن إرجاعهما بسهولة.
- ✓ إن وجود جذر الميثيل على الكربون الحامل للوظيفة الأمينية جعل امتصاص الايفيدرين سهلا عن طريق مخاطية المعدة.

فصل الايفيدرين:

1- فصل مجمل القلويدات.

2- فصل الايفيدرين عن النورايفيدرين لتنقية القلويدات بواسطة البلورة المجزأة، ويمكن تلخيص المراحل كما يلي:

- مسحوق الايفيدرا+ فحمات الصوديوم فنحصل على قلويدات حرة.
- استخلاص بالبنزن فنحصل على خلاصة بنزينية تحوي القلويدات الحرة.
- نضيف للخلاصة البنزينية حمض HCL فنحصل على الطبقة المائية الحاوية على كلورهيدرات القلويد وتبقى الشوائب الأخرى (راتنجات ، أصبغة...) في الطبقة العضوية.
- نفصل الطبقة المائية ونضيف إليها فحمات الصوديوم لتحرير القلويد.
- نستخلص بالكلوروفورم فنحصل على خلاصة كلوروفورمية وبالتبخير نحصل على بقية تحوي على الايفيدرين والبسودوإيفيدرين.
- نضيف للبقية الجافة حمض الحماض المائي الساخن فنحصل على حماضات الايفيدرين والبسودوايفيدرين .
- نبرد فتترسب حماضات الايفيدرين وتبقى حماضات البسودوايفيدرين منحلة.

الصفات الفيزيائية للايفيدرين:

1. ينحل في الماء والمحلات العضوية كالكلوروفورم والايثر وزيت الزيتون وزيت البارافين.
2. لايترسب بكواشف القلويدات العادية. وقليل التأثر بالحرارة والضوء.
3. قد يتحد مع الكلوروفورم مشكلاً كلوروهيدرات وبعض الألدهيدات.
4. يستعمل أملاحه ولايستعمل لوحده إلا نادراً.
5. قلويد طيار ينجرف ببخار الماء

6. هيدروكلوريدات البسودوايفيدرين أكثر انحلالاً بالكلوروفورم من كلوريد الايفيدرين ب 50 مرة

معايرة الايفيدرين:

1- **المعايرة بالطريقة العادية**: نستخدم قلوي مثل ماءات الصوديوم لطرد القلويد من الطور المائي القلوي إلى الطور العضوي بعد تحريره من الملح القلوي.

2- بعد الاستخلاص بمحل عضوي يجب عدم التبخير بشكل كامل حتى لا نخسر جزءاً من القلويدات (لأن القلويد طيار).

3- **المعايرة بالتقطير ببخار الماء:** بالجرف ببخار الماء نحصل على القطارة ومن ثم نضيف زيادة من حمض معاير ونعاير الزيادة منه بالقلوي المناسب (ماءات الصوديوم بوجود مشعر الفينول فتالئين).

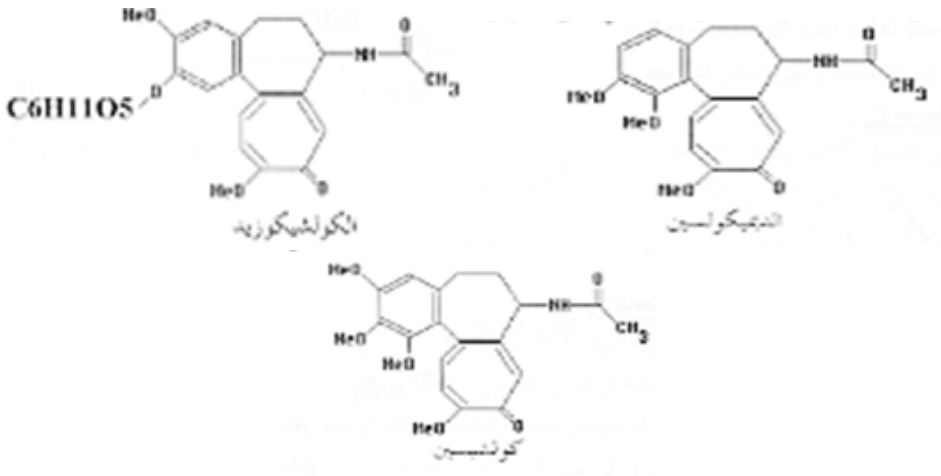
4- **المعايرة لونية:** اعتمادا على النهيدرين الذي يعطي لوناً ازرقاً بنفسجياً لوجود الوظيفة الأمينية.

❖ **قلويدات اللحلاح الخريفي *Colchicum autumnal* :**

من الفصيلة الزنبقية Liliaceae

المواد الفعالة: قلويدات مشتقة من نواة التروبولون Tropolone Alkaloids تتواجد في بذور وأزهار اللحلاح واهمها :

الكولشيسين colchicine (0.3-1.2%)، الديميوكولسين demecolcine، الكولشيكوزيد Cholchicoside (غليكوزيد (قلويد +غلوكوز)



الاصطناع الحيوي للكولشيسين:

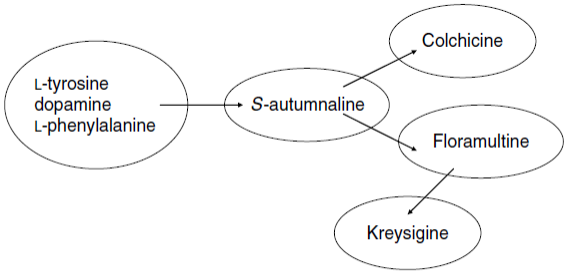


Figure 36. Synthesis pathway of kreysigine and colchicine.

الصفات العامة للكولشيسين: ليس من القلويدات الحقيقية يكون بشكل بلورات صفراء فاتحة ذات طعم مر. ينحل في الكحول والماء والكلوروفورم، ذو خواص قلوية اتجاه الكواشف الملونة

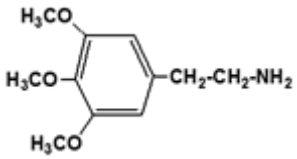
الاستخلاص والمعايرة:

- تحتوي البذور على نسبة عالية من الشوائب (مواد دسمة، نشوية، لذلك لابد من استخلاص مبدئي ثم استخلاص نهائي للقلويدات .

- يتم في البداية استخلاص بالايثانول 90% وبحرارة معتدلة لتفكيك الروابط السيللوزية التي تربط القلويدات وبعد تبخير الكحول نسخن البقية بالخلاء مع شمع البارافين للتخلص من الراتنج والشوائب ، ثم نرشح ونأخذ الرشاحة بالماء الغالي.
- نستخلص بالكلوروفورم فنحصل على خلاصة كلوروفورمية، نقلون بفحمات الصوديوم (يفيد بالتخلص من آثار الماء المتبقية) فيرسب الكولشيسين ثم يبخر وتوزن البقية الجافة ونعايرها وزنياً. كما يمكن إجراء المعايرة بالطريقة الحجمية وإضافة فائض من حمض معاير ومن ثم المعايرة للفائض من الحمض بقلوي معاير وبوجود مشعر مناسب.

من القلويدات الأولية الأخرى:

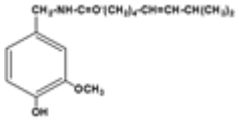
- **مركب (مسكالين Mescaline)**



المصدر النباتي : **- *Cactus lophophora*, F. *Cactaceae***

- **It is a hallucinogenic alkaloid**
- **it causes disturbance of normal mental functions causing Euphoria شمق and Hallucination**

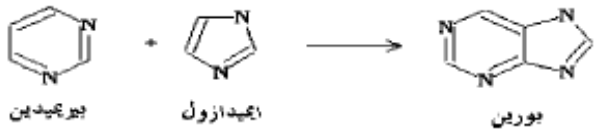
مركب (كابسيسين Capsaicin) من ثمار الفليفلة *Capsicum* spp.

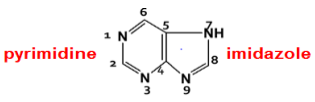


أساس فينولي لاذع جداً، يستخدم خارجياً كمهيج ومحمر **counter-irritant** للجلد لعلاج الالام القطنية والروماتيزم **Rheumatism and Lumbago**

ثانياً- القلويدات المشتقة من البورين Purine alkaloids

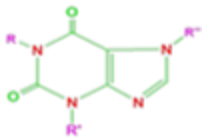
قلويدات حقيقية متغايرة الحلقات تنتج عن اندماج نواتين هي نواة بيريميدينية pyrimidine ring سداسية وأخرى نواة خماسية هي نواة الايميدازول imidazole ring





وهي مشتقات للكزانثين :

*Caffeine is → 1, 3, 7-trimethylxanthine.
*Theophylline is → 1, 3-dimethylxanthine
*Theobromine is → 3, 7-dimethylxanthine



	R	R'	R"
Caffeine	CH_3	CH_3	CH_3
Theophylline	CH_3	CH_3	H
Theobromine	H	CH_3	CH_3

الاصطناع الحيوي: يتم وفق المخطط التالي كما اقترحه Walter و Robert.

7- methylxanthosine⟶7- methylxanthine (hetroxanthine ⟶ 3,7-dimethylxanthine (theobromone)⟶1,3,3, 7- trimethylxanthine (caffeine)

الكافيين Caffeine : (1,3,7-Trimethylxanthine) يتواجد في:

- بذور القهوة (1-1.3 %) *Coffea arabica* من الفصيلة Rubiaceae
- أوراق الشاي *Thea sinensis (Camellia thea)* من الفصيلة الشاهية(4-6%) *Theaceae*
- بذور الكاكاو **(0.9-3.o%)** ***Theobroma cacao من الفصيلة*** **Sterculiaceae**

نسبة الكافيين في الشاي أعلى من القهوة ولكن تحرر الكافيئين يكون بطيء بسبب النسبة العالية من التانينات

الثيوفيللين: يفصل من الكافيئين ببلورة الكافيئين بينما يبقى الثيوفيللين منحلاً.

استخلاص الكافيئين: نأخذ مسحوق الشاي ونضيف الماء الحار ونكثف على مبرد صاعد. نأحذ إلى الخلاصة تحت خلات الرصاص لترسيب الشوائب بشكل أملاح الرصاص ولتحرير الكافيئين نرشح أو نستخلص من الفائض من تحت خلات الرصاص بواسطة كبريت الصوديوم أو فوسفات الصوديوم الحامضية. نرشح مجدداً ونستخلص بالكلوروفورم ثم نبلور.

ملاحظة: ينحل الكافيين بشدة في الكلوروفورم بينما يكون عديم الانحلال في الايثر وايثر البترول.

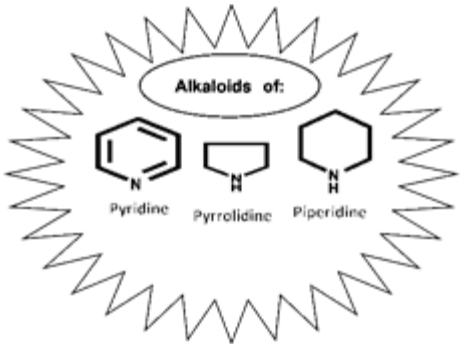
معايرة الكافيين

1- ترسيب الشوائب باستعمال (H_2O +MgO_2) وذلك لتحرير الكافيين من املاحها من جهة ولترسيب الشوائب بشكل عفصات المغنيزيوم غير المنحلة من جهة أخرى.
2- الترشيح واستخلاص الرشاحة بواسطة الكلوروفورم بوجود الحرارة وتحت المبرد الصاعد فينتج خلاصة . يعطي تقطيرها وبلورتها بلورات خضراء لارتباط الكلوروفيل بالتبريد.
3- تحل البلورات بمزيج من ايثر البترول وHCl فنحصل على طور مائي يحوي على هيدرات الكافيين وطور عضوي يحوي الشوائب الأخرى.
4- نضيف النشادر إلى الطور المائي مما يؤدي إلى تحرر الكافيين ثم نستخلص بالكلوروفورم ثم نبخر لنحصل على البلورات العديمة اللون حيث نزنها ونحسب النسبة المئوية التي يجب ان تكون بحدود 2%. يتم فصل الكافيين عن الثيوفيللين بالبلورة.

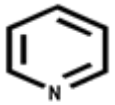
التأثيرات الطبية للقلويدات:

1- الكافيين منبه للجملة العصبية المركزية مفيد في تسكين الصداع
2- الثيوبرومين مدر بولي **diuretic** يستخدم في الوذمات والذبحات القلبية
3- الثيوفيللين مرخي للعضلات الملساء ويستخدم كموسع قصبي

ثالثاً – القلويدات المشتقة من البيريدين والبيريدين والبيروليدين

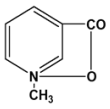


أ- قلويدات البيريدين Pyridine Alkaloids



Pyridine

❖ **التريغونيللين Trigonelline:**



المصدر النباتي:Botanical source

بذور الحلبة *Trigonella Foenum graecum* من الفصيلة Leguminosae

القهوة Coffea Arabica من الفصيلة Rubiaceae

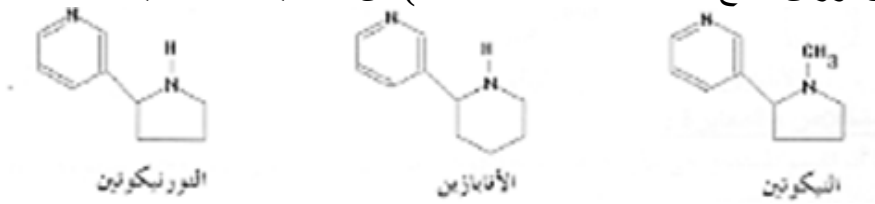
القنب الهندي Cannabis sativa من الفصيلة Cannabinaceae

يتواجد أيضاً في فول الصويا soybeans والبطاطا potatoes

الاستعمالات الطبية: يستخدم كخافض لسكر الدم Hypoglycemic عند مرضى السكري

❖ **قلويدات التبغ :** Nicotine، Anabasine، Nornicotine

تحضر من أوراق التبغ *Nicotiana tabacum*) من الفصيلة الباذنجانية Solanaceae



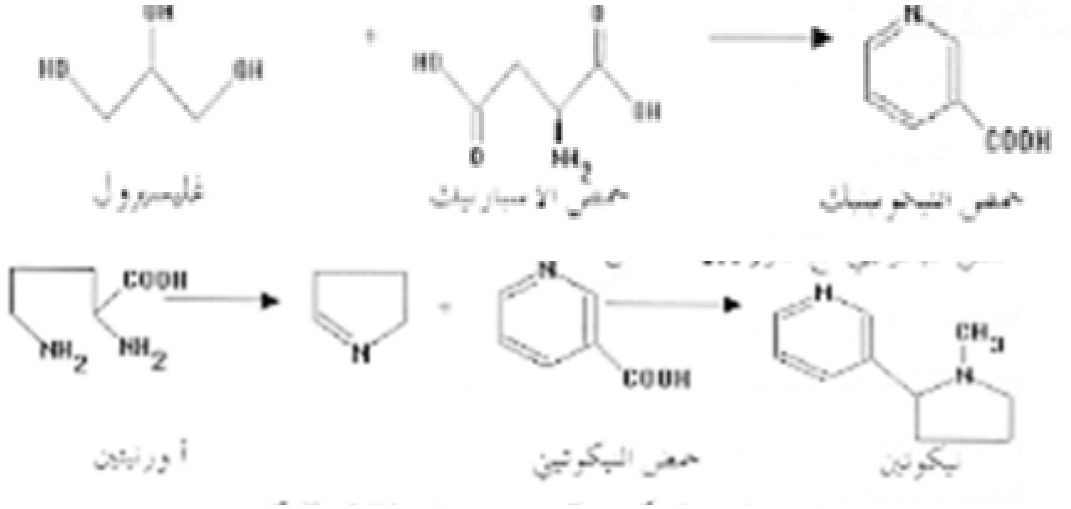
النيكوتين Nicotine: قلويد سائل زيتي طيار يمتلك ذرتي نتروجين قاعديتين

الاستعمال Uses:

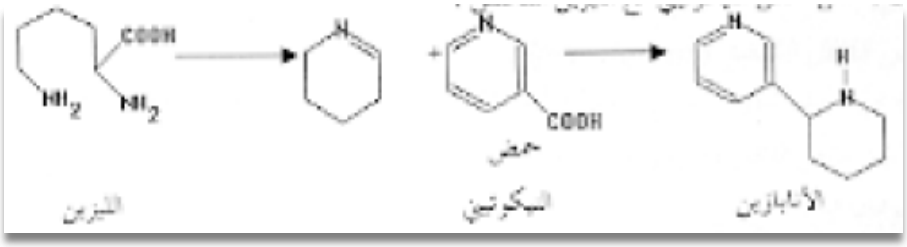
- ✓ يمتص النيكوتين بسهولة من الأغشية المخاطية ويحرض إفراز الأدرينالين ويسرع نظم القلب وله تأثير مسرطن ويسبب قرحة معدية.
- ✓ طارد للديدان في الطب البيطري
- ✓ يستعمل كمبيد حشري بشكل مسحوق أو عصارة يمدد بواسطة فحمات الصوديوم. يسبب تسرطن الدم والمقدار المميت منه 0.6غ.

الاصطناع الحيوي: يتم اعتباراً من حمض النيكوتيني حسب المراحل التالية:

1. اصطناع حمض النيكوتيني: اعتباراً من الغليسيرول وحمض الأسبارتيك Aspartic acid
2. اصطناع النيكوتين : بتفاعل الحمض السابق مع الاورنيثين المتحلقن



اصطناع الانابازين: بتفاعل حمض النيكوتيني من الليزين المتحلقن



- بما ان القسم المستعمل هو الأوراق قان نسبة الشوائب ستكون قليلة ولذلك يتم الاستخلاص بالطريقة العامة

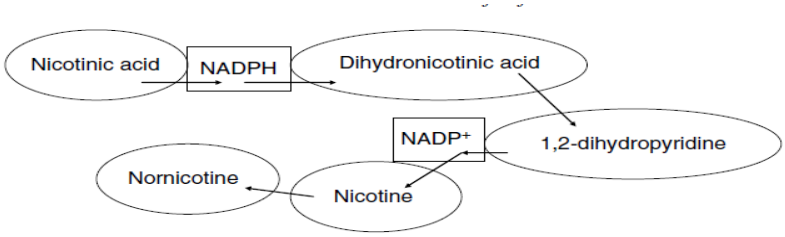


Figure 47. Scheme of nicotine and nornicotine synthesis pathway.

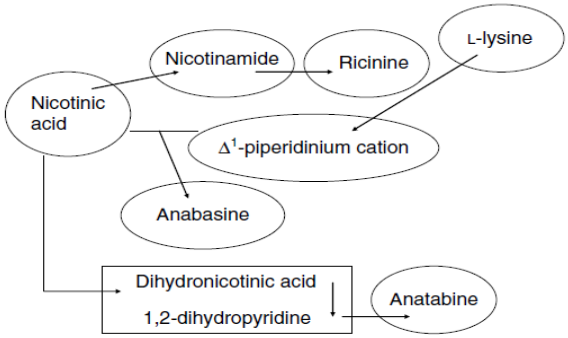


Figure 48. Diagram of anatabine, anabasine and ricinine synthesis pathway.

ب- قلويدات البيريدين (Peperidine alkaloids

❖ قلويدات الفلفل Piper alkaloids:

البيبرين Pipirine من ثمار الفلفل الاسود *Pipper nigrum* وهو أساس ضعيف يشتق من نواة البيريدين

يستخدم في التوابل ومضاد للجراثيم Antibacterialومبيد للحشرات Insecticide

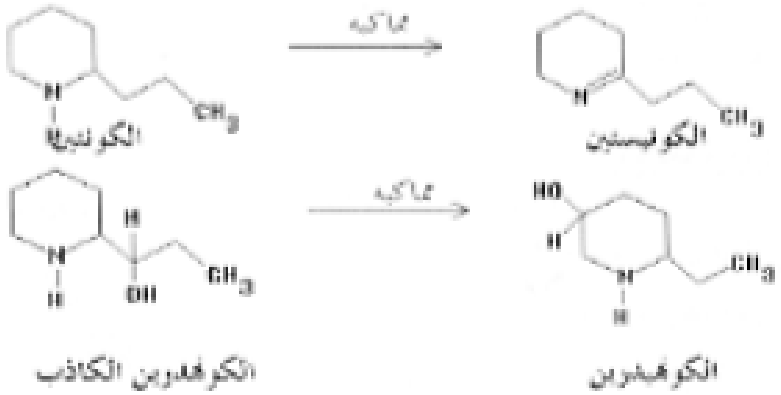
الاستخلاص والمعايرة:

1- يستخلص مسحوق الفلفل بالكحول (للتخلص من الشوائب مثل الخلايا الحجرية والكلوروفيل والزيوت العطرية)
2- يبخر الكحول وتكثف الخلاصة وللتخلص من الشوائب داخل البقية في ماءات الصوديوم، فتتحرر القلويدات
3- يضاف حمض الطرطير فتتشكل طرطرات القلويد.
4- يضاف النشادر لتحرير القلويدات مجدداً، توزن البقية (معايرة وزنية.

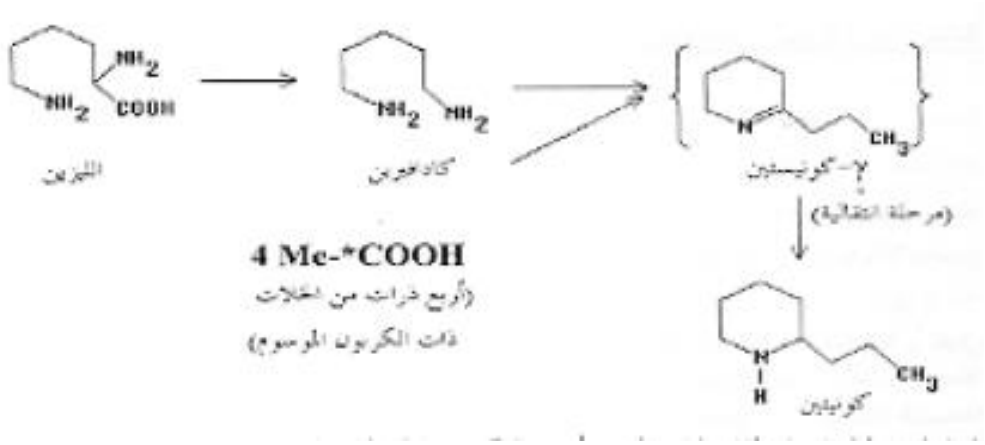
❖ قلويدات الشوكران *Coninum maculatum* من الفصيلة الخيمية Umbelliferae

المواد الفعالة: قلويدات مشتقة من نواة البيريدين تستخلص من ثمار النبات

واهمها الكونيئين Coniine ومماكبه الكونيسيئين والكونهيدرين ومماكبه الكونهدرين الكاذب.



الاصطناع الحيوي: يتم الاصطناع الحيوي ابتداء من نواة الببريدين ⟵ cadaverine



الاستخلاص (القلويدات جروفة بالماء):

يتم الاستخلاص بالجرف مع قلوي ثم استقبال القطارة بواسطة الحمض مثال HCl نحصل على املاح كلوروهيدرات منحلة. ثم الاستخلاص بالكحول الحار للتخلص من الشوائب (المواد الدسمة والراتنجية) وبالنهاية التنقية بالماء.

الاستعمالات الطبية:

تستعمل بروميدات الكونيسين كمضادة للتشنج antispasmodic ومسكن للآلام العصبية وآلام السرطان او بشكل زيت لاحتقان الثدي عند الولادة.

النبات سام بكل أجزائه وأعراض التسمم بالشوكران هي : دوار- برودة في الأطراف- تناقص في الحس والحركة-يؤدي إلى شلل في التنفس والفعالية تعود للكونيسيئين ويسبب الموت في النهاية.

❖ **قلويدات الرمان Pomegranate alkaloids:**

في قشور الساق الجذور والثمار: اهمها Pelletierine، Methylpelletierine، Isopelletierine، Pseudopelletierine

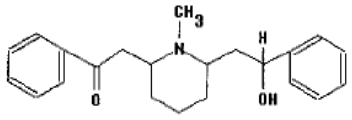
تستعمل تانات البيلليترين طاردة للديدان **vermifuge agent**

يعطى بشكل تانات بطيئة الامتصاص بسبب تأثيراته الجانبية: غثيان، إقياء، دوار، اضطرابات في الرؤية وآلام في الرأس.

❖ **قلويدات اللوبيليا Lobelia inflate من الفصيلة الجريسية *Campanulaceae***

تستخلص القلويدات من أغصان واوراق اللوبيليا:

تتواجد بنسبة 0.4-0.24% ومشتقة من نواة الببريدين اهمها اللوبيلين Lobeline وقلويدات اخرى منها: لوبيليدين Lobelidine ولوبيلانين Lobelanine ولوبيلانيدين Lobelanidine وأيزولوبيلانين Isolobelidine



اللوبيللين

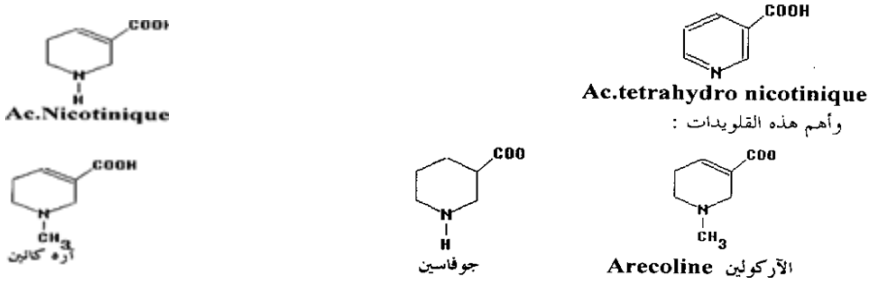
يمكن الاستخلاص بالطريقة العامة او يتم استخلاص مجمل القلويداتلابواسطة حمض الخل الممدد ثم يتم فصل اللوبيللين (ينحل هيدرو كلوريد اللوبيللين بالكلوروفورم بينما تبقى هيدروكلوريدات بقية القلويدات منحلة بالماء. ويعاير بالطريقة الحجمية أو الوزنية.

الاستعمال:

- ✓ اللوبيلين بجرعات منخفضة منبه تنفسي Respiratory stimulant ومقشع Expectorant
- ✓ يستخدم كأقراص أو علكة مضغ للمساعدة في الإقلاع عن التدخين

❖ قلويدات الفوفل *Areca catechu* من الفصيلة Palmaceae

قلويدات مشتقة من نواة تتراهيدرونيكوتينيك tetranicotinic acid وأهمها الآرهكولين Arecoline الذي يعد القلويد الأساسي في البذور، جوفاسين guvacine، آركائين arecaeine.



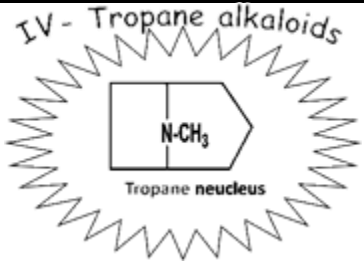
الاستخلاص:

1- بواسطة حمض الكبريت الممدد نحص على كبريتات القلويد (منحلة بالماء)
2- نرسب القلويدات بكاشف دراجندروف لفصلها عن الشوائب.
3- تضاف ماءات الباريوم لاسترداد القلويدات وتضاف فحمات الصوديوم فتترسب فحمات البزموت فيتحرر القلويد من الأملاح ويتم استخلاصه بالايثر.

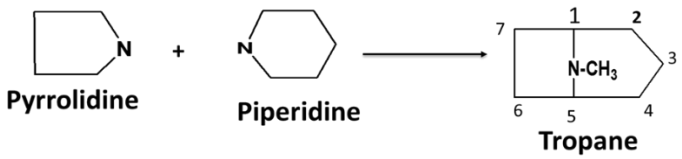
التأثير الفيزيولوجي:

1- يملك الآرهكولين خواص مقلدة للعصب نظير الودي فهو يقبض الحدقة ويزيد الحركة الحوية للأمعاء.
2- ومن جهة أخرى يملك الآرهكولين تأثيراً مخبلاً في عضلات الديدان يضاف إلى هذا التأثير فعله الذي يزيد في حركة الأمعاء مما يفسر آلية انقذاف الديدان خارج الجسم.
3- تستعمل بذور الفوفل في تحضير ملح بروميدات الآرهكولين الذي يفيد في تقبيض الحدقة. كما تستعمل جذور الفوفل في تحضير الخلاصة الكاتشية التي تفيد لخواصها القابضة

رابعاً- القلويدات المشتقة من نواة التروبان Tropane alkaloids:



نواة التروبان Tropane ثنائية الحلقة تتكون كناتج اندماج Condensation لحلقة Pyrrolidine مع حلقة Piperidine ودائما تحتوي على ذرة N واحدة.



تنتشر في:

- **الفصيلة البائنجانية Solanaceae:** في نباتات (الداتورة Datura، البنج Hyocyamus، اللفاح Atropa) **اهمها** الأتروبين Atropine والهيوسيامين Hyocyamine، الهيوسين L- Hyoscine.
- **فصيلة حمراوات الخشب *Erythroxylaceae* :** الكوكائين Cocaine (الكوكا)

هذه القلويدات هي أسترات لحمض التروبي tropic acid او التيغلي مع التروبانول tropanol تعطي بالإماهة حمض+ كحول ذي تفاعل قلوي مثل (الأتروبين-السكوبولامين).

الاصطناع الحيوي: تصطنع نواة التروبان اعتباراً من الأورنيثين.

ملاحظات حول الاصطناع الحيوي:

1- يسلك الاصطناع طريق البوتريسين Putrescine وهو نفس الاورنيثين (منزوع الكربوكسيل) عند تغير شروط الحرارة والحموضة والملو

2- يعاير البوتريسين بواسطة HPLC كما يعاير الرولين الناتج نزع NH2 من الأورنيثين بالطريقة اللونية بواسطة النهيدرين

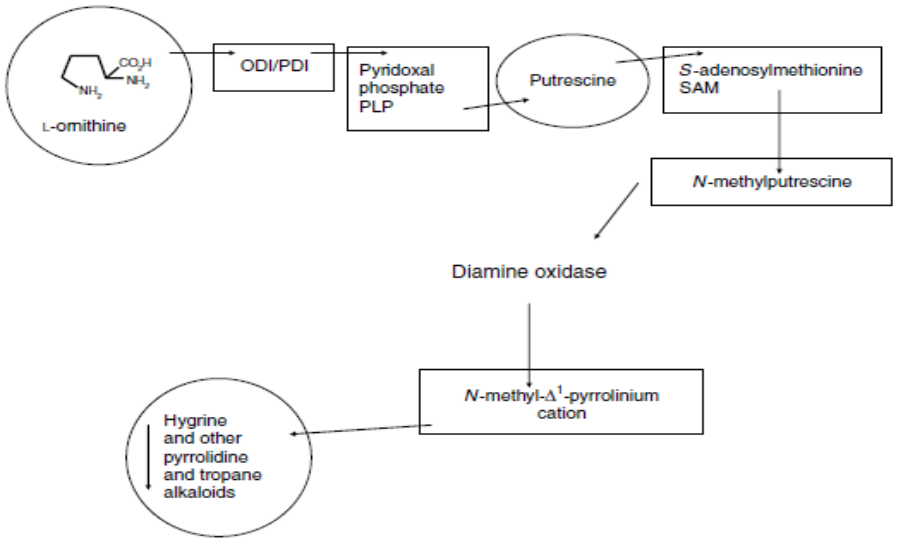
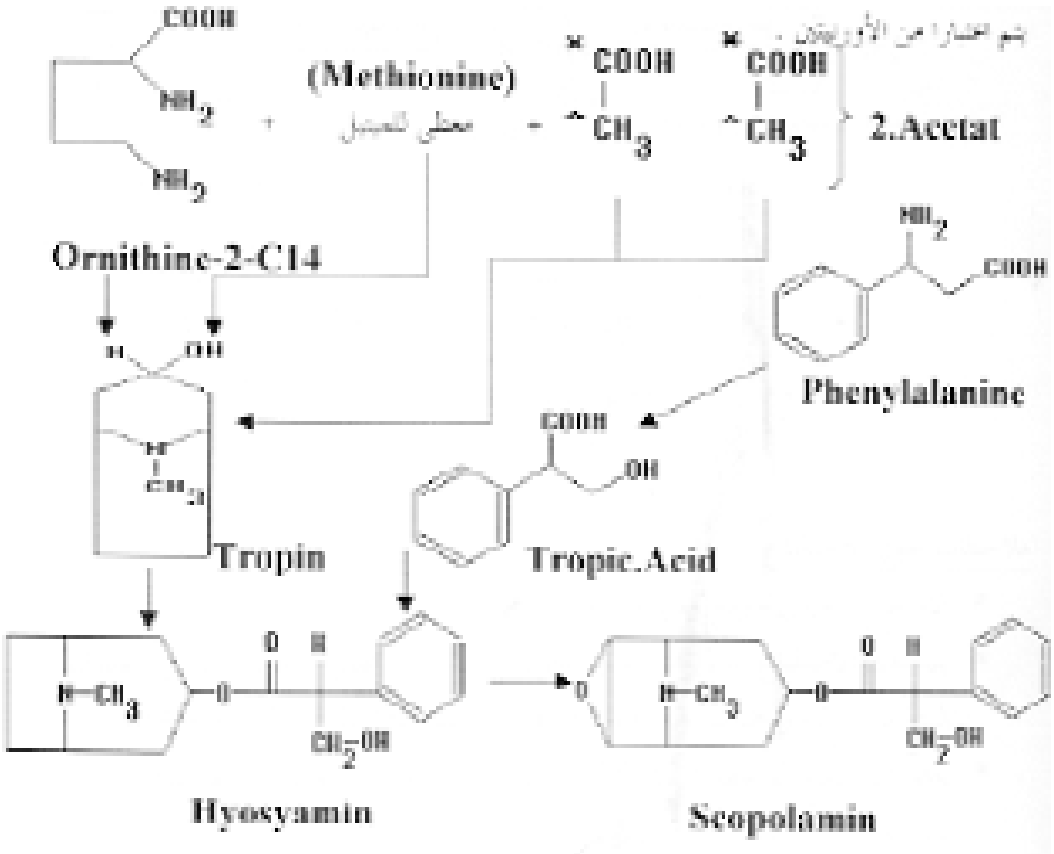


Figure 33. Synthesis of alkaloids from ornithine. Alkaloids are derived via putrescine or glutamic semialdehyde. At least two enzymes, ODL (Ornithine decarboxylase) or PDL (Pyrroline decarboxylase), are needed.

الاستخلاص: يستخدم نبات الداتورة لاستخلاص قلويدات الفصيلة الباذنجانية .

1- ترطيب مسحوق العقار بكربونات الصوديوم وقلوي ضعيف لايسبب التصبن) مما يؤدي إلى تحرير القلويدات من أملاحها).
2- استخلاص القلويدات المتحررة بالكلوروفورم.
3- إضافة حمض الخل الممدد فينتج خلات القلويد الذوابة في الماء (ملح امونيوم رباعي)
4- فصل الطبقة المائية وإضافة فحمات الصوديوم من جديد مما يؤدي إلى ترسيب القلويدات الخام .
5- بلورة ثم وزن الراسب (معايرة وزنية).
6- يفصل الأتروبين عن الهيوسيامين بعملية حر فالنور المستقطب والتي تتم بدرجة حرارة منخفضة.

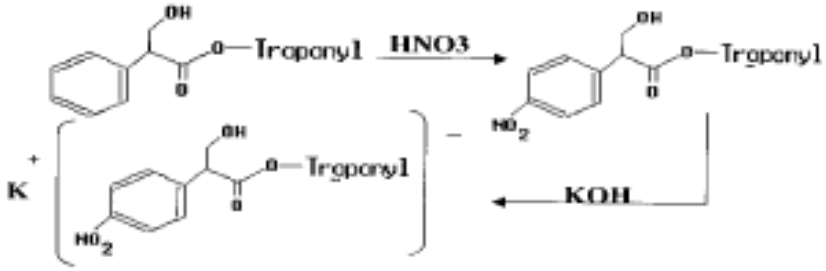


المعايرة:

1- معايرة لونية بتفاعل فيتالي- موران حيث يحدث التفاعل وفق مرحلتين:

تفاعل استر حمض التروبي (خلاصة كلوروفورمية) مع HNO_3 المدخن(يستطيع تشكيل مركبات نتروزية).

إضافة قلوي يعطي شارسبة ملونة ويمكن تحديد شدة اللون بجهاز spectrophotometer.



2-معايرة وزنية: بوجود البروموكريزول يعطي لون أحمر

3-معايرة حجمية: عن طريق تصبين الاسترات القلوية ومن ثم استخلاص حمض التروبي بالكلوروفورم ومعايرته بقلوي معاير في وسط حمضي وبوجود مشعر أحمر الميتيل.

4- التفريق اللوني على العمود أو TLC

5-بطريقة HPLC.

الاستعمالات الطبية للاتروبين

1- مضاد كوليني (حال للاودي) anticholinergic drug

2- موسع لحدقة العين mydriatic drug

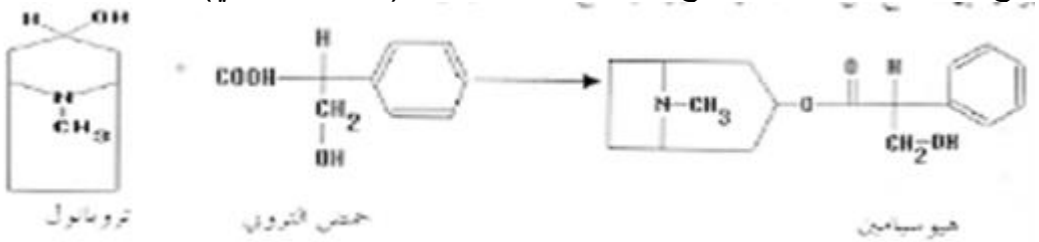
3- مضاد للتشنجantispasmodic

4- لوقف الإفرازات اللعابية والمعدية وينقص حركة الجهاز الهضمي

5- ترياق في حال التسمم بمبيدات الحشرات الحاوية على الفوسفور العضوي
6- منبه تنفسي وللجملة العصبية المركزيةRespiratory and CNS stimulant
7- في الجرعات العالية يسبب هلوسة وتململHallucinations and Restlessness

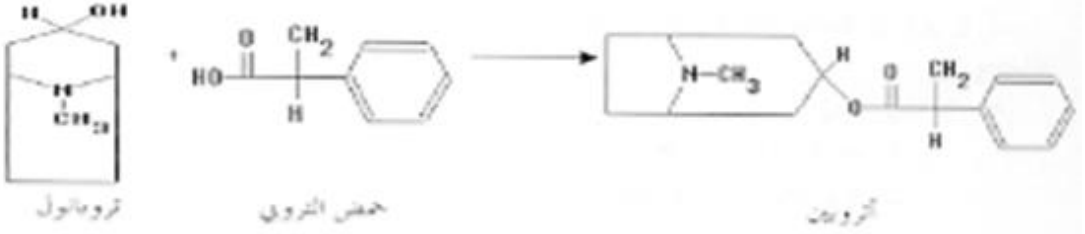
- **الهيوسيامين L- Hyosyamine والهيوسين L- Hyoscine**

ناتج تكاثف نواة التروبانول مع أحد الحموض الخاصة (حمض التروبي)



تروبانول حمض التروبي هيوسيامين

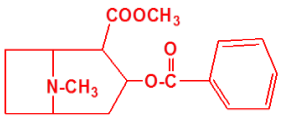
يتحول الهيوسيامين إلى الأتروبين عند الاستخلاص بوجود الحرارة:



تروبانول حمض التروبي أتروبين

- **السكوبولامين Scopolamine (الهيوسين):** استر حمض التروبي المترازم مع السكوبانول مهدئ Sedative وموسع للحدقة mydriatic ومثبط للجملة العصبية المركزية CNS , depressant وللتحكم بأمراض الحركة

- **الكوكائين Cocaine**



يوجد في أورا ق أنواع الكوكا *Erthroxylum coca* ، *E. truxillense (Peruvian coca)* -
وهو قلويد مخدر شديد السمية ميسر أبيض بللوري متطاير قليلا ، يسبب اخدرار(نمل) في الشفاه واللسان عندما يطبق موضعيا

الاستخلاص:

1- يتم تحويل جميع المركبات إلى كوكائين (الذي هو استر لحمض تروبانول كاربونيك او الايغونين)
2- يتم استخلاص مجمل القلويدات ومن ثم يتم إماهة الوظائف الاسترية فيتحرر الايغونين .
3- تتم معاملته بالميثانول وحمض الكبريت فيعطي ميثيل الايغونين ومن ثم نقوم بأسترة الوظيفة الهيدروكسيلية بحمض الجاوي فيعطي الكوكائين

كما يمكن استخلاص مجمل القلويدات بالطريقة العامة ومن ثم يتم فصل الكوكائين.

تنقية الكوكائين: يحل الكوكائين النانج عن الاستخلاص بالكحول ثم يعادل الوسط بحمض HCl فنحصل على رشاحة تحوي القلويدات المنحلة، وراسب عبارة عن كلوروهيدرات الكوكائين (قليل الانحلال) بشكل بلورات نقية.

أملاح الكوكائين:

1-كلوروهيدرات الكوكائين تنصهر عند الدرجة 186 C°.
2-أزوتات الكوكائين تنصهر عند الدرجة 56-57 C°.
3- البروباكوكائين: مسحوق أبيض متبلور عديم الانحلال بالماء؟
4-الهيغرين : قلزيد طيار يشتق من البيرول.
5-الفوسفوهيغرين: ذرة مضاعفة من الهيغرين وهو مركب سائل طيار ليس له تأثير فيزيولوجي.

المعايرة:

1-يستخلص ا غ من مسحوق الأوراق+ نشادر (بجهاز سوكسيليه) نضيف الى الخلاصة HCl فنحصل على كورو هيدرات القلويدات، ثم نقلون بـ NH_3 فتتحرر القلويدات، ثم نستخلص بالايثر فنحصل على طبقة ايثيرية، ونجفف بكبريتات الصوديوم فنحصل على خلاصة جافة.

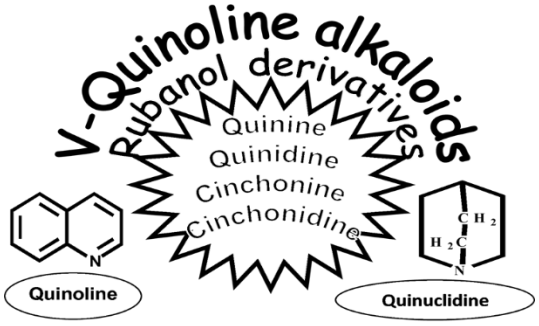
2-التفريق اللوني على الطبقة الرقيقة. (البوتانول الخلي كطور مفرق) وتظهر البقع لواسطة كاشف دراجندروف).

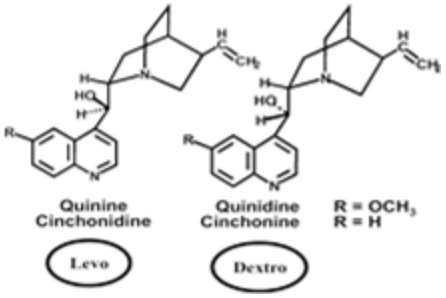
3-كما يمكن معايرة قلويدات التروبان في معايرة حمض الأورنيثين منزوع الكربوكسيل) والذي يدل ارتفاع نسبته على ارتفاع نسبة القلويدات ويتشكل انطلاقاً من L- ornithine بخسف الكربوكسيل.

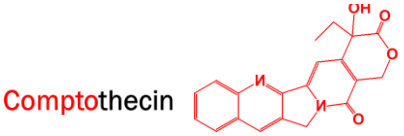
الاستعمالات الطبية Therapeutic uses

- يستخدم **Cocaine HCl** كعقار له تأثير **Local anesthetist. مخدر موضعي**
- وحديثا يستعمل علي نطاق ضيق في جراحات العيون والأذن والأنف والحنجرة **Ophthalmic**, **ear**, **nose** and **throat surgery**
- ويرجع ذلك إلى تأثيره السام والمسبب للإدمان **Toxic** and **addictive** properties

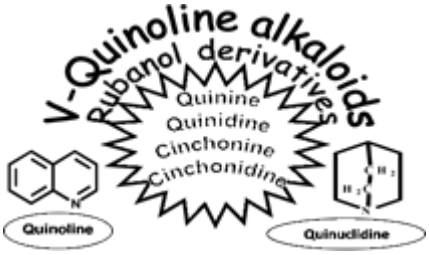
خامساً- القلويدات المشتقة من نواة الكينوليئين

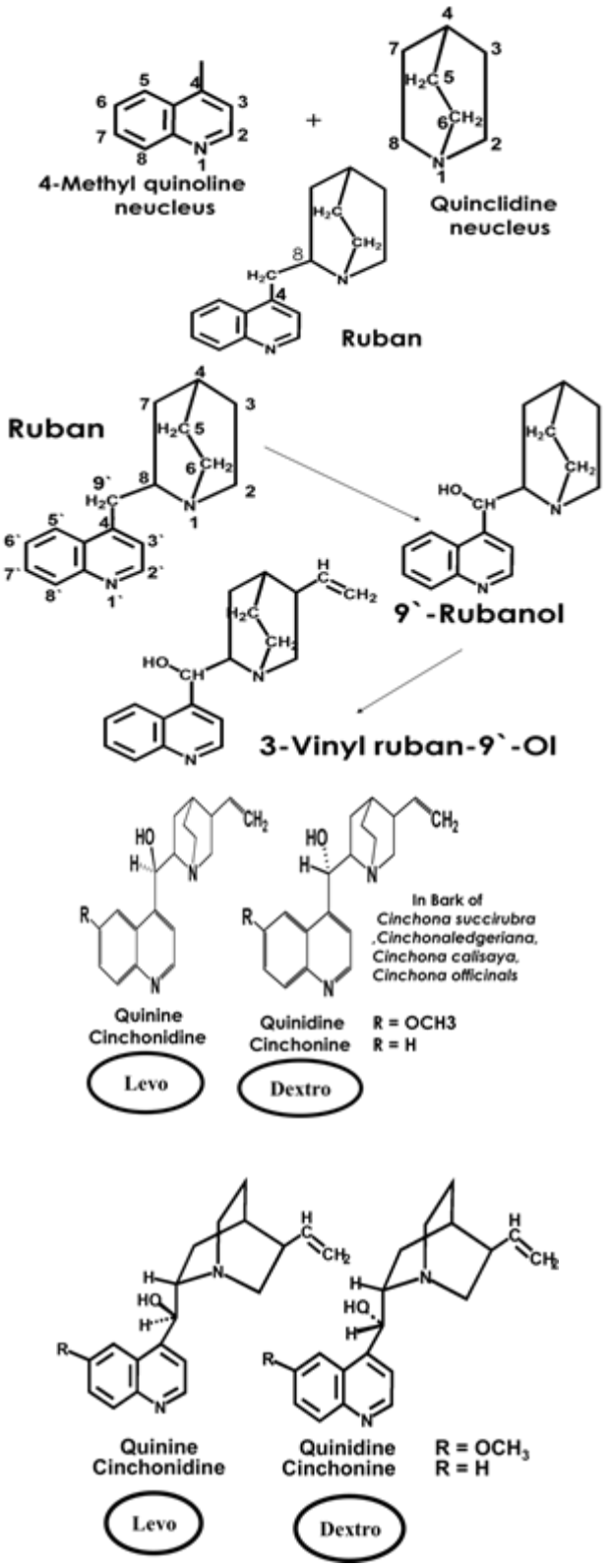






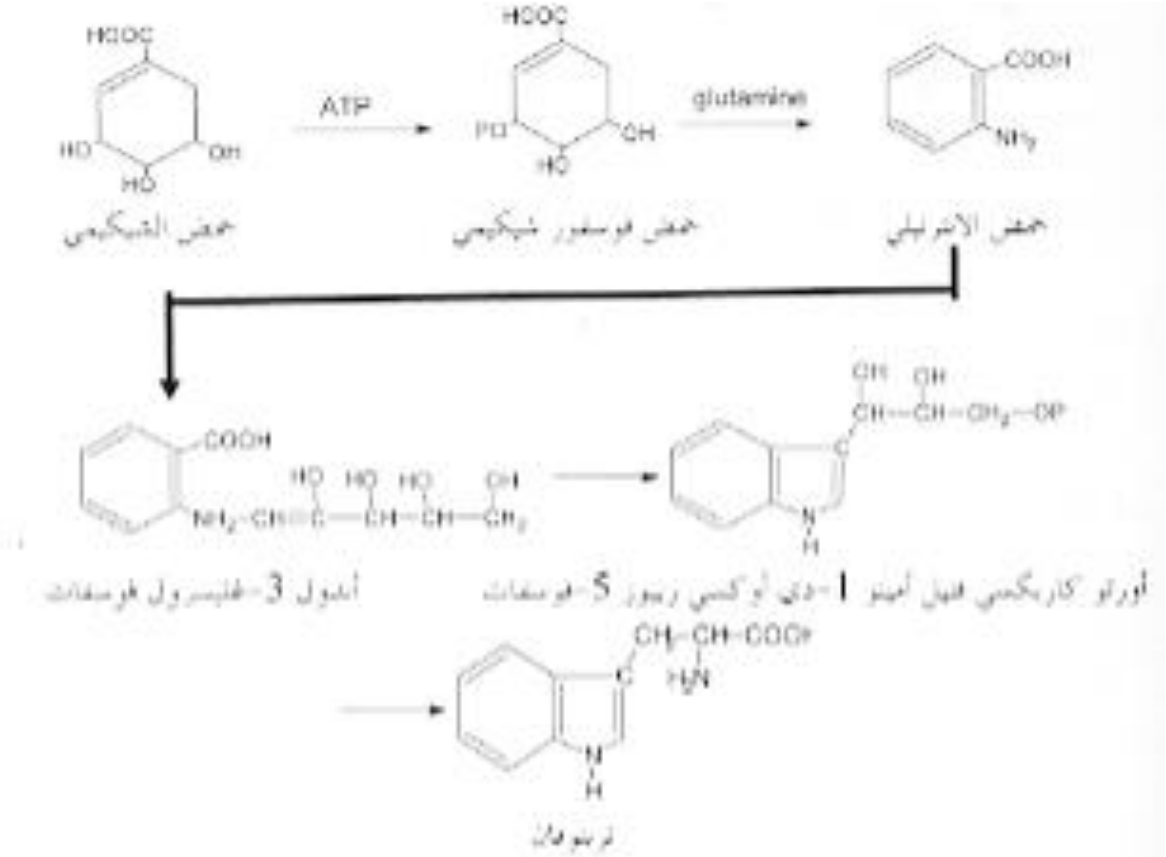
❖ قلويدات الكينا *Cinchona divers* من الفصيلة **Rubiaceae**



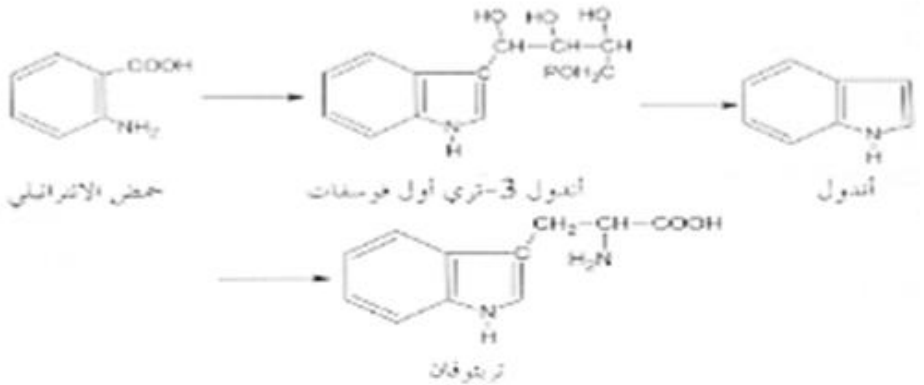


الاصطناع الحيوي:

تشتق قلويدات الكينوليئين من الحمض الاميني التربتوفان والذي يصطنع من مسلك حمض الشكيميك الذي يتحول بوجود ATP إلى حمض فوسفوشيكميك وفي مرحلة ثانية يعطي نواة الكينوليئين



كما يمكن اصطناع حمض التريبتوفان في الخمائر السكرية بنفس الطريقة ولكن باستخدام الفركتوز بدل الريبوز



فحص العقار وتحديد ذاتيته:

يتم الفحص بكشف القلويدات بأحد التفاعلات التالية:

- تفاعل أحمر الكينين: محلول الكينين ←لون احمر بنفسجي.
- كاشف دراجندروف: يعطي راسب برتقالي (ذاتية لكل القلويدات)

الاستخلاص:

1. يتم استخلاص القلويدات أو تحريرها من أملاحها باستخدام محل عضوي كالبنزن ثم تفصل الطبقة البنزينية ونعالج بحمض الكبريت الممدد ثم نقلون الطبقة المائية الحاوية على كبريتات القلويدات لواسطة فحمات الصوديوم بدرجة PH= 6 وهذه القلونة دورها تعديل الوسط وليس تحرير القلويدات من أملاحها ثم نرشح للتخلص من الشوائب ونبرد فتترسب كبريتات القلويدات الأساسية ثم يعاد حل الراسب المتبلور بالماء الحار بوجود الفحم ثم يبرد فتتبلور كبريتات الكينين الأساسية التي يمكن تحويلها إلى كبريتات الكينين المعتدلة والتي نحلها

بحمض الكبريت الممدد بدرجة (60-70) درجة مئوية و3=PH ثم نبرد فتترسب كبريتات الكينين التي تكون على شكل بلورات بيضاء تنفصل عن السائل الطافي الحاوي على بقية القلويدات (كينيدين، سينكونين، سينكونيدين)، يقلون السائل الطافي بعد ذلك بحيث يكون درجة الحرارة لتحرير القلويدات من أملاحها حيث تستخلص بالايثر.

المعايرة: هناك طرق متعددة للمعايرة:

1. نسحق 5 غ من قشور الكينا ونضيف الكلس المطفأ وقليل من الصود الكاوي 5% ونضع في جهاز سوكسيليه ويستخلص بواسطة البنزن فنحصل على خلاصة بنزينية حاوية على القلويدات . يضاف HCl ممدد فنحصل على طبقة حمضية مائية تكون القلويدات فيها بشكل أملاح كلوروهيدرات.
2. نقلون الطبقة المائية الحمضية لتحرير القلويدات من أملاحها.
3. نستخلص بالكلوروفورم ثم يبخر على حمام مائي.
4. نضيف إلى البقية الجافة 10 مل (0.1N HCl) ثم نعاير الزيادة بواسطة الصود عشر نظامي بوجود مشعر احمر الميثيل.
5. المعايرة بجهاز السبيكتروفوتومتر حيث تقاس الكثافة الضوئية عند طول موجة 315 لمحلول القلويدات في HCl .
6. المعايرة بتحديد القدرة التدويرية للضوء المستقطب.
7. معايرة وزنية : وزن الزيادة المتبقية بعد الجفاف.

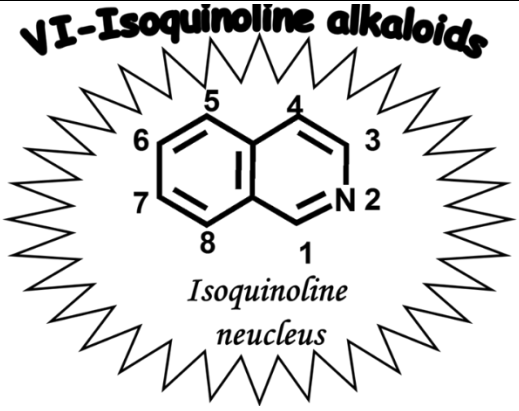
التأثير الفيزيولوجي والاستعمال

1. الكينين Quinine القلويد الأساسي في قشور الكينا ويستعمل كمضاد للملاريا antimalarial drugs
2. وكذلك له تأثير مرخي عضلي في حالات مرضية مختلفة
3. يستخدم الكينيدينQuinidine في معالجة اضطرابات نظم القلب.
4. بينما يستخدم مركبي السنكونين Chinchonine و السنكونيدين Chinchonidine كمركبات له تأثير طبي مضادة للروماتيزم Anti-rheumatic

ملاحظة: الكينيدين والسنكونيدين والسنكونين تمتلك فعالية مضادة للملاريا لكن ليس بفعالية الكينين

- **قلويد الكامبتوثيسين Camptothecin :** يشتق من أنواع نبات camptotheca وله تأثير anticancer (سرطان الكولون والمبيض والرئة)

سادساً- القلويدات المشتقة من نواة الايزوكينوليئين



❖ **قلويدات عرق الذهب*Cephalis ipecacuanha***
من الفصيلة الفوية *Rubiaceae*

الاصطناع الحيوي: يتم الاصطناع الحيوي لقلويدات عرق الذهب ابتداء من Dopamine .

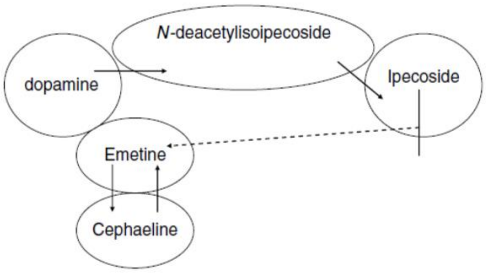
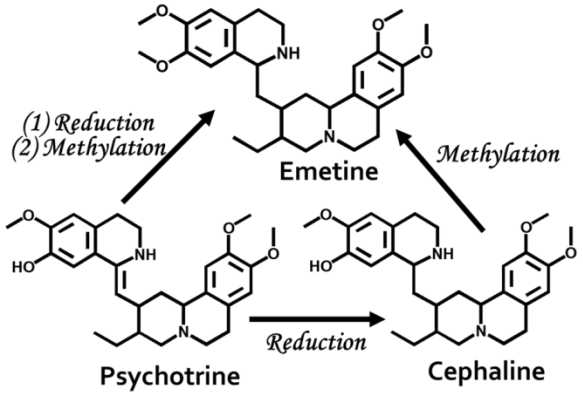


Figure 37. Emetine and cephaeline synthesis pathway.



ملاحظة: الفرق بين الايميتين والسيفالين هو باستبدال جذر ميثوكسي في الايمتين بجذر هيدروكسيل (أي أن السيفالين يحوي زمرة فينولية)، نشتق صيغة البسيكوترين من السيفالين بإدخال رباط مضاعف ومجموع القلويدات يجب ألا يقل عن 2% من وزن العقار

استخلاص الايميتين:

1- مسحوق العقار +كحول (لحل النشاء) خلاصة كحولية (خلات الرصاص) ترسيب الشوائب (H_2S) ترسيب الفائض من خلات الرصاص بشكل كبريت الرصاص ثم نرشح ونبخر الرشاحة ⟵ بقية تحوي أملاح قلويدية HCl كلوروهيدرات القلويدات ثم القلونة NaOH قلويدات حرة وتكون البسيكوترين والسيفالين بشكل فينات الصوديوم أما الايميتين فيبقى حراً لعدم احتوائه على وظيفة فينولية نضيف الايثر الايثيلي ⟵ خلاصة ايثيرية ثم نبخر ⟵ بقية حاوية على الايميتين.

استخلاص القلويدات

نفس الاستخلاص السابق وعندما نصل لمرحلة إضافة الايثر الايثيلي نترك الخلاصة الايثيرية (تحوي ايميتين)، نأخذ الطبقة المائية الحاوية على أملاح الفينات والتي تكون بشكل سائل قلوي نتيجة إضافة NaOH السائل القلوي حمض تعديل الوسط ⟵ أملاح قلويدية (بدلاً من الفينات) NH_3 تحرر القلويدات بعدها نضيف الايثر (يستخلص السيفالين) والكلوروفورم (يستخلص البسيكوترين)

ملاحظة: استخدم الايثر الايثيلي في استخلاص الايمتين لان القسم المستخدم هو الجذر وهو يحوي كمية من النشاء و حماضات كالسيوم والايثير الايثيلي قادر على حل الشوائب

المعايرة:

1- المعايرة الوزنية: وذلك لتحديد عيار مجمل القلويدات بعد استخلاصها وتنقيتها.

2- المعايرة الحجمية: مسحوق العقار+ نشادر (لتحرير القلويدات) نحصل على قلويدات حرة ثم نستخلص بالكلوروفورم (خلاصة كلوروفورمية تحوي قلويدات يضاف إليها فائض من حمض معاير (حمض الكبريت 0.1) ونعاير الفائض من الحمض بقلوي بوجود مشعر احمر الميثيل.

- كما يمكن المعايرة بالطرق الكروماتوغرافية.

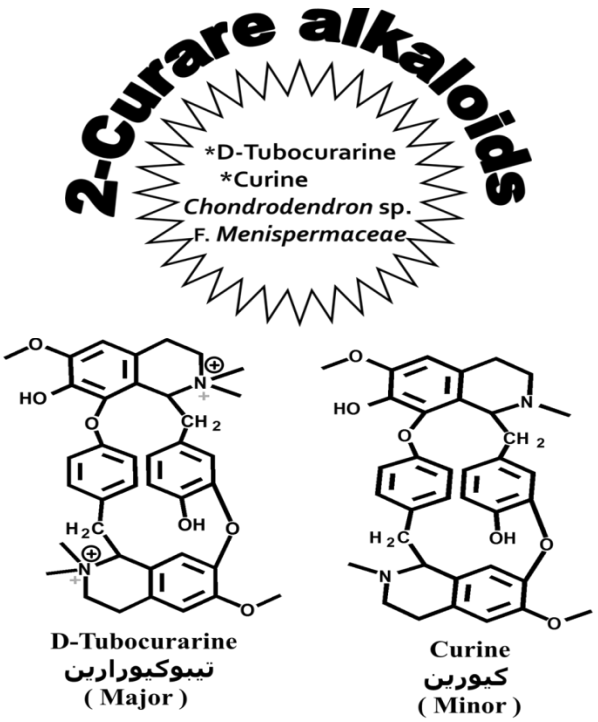
فحص العقار: يعتمد على التفاعلات التالية:

- كلورامين T+ HCl ⟵ لون أحمر (كشف الايميتين)
- دي أزوسلفاتيك ⟵ (لون أحمر (كشف السيفالين)
- KCl +HCl ⟵ لون أحمر يعطي تألقاً عند طول موجة 350 دليل على وجود السيفالين

التأثير الفيزيولوجي

- يعد عرق الذهب بجرعات خفيفة دواءً مقشعاexpectorant ً 0,1- 0,5 % غ/يوم. أما بجرعات كبيرة فهو مقيء Emetic 1,5- 0,5 % غ/يوم.
- مضاد زحار بشكل كلور هيدرات الإيمتين، حيث يتم إعطائها على شكل حقن بطريقة متفاوتة، بينما يعطى كل من الإيمتين ومادة bismuth عن طريق الفم.
- كذلك يملك عرق الذهب والإيمتين تأثيراً مضاداً للزحارAntiamebic بسبب سميته المرتفعة. وبسبب تأثيره في الألياف الملساء فهو أيضاً مضاداً للتشنج.
- لقلويدات عرق الذهب تأثير سام للخلايا لذا استعمل بوصفه مضاداً للسرطان.

❖ قلويدات الكورار



تستخلص من نبات الكوندروندرن *Condrodendron*
الفصيلة القمرية Menispermaceae

الكورار: خلاصة معقدة التركيب غالباً ماتكون نباتية المنشأ (بعض نباتات من الفصيلة القمرية والفصيلة الكشلية). استعمل الكورار قديماً من قبل الهنود في طلاء السهام القاتلة وهي شديدة

السمية إذا اخذت عن الطريق الحشوي.إذ تسبب شللاً في العضلات مع بقاء الإحساس على العكس فالكورار تكاد تكون عديمة التأثير إذا أخذت عن طريق الفم.

الاستخلاص والمعايرة:

تتم تنقية القلويد باستعمال عوامل مرسبة وذلك بتحويله إلى ملح الطرطرات بحيث نحصل على خلاصة حامضية يضاف إليها فحمات الصوديوم فتتحرر القلويدات . نستخلص بالكلوروفورم حيث تؤخذ الخلاصة الكلوروفورمية وتبخر فنحصل على بقية تحول إلى ملح بإضافة حمض ضعيف ثم إعادة البلورة وبالتبخير نحصل على ملح كلوروهيدرات القلويد.

ولمعايرة القلويد نقوم بعد الفصل بعملية تحويل كلوروتوبوكورارين إلى توبوكورارين بإضافة حمض ممدد ثم يعاير التوبوكورارين إما بالطريقة الحجمية أو الوزنية.

التأثير الفيزيولوجي:

تعد خلاصة الكورار سماً عضلياً تسبب شللاً تدريجياً في العضلات المخططة يبدأ عند الإنسان هذا التأثير بشلل عضلات الوجه والعنق ثم الأطراف العلوية وبعد ذلك الأطراف السفلية ثم يصل الشلل إلى العضلات الصدرية وعضلة الحجاب الحاجز ويحدث الموت بوقف التنفس.

الاستعمالات:

- مرخي عضلي خاصة في العمليات الجراحية
- يستخدم في الأمراض العصبية مثل التكَزُّز (حالة من التقلص العضلي المستمر تلو تنبيهات متتالية) وداء باركنسون
- لعلاج الأمراض العقلية.
- استعمل قديماً في طلي رؤوس السهام في الحروب.

❖ **قلويدات خاتم الذهب الكندي *Hydrastis Canadensis***

تستخلص من الجذامير و هي مسؤولة عن النشاط ضد المقاومة المتعددة لعصيات السل *mycobacterium tuberculosis*

الاستخلاص:

1. تحضير خلاصة كحولية بواسطة جهاز سوكسيليه وبعد التبخير نحصل على بقية نضيف إليها الماء الحار فتنحل الشوائب ومن ثم نقوم بتبريدها فترسب الشوائب الراتنجية.
2. نرشح فنحصل على رشاحة نضيف إليها HCl فتتكون املاح هيدروكلوريد البربرين، نضيف ماء حار فينحل الملح
3. نضيف الخلون فيتشكل معقد خلون+ بربرين قليل الانحلال بالماء لكنه ينحل في مزيج (بنزن، كلوروفورم) مما يؤدي إلى تحرير البربرين وترسيبه. نبخر فنحصل على بقية حاوية على البربرين.

يمكن فصل الهيدراستين بإضافة HBr فنحصل على هيدروبروميد الهيدراستين وهو ملح شديد الانحلال في الماء، ويمكن بعدها فصل الهيدراستين بالبلورة المجزأة.

الفحص:

- التصعيد: تتكون بلورات الهيدراستين المصعدة بلون أزرق مع حمض الفوسفومولبيدي.
- يعطي مع حمض الكبريت الممدد وماء الكلور لون أحمر (لوجود البربرين).

- التفريق اللوني على الطبقة الرقيقة أو على الورق باستخدام طور ثابت من السيليكا مثلاً وطو متحرك من (بوتانول+حمض الخل+ماء) . بعد التجفيف يتألق الهيدراستين بلون أزرق والبربرين بلون أصفر

المعايرة: تكون المعايرة الوزنية لمجمل القلويدات

1. نأخذ 10غ من مسحوق العقار ونستخلص بالايثر وبإضافة NH_3 نحصل على خلاصة ايثرية، نضيف ايثر البترول فيترسب البربرين الذي نفصله بالابانة، اما الرشاحة فتحتوي على الهيدراستين.
2. نضيف للرشاحة HCl فيتشكل كلوروهيدرات الهيدراستين التي تنحل في الطبقة المائية، نفصلها فنحصل على خلاصة مائية حمضية ، نقلون ونستخلص بالايثر فينتج بقية توزن وتجفف وتحسب نسبتها المئوية

الاستعمالات:

- الهيدراستين بمقدار0.03 -0.10 بوصفه مقبضاً للأوعية الدموية ورافعاً للضغط الشرياني وهو يزيد من التقلصات العضلية للرحم لذلك يستخدم في معالجة النزوف الرحمية وبوصفه مسهلاً للولادة أما بمقادير كبيرة يسبب الاختلاج من الشلل.
- يؤثر البربرين بوصفه خافضاً للضغط الشرياني ومرخ لحركة الأمعاء وتقلصات الرحم كما أنه يستخدم بشكل أساسي في معالجة الليشمانيا.
- يعطى الهيدراستين بمقدار 15-0.5 ملغ /يوم أو خلاصة 3-0.5غ/يوم في النزوف الرحمية والدوالي.

❖ **قلويدات الخشخاش الأبيض المنوم *Papaver somniferum album***

الفصيلة الخشخاشية *Papaveraceae*

للخشخاش الانواع التالية: الخشخاش الأجرد *P. glabrum*، الخشخاش الابيض *P. album*، الخشخاش الاسود *P. nigrum*

المكونات الفعالة: قلويدات الأفيون التي تتواجد جميعها بشكل أملاح لحمض الميكوني Mequinc نسبتها 20% وعددها حوالي 20 قلويد ،

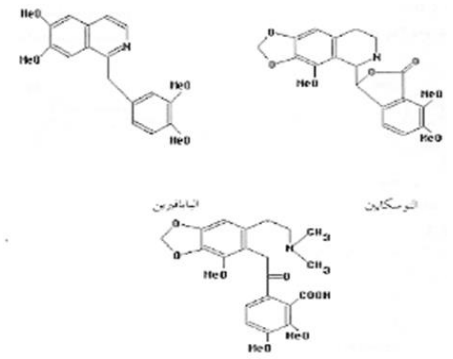
تنتمي هذه القلويدات إلى مجموعات كيميائية متعددة. وإن كان من أهمها هو morphine، والكودئين codeine، thebaine، papaverine ، Narcotine ، narceine

جميع هذه القلويدات تشتق من المجموعات التالية:

1- **القلويدات من نواة الإيزوكينولئين** أهمها البابافيرين والناركوتين،

- **البابافيرين**: 0.5- 1%، لاينحل بالماء، شديد الانحلال بالايثرو الكلوروفورم ويستخلص من محاليله بالكلوروفورم
- **الناركوتين**: 8-12% (المشده) وأصبح يسمى بالنيوسكابين لأن هذا القلويد لايسبب الاعتياد ويستعمل كمضاد للسعال Antitussive، وهو ينحل في المحلات العضوية ومحاليل القلويات الممددة، بالتسخين تفصل الوظيفة اللاكتونية وتتحرر الوظيفة الكربوكسيلية.

- **النارستين**

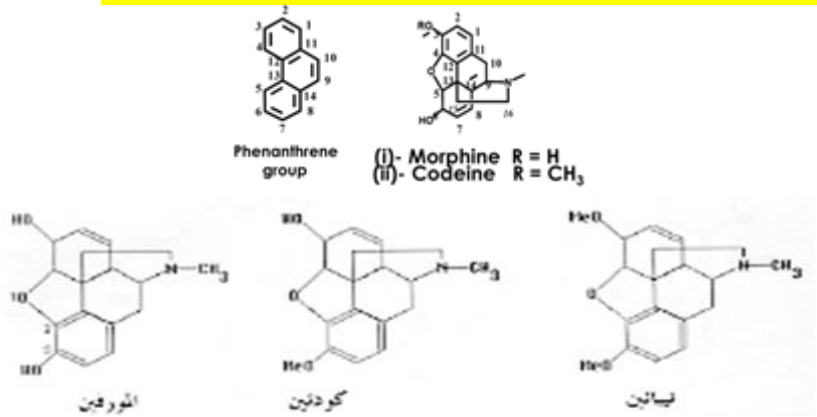


النارسيتين

- قليلاً مايكون للبابافيرين خصائص مسكنة ومنومة .
- يمتلك خصائص موسعة للأوعية وحالة للتشنج spasmolytic لذلك يستعمل في حالات الربو
- يستخدم موسع للأوعية في الخثار المحيطي
- في الوقت الحالي يستخدم لعلاج عنانة الذكر حقناً

2- القلويدات المشتقة من نواة الفينانترين Phenanthrene group

وأهمها المورفين morphine، الكودئين codeine والتيبائين thebaine



المورفين: أمين ثالثي يمتلك وظيفتي OH واحدة على C_3 وثانية على C_6 وبإضافة زمرة ميثيل على الوظيفة الفينولية يتشكل الكودئين.

1. يستخدم تحت المراقبة كمسكن ألم قوي في العمليات الجراحية وآلام السرطان الشديدة
2. مثبط للجملة العصبية المركزية
3. يسبب حالة من الشمق (النَّشاط وَمَرَحُ الجنون) وانفصال عقلي
4. يسبب الإمساك لذلك يستخدم في بعض حالات الإسهال

بالرغم من أن المورفين يعطى فموياً إلا أنه يعطى حقناً كإجراء اسعافي للألم الشديد

الكودئين Codeine:

قلويد ذواب في الماء والايثر والكلوروفورم وهناك اختبارات لونية للتمييز بين الكودئين والمورفين:

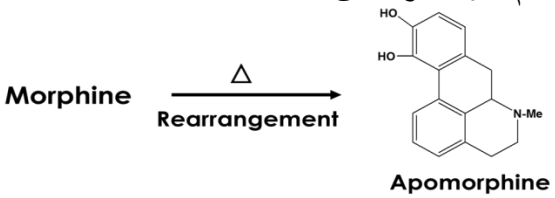
- مسكن ألم أقل من المورفين بعشر مرات ويعطى فموياً
- مضاد للسعال ومهدئ في حالات السعال الجاف

مشابهات المورفين نصف الصنعية Semi-synthetic morphine-like derivatives

-1- **Codeine** usually obtained by semi-synthetic from morphine .

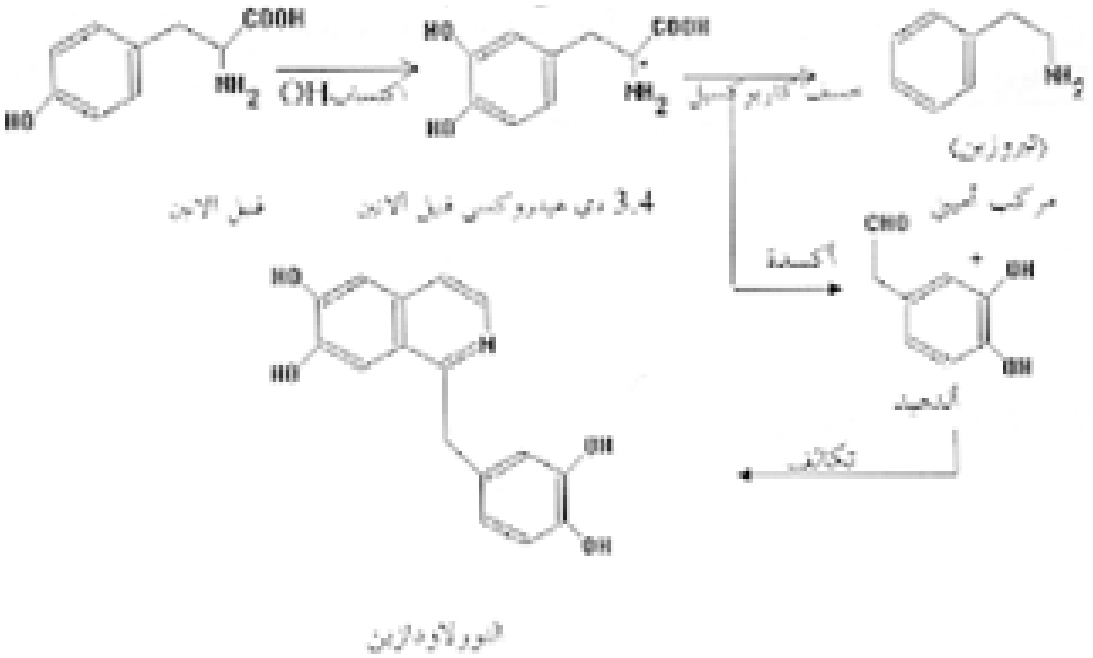
$$\text{Morphine} \xrightarrow{Me_2SO_4} \text{Codeine}$$

الهيروئين Heroin : هو أسيتات المورفين وهو مسكن ألم ومنوم مسبب للإدمان بشكل كبير لديه خواص محبة للدسم أكثر لذلك يكون أفضل في النقل والامتصاص
يصنع بالأصل لكي يستخدم كمهدئ ومسكن للسعال.

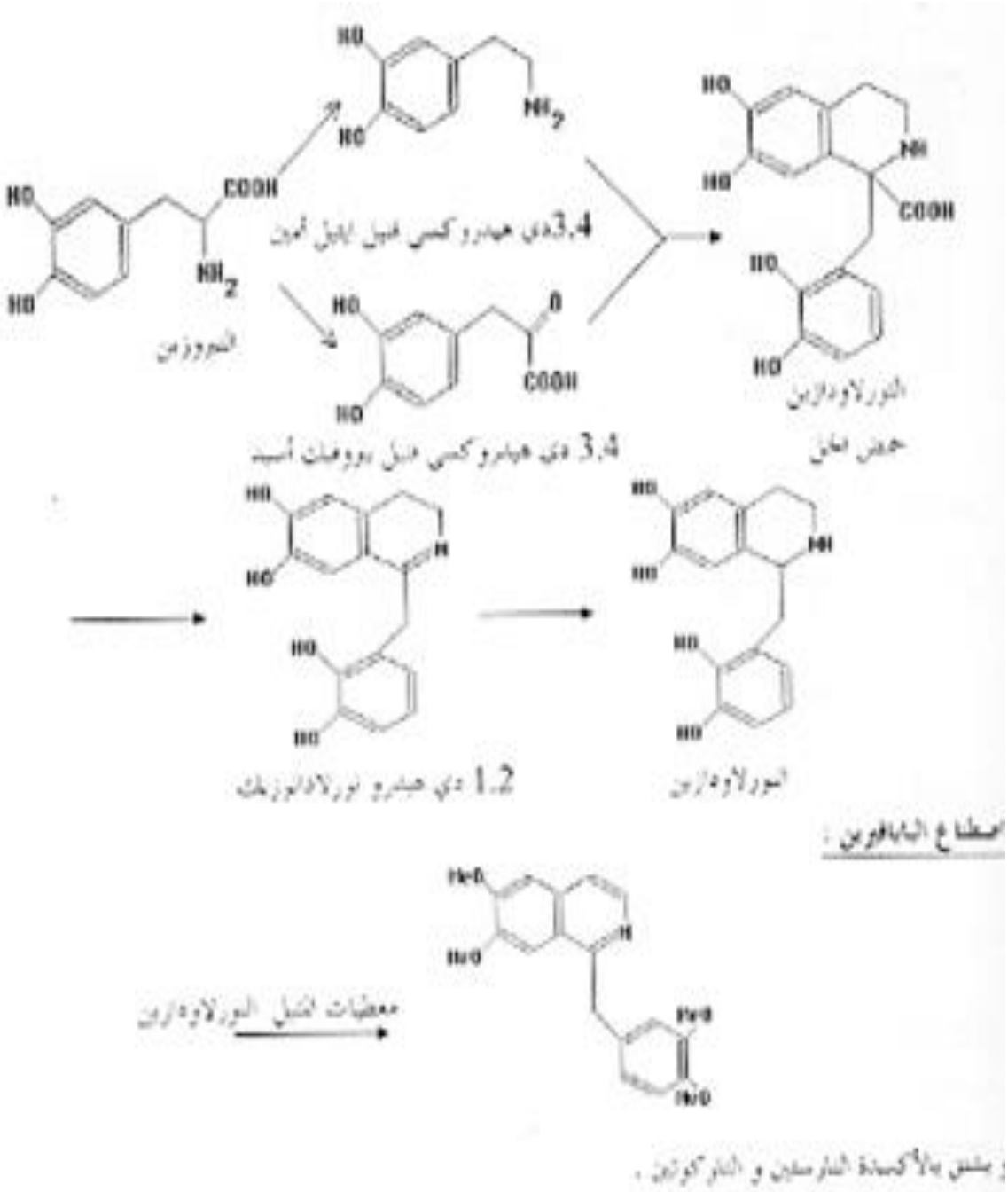


أبومورفين Apomorphine: ليس له خواص مسكنة للألم، مقيء قوي يستخدم حقنا في حالات التسمم الاسعافية، يستخدم للتحكم بأعراض داء باركنسون

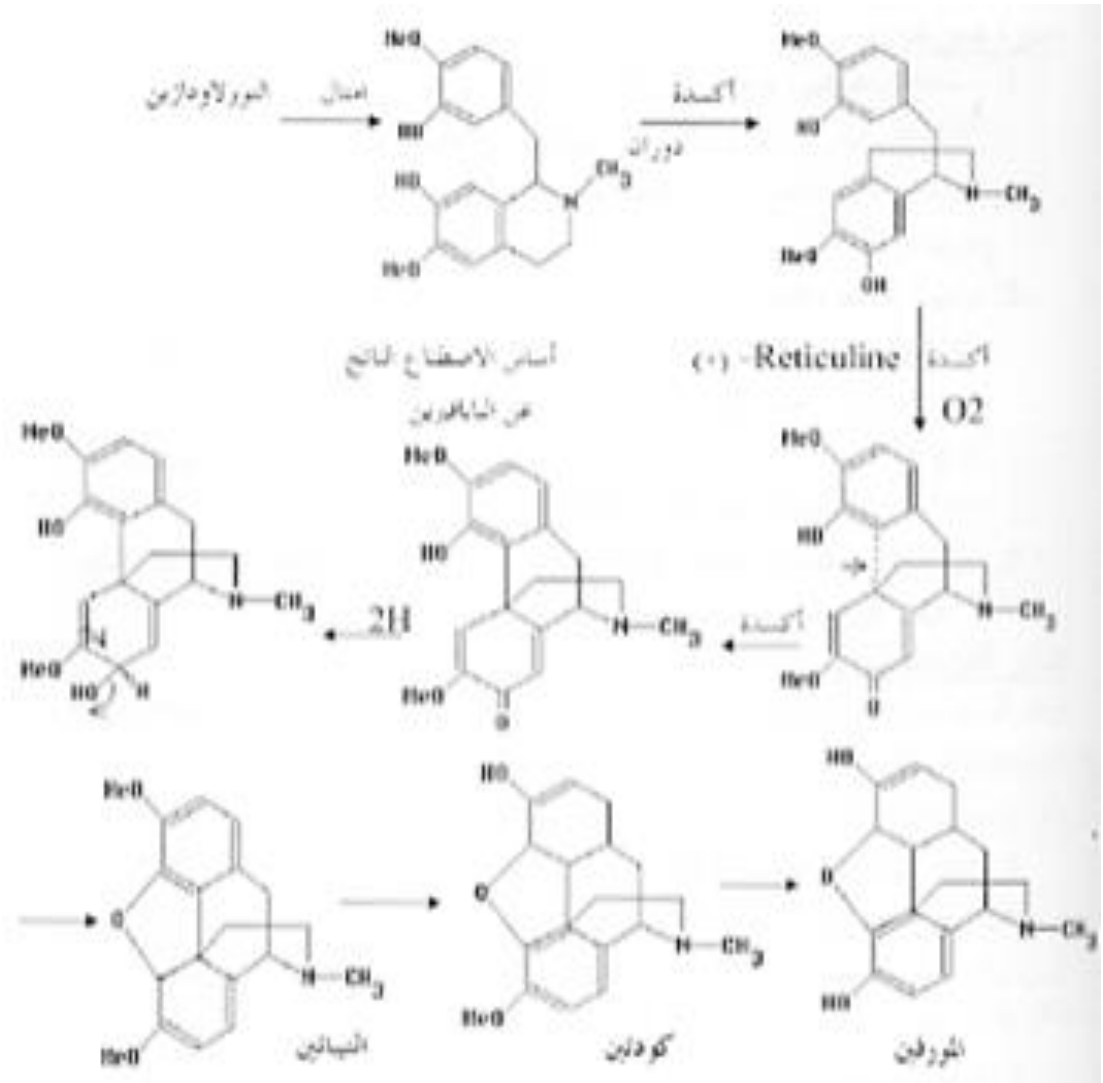
الاصطناع الحيوي:
تشتق من الحمض الأميني التيروزين (فينيل ألانين) أساس الاصطناع الحيوي وباستخدام الفحم الموسوم وجد بانه يمكن أن يسلك أحد الطريقين التاليين:
الطريق الأول: حيث يتشكل من التيروزين أمين فينولي وألدهيد، يتم التكاثف بينهما ليعطي مركب مهم وأساسي في اصطناع جميع قلويدات الأفيون سواء المشتقة من نواة الايزوكينولين أو المشتقة من نواة الفينانثرين وهو مركب Nulandanosine ويتم الاصطناع كما يلي:



ملاحظة : يتم اشتقاق النارستين والناركوتين بالأكسدة.
الطريق الثاني: وهي طريقة محتملة للاصطناع الحيوي تتم باستخدام التقانة الحيوية حيث يتشكل من التيروزين أمين فينولي ومشتق كربوكسي يؤدي تكاثفهما إلى مركب يتحول لاحقاً إلى Nurlandanosine



اصطناع الكودئين واالتيبائين والمورفين



الاستخلاص:

1- **من الأفيون الخام:** بما أن القلويدات تكون بشكل املاح لحمض الميكوني، لذلك يتم استخلاصها بالماء الحار ثم يتم التحرير بكلور الكالسيوم فيترسب ميكونات الكالسيوم، نرشح ونكثف الخلاصة فيتبلور ملح (غريكوري) ملح مضاعف من كلورهيدرات المورفين والكودئين. نرشح ونأخذ الرشاحة الحاوية على القلويدات غير المتبلورة (تيبائين، نارستين، بابافيرين) نضيف النشادر فتتحرر هذه القلويدات المحررة بالكلوروفورم وتفصل القلويدات الحرة بالراتنج المبادل للشوراد

2- **من المحافظ:** مسحوق المحفظة+ ماء+ كبريت الصوديوم فتعطي خلاصة نكثفها فنحصل على خلاصة سيالة، نضيف الكحول لنحصل على خلاصة كحولية وبإضافة كبريتات النشادر والبنزن وترسب المورفين.

معايرة المورفين:

1. استخلاص المورفين: يوجد المورفين بشكل ميكونات المورفين لذلك يتم استخلاصه بالماء إلا أن هذا الاستخلاص ليس تاماً، لذا نلجأ إلى حل المورفين باضافة لبن الكلس الذي يعمل على إزاحة القلويدات من أملاحها ويترسب حمض الميكوني وبسبب وجود الوظيفة الفينولية يتحول المورفين إلى مورفينات الكالسيوم المنحلة بالماء ثم نرشح .
2. ترسيب المورفين وتنقيته: يضاف إلى كمية من الرشاحة السابقة كلور الأمونيوم الذي يتحد مع الكلس ويمرر النشادر الذي يرسب المورفين وتلعب كمية كلوروالأمونيوم الزائدة دور وقاء وتتم عملية الترسيب بوجود مزيج (كحول 90+ ايثر) الذي يحل الشوائب التي

تصاحب المورفين، يترك المزيج 24 ساعة ثم يرشح على مرشحة زجاجية مغسولة بالايثر ثم بالماء المشبع بالمورفين والايثر حتى نفاذ أي أثر للكلوروفورم ثم يجفف في المحم100-102).

3. حل المورفين ومعايرته حجمياً: يؤخذ المورقين السابق ويحل في الكحول الميتيلي ويعاير بمحلول من حمض كلور الماء عشر نظامي بوجود مشعر أحمر الميثيل.

التسمم بالأفيون: يعتبر عقار مشده يسبب الاعتياد ويسبب التسمم أو الموت.

- **التسمم الحاد**: ينشأ من تناول كميات كبيرة دفعة واحدة حيث يسبب طور من النشوة والتنبيه، يصاب الانسان بدوار وغثيان ثم إقياء ومن ثم يعاني من اضطراب في التنفس ويأتي الموت بوقف التنفس.
- **التسمم المزمن**:(الادمان): ينتشر الادمان بين الشعوب الفقيرة والأشخاص الذين يريدون الهروب من الواقع فالمدمن يمضغ الأفيون وغالباً مايدخنه على شكل لفائف تحوي التبغ ويمر المدمن على الأفيون بعدة مراحل تبدا بطور النشوة والتنبيه مع زيادة الاحساس ثم طور الخمول الذي يتبعه السبات والموت بوقف التنفس عند المقادير الكبيرة.

الفحص:

- الفحص النباتي: فحص قطع النسول التي تكون بلون بني وقطع من البشرة الخارجية للمحفظة.
- الفحص الفيزيائي والكيميائي: تشخيص حمض الميكوني:
- ينقع الأفيون في الماء بنسبة 10/1 ثم نرشح ونضيف HCl ثم نستخلص بالايثر ونضيف للخلاصة الايثرية فوق كلور الحديد لتعطي لوناً أحمرا
- الفحص الحيوي: نقوم بحقن المورفين لفأر التجربة ثم نحسب المقدار المسبب حرف S لذيل الفأر، ونقوم بتحديد القدرة المسكنة بتطبيق قوة ضاغطة على ذيل الفأر ثم يعطى المورفين بالحقن ويحدد الزمن.

تشخيص القلويدات:

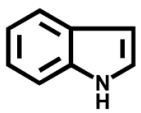
- التفريق اللوني على الورق: تطبق الطريقة على الصبغة في الكحول 60 ويستخدم البوتانول المشبع بالماء كطور متحرك.
- التفريق اللوني على الطبقة الرقيقة: يستخدم السيليس كطور ثابت و(البوتانول ، حمض الخل، ماء) كطور متحرك ويطبق كاشف دراجندروف لاظهار البقع

الأشكال الصيدلانية:

1. مسحوق معاير على أساس انه يحوي 10% مورفين.
2. الخلاصة المائية: وهي معايرة ان تحوي 20% من المورفين.
3. الخلاصة الكلية: وتحوي على 50% من المورفين

الأفيون الخام Crude opium : مسكن Analgesic، مخدر narcotic، مسكن للسعال ، صبغة الأفيون لمعالجة الاسهال الشديد ، يدخن تقليديا من أجل اللذة

سابعاً- القلويدات المشتقة من نواة الاندول Indol Derivatives



وتضم القلويدات التالي:

- ❖ قلويدات الجوز المقيء Nux Vomica Alkaloids
- ❖ قلويدات فول كالابار Calabar alkaloids
- ❖ قلويدات مهماز الشيلم Ergot Alkaloids
- ❖ قلويدات الروالفيا الثعبانية Rauwalfia serpentine
- ❖ قلويدات الفنكا Vinca Alkaloids

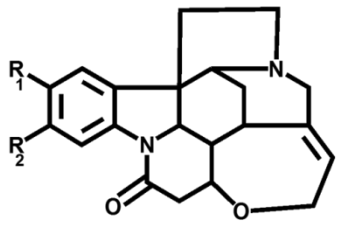
❖ **قلويدات الجوز المقيء *Strychnos mis vomica***

الفصيلة الكشلية *Logoniaceae*

أشجار أو شجيرات وتتوزع بخاصة في المناطق الحارة من آسيا وأمريكا الجنوبية وأفريقيا ويحتوي على قلويد الستركنين والذي يمتاز بوصفه منبه عصبي بمقادير قليلة، وتأثير سام خالج بمقادير كبيرة.

القسم المستعمل: البذور.

المكونات الفعالة: قلويدات اندولية أهمها الستركنين Strychinine والبروسين Brucine إضافة إلى وجود قلويدات ثانوية في سويداء البذرة حيث يتوضع الستركنين في الخلايا المركزية قريباً من الرشيم فيما يتوضع البروسين في الخلايا المحيطية قريباً من البشرة. كما يحتوي نبات الجوز المقيئ على قلويدات غير هامة تكون بشكل أملاح لحمض الماليك أو حمض الكلوروجيني.



R1= R2 = H Strychnine

R1= R2 =OCH_3 Brucine

التأثير الفيزيولوجي :

يعد عقاراً ساماً نظراً لوجود الستركنين Strychinine حيث استخدم مبيداً للقوارض. يؤثر بكميات قليلة منبهاً للجملة العصبية المركزية (منبه نخاعي) حيث يؤثر في النخاع الشوكي .

الاستعمالات: استخدم الستركنين سابقاً كمنبه للدورة الدموية في مثل حالات الصدمة الجراحية ولكن يقتصر استخدامه الآن إلى منبه للتنفس في بعض حالات التسمم مثل المريات (عقاقير مرة منشطة للشهية bitters تحسن مادة الستركنين الشهية وعملية الهضم

يتم معالجة البذور بسلسلة من العمليات لتخفيض سميتها.

يملك الستركنين Strychnine والبروسين Brucine الفعالية نفسها غير أن البروسين أقل فعالية وسمية وأهم **التأثيرات هي:** مقوي عصبي ومقوي للعضلات- مضاد للباربيتورات والبرومور والمقدار 0.05-0.15غ/اليوم- المقدار السام 0.02غ/اليوم، حيث يسبب ضجر وانزعاج من الضوء واختلاج يشبه الكزاز ويميل الرأس نحو الخلف وتتقلص عضلات الفك ثم الحجاب الحاجز ثم يحدث الموت بسبب الاختناق.

استخلاص قلويدات الجوز المقيء:

يتم في البدء استخلاص مجمل القلويدات وبعدها يتم فصل الستركنين من البروسين اعتماداً على التباين في درجة انحلال القلويدات وأملاحها

يؤخذ مسحوق البذور+ الكلس المطفأ + ماء ← عجينة+ ماءات الكالسيوم ← أملاح كلسية (شوائب) + قلويدات ثم استخلاص بالكلوروفورم ← خلاصة كلوروفورمية + حمض ممدد ← أملاح قلويدية منحلة ثم نقلون ← تحرير القلويدات + كلوروفورم ← خلاصة ثم تبخير ← بقية + كحول ممدد 25% ← ينحل البروسين ولا ينحل الستركنين فنحصل على رشاحة وراسب مبلور

الراسب: هو الستركنين الذي ينقى بالبلورة.

الرشاحة: تحتوي على البروسين + قليل من الستركنين، نضيف حمض الحماض الذي يساعد على البلورة ← تكوين أملاح حماضات ثم الكحول المطلق ← انحلال حماضات الستركنين وعدم انحلال حماضات البروسين.

ملاحظة: البروسين عبارة عن دي ميثوكسي ستركنين ويفصل عن الستركنين بإضافة محلول النشادر في وسط حمضي حيث يترسب الستركنين بينما يستغرق البروسين فترة طويلة كي يترسب.

المعايرة: تتم المعايرة كما يلي:

1- معايرة مجمل القلويدات على شكل ستركنين وذلك بعد تحويل البروسين إلى ستركنين بالأكسدة بواسطة حمض الآزوت = حمض الكبريت) وفق المراحل التالية:

1- **الاستخلاص**: 10 غ مسحوق +كلوروفورم+ كحمول (في وسط نشادر لتحرير القلويدات من أملاحها).

2- **التنقية**: يتم معالجة الطبقة الكلوروفورمية بمحلول ممدد من حمض الكبريت ⟵ كبريتات القلويد + نشادر ⟵ تعديل الوسط ثم يم الاستخلاص بالكلوروفورم (نحصل على خلاصة كلوروفورمية تحوي قلويدات حرة نقية).

3- يتم تخريب البروسين بتحويله إلى ستركنين بعملية الأكسدة خلال 30 دقيقة وبدرجة حرارة (10-20) درجة مئوية.

4- معايرة الستركنين الكلي (يمثل كلاً من الستركنين والبروسين) باستعمال فائض من حمض الكبريت 10مل (0.1 N) ثم يعاير الفائض بالصود 0.1N بوجود مشعر احمر الميثيل (ينقلب اللون من أحمر ورددي إلى أصفر برتقالي.

5- لتحديد عيار البروسين نجري معايرة للستركنين بعد فصله عن البروسين كما في طريقة الاستخلاص ومن طرح الحجم المستهلك في هذه المعايرة من الحجم المستهلك في المعايرة الاجمالية نستطيع تحديد عيار البروسين في العقار.

الكشف:

1. كشف القلويدات العامة.
2. الكشف عن نواة الاندول.
3. اتباع طرق الكروماتوغرافيا مثل HPLC أو TLC.

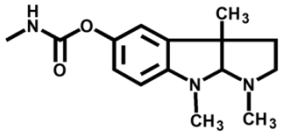
❖ **قلويدات فول كالابارا *Physostigma venenosum***

الفصيلة القطانية Leguminosae

القسم المستعمل: البذور

المكونات الفعالة: قلويدات مشتقة من نواة الاندول من أهمها:

- الايزرين (فيزوستيغمين) *Physostigma*:



Physostigmine
(Eserine)

❖ **الجيتريرين**: هو أمينو أوكسيد الفيزوسيغمين ،يتم التحول بينهما بالأكسدة والارجاع

الاستخلاص:

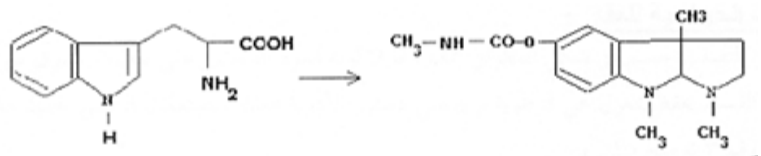
يتم في البداية استخلاص كافة القلويدات ثم فصل الايزرين بشكل ملح صفصافات الايزرين .

مسحوق البذور +كحول حار ⟵ خلاصة كحولية (تبخير يعطي بقية + ماء حار(طرد الشوائب) تنحل القلويدات بالماء الحار بينما تبقى الشوائب بشكل غير منحل بحيث تتصلب بالتبريد (مواد شمعية- مواد دسمة) ⟵ رشاحة لأما بقية (الشوائب) تهمل.

رشاحة (تحوي أملاح القلويدات)+ قلونة بفحمات الصوديوم ⟵ تحرير القلويد وطرده إلى الطبقة العضوية + ايثر ⟵ خلاصة ايثرية تحوي قلويدات حرة (إضافة حمض الكبريت) يؤدي إلى تشكل كبريتات القلويد + صفصافات الصوديوم (تساعد على البلورة) يؤدي إلى تشكل صفصافات الايزرين (مسحوق بلوري عديم اللون) ينقى بالبلورة المجزأة.

ملاحظة: للحصول على الايزرين بشكل حر نقوم بحل صفصافات الايزرين بالماء الحار ثم القلونة بماءات الصوديوم والاستخلاص بالايثر ، ثم تبخير الخلاصة الايثيرية.

الاصطناع: يتم الاصطناع الحيوي للايزربن من حمض التيربتوفان:



المعايرة: تتم المعايرة باستعمال فائض من فحمات الصوديوم ويعاير الفائض منها بحمض عياري بطريقة الرجوع وذلك باستخدام حمض الكبريت 0.1N.

التأثير الدوائي:

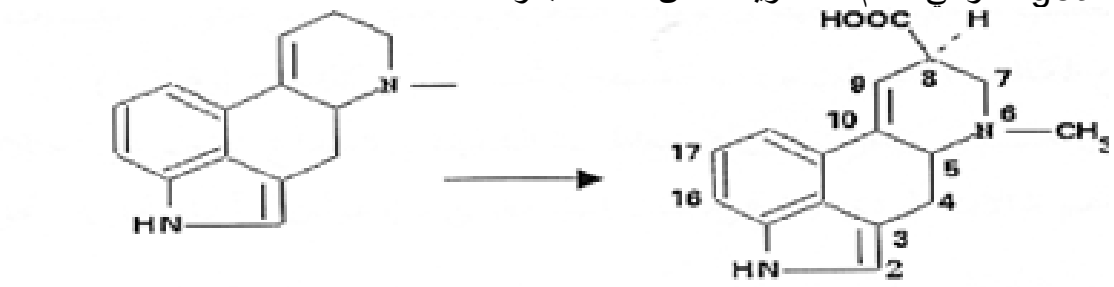
- للإيزرين تأثير مقلد نظير ودي حيث يبطئ القلب ويقبض الحدقة ويزيد حركة الأمعاء الدقيقة ويثبط عمل الكولين استراز الذي يخرب الاستيل كولين كما يدعم التأثير نظير الودي.
- يستخدم الايزرين بشكل قطرة عينية (صفصافات الايزرين) لمعالجة ارتفاع ضغط العين (الزرق Glucoma).

❖ **قلويدات مهماز الشيلم**

مهماز الشيلم Ergot of rye هو شكل متصلب Solid shape من أشكال تطور الفطر *Claviceps purpurea* والذي وينتمي إلى الفطريات الزقية Ascomycetaceae.

المكونات الفعالة:

القلويدات: وهي العناصر الفعالة وتشتق من نواة الاندول وجميع هذه القلويدات مشتقة من حمض الليزرجي (نواة إندول+ نواة إيزوكينوليئين)، ويدعى مجموع هاتين النواتين باسم Ergotin وهي تضم 12 قلوياً ضمن ثلاث مجموعات:



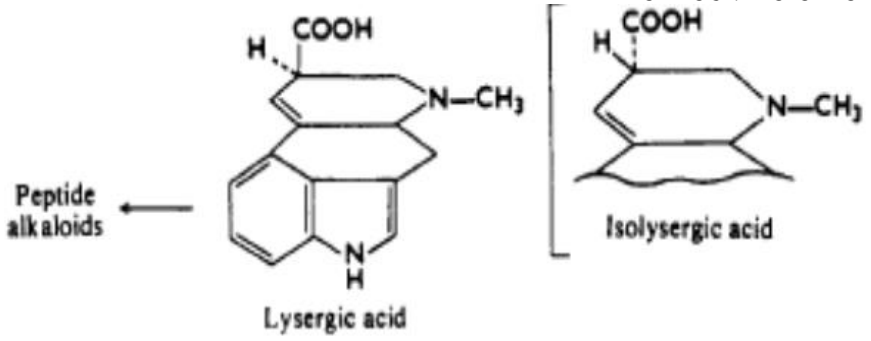
Ergolin lesergic acid

قلويدات مشتقة من نواة الأندول وتقسم قلويدات مهماز الشيلم إلى مجموعتين:

1- قلويدات نمط كلافين clavine وهذه من مشتقات 6-8-dimethylergoline وقد تمت دراستها بشكل مكثف في مزارع mycelium لفطر الإرغوت.

2- مشتقات حمض الليزيرجيك lysergic acid التي هي قلويدات ببتيدية وهي النشطة من الناحية الدوائية.

3- يتألف حمض الليزيرجي وحمض الإيزوليزرجي iso-lysergic acid من اتحاد نواتي الإندول ونواة إيزوكينولئين.



ويدعى مجمع هاتين المجموعتين باسم Ergolin وهي تضم 12 قلوياً ضمن 3 مجموعات كما هو مبين في الجدول التالي:

Table 27.6 Alkaloids of ergot.

	Alkaloid	*Formula*
I. Ergometrine Group	Ergometrine Ergometrinine	$C_{19}H_{22}O_2N_3$
II. Ergotamine group	Ergotamine Ergotaminine	$C_{33}H_{35}O_5N_5$
	Ergosine Ergosinine	$C_{30}H_{37}O_5N_5$
III. Ergotoxine group	Ergocristine Ergocristinine	$C_{35}H_{39}O_5N_5$
	Ergocryptine Ergocryptinine	$C_{32}H_{41}O_5N_5$
	Ergocornine Ergocorninine	$C_{31}H_{39}O_5N_5$

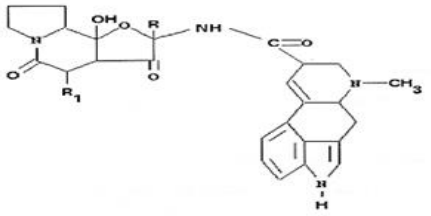
1- مجموعة الإرغوتامين ergotamine (غير منحلة بالماء) وتضم: Ergotamine, Ergotaminine ، Ergosine.

التأثير الفيزيولوجي:

- الارغوتامين مقو لتقلصات الرحم بعد الولادة ويعالج النزوف الناجمة عن ذلك.
- يشل العصب الودي لذلك فهو مفيد في نوبات الشقيقة (يستعمل على شكل ملبسات أو حبابات وهو يشارك مع الكافيين لتسكين آلام الشقيقة) تحت مسمى (ك- ارغوت)
- كما يستعمل دي هيدرو ارغوتامين في معالجة الشقيقة والصداع الناجم عن اختلاف الطقس كونه من أهم شالات العصب الودي

2- مجموعة الإرغومترين ergomtrine: (منحلة بالماء) وتضم الإرغومترين والإرغومتريدين. يعطي بالإماهة حمض الليزرجي واميونوبروبانول

3- مجموعة الإرغوتوكسين ergotoxine (غير منحلة بالماء) وتضم :



و تضم : ١- إرغوكريبيتين (أهمها)
٢- إرغوكريبتينين
٣- إرغوكورنين
٤- إرغوكورنينين
٥- إرغوكريستين
٦- إرغوكريستينين

الإرغوتامين R=CH٣ ، R١=C٦H٥CH٢ — الإرغوكونين R١=R=CH-(CH٣)٢

التأثير الفيزيولوجي: على الرغم من أن مستحضرات الإرغوت كانت تستخدم شعبياً أثناء المخاض لكي تساعد على الولادة، وتتخفض النزف بعد الولادة فإنه تم استبدال الإرغوت نفسه على نطاق واسع في دساتير العقاقير بالمركبات القلويدية المعزولة منه يعد الإرغوتامين أقوى القلويدات ضمن هذه المجموعة فهو يعمل على تقوية تقلصات الرحم الواهنة بعد الولادة، ويوقف النزوف الناتجة عن ذلك، وبما انه يشل العصب الودي فإنه يفيد في نوبات الشقيقة migraine حيث يستعمل بشكل محلول، ملبسات أو حبابات وهو يشارك مع الكافيين (لتسكين نوبات الشقيقة) كما تستعمل أملاح دي هيدرو إرغوتامين نصف التخليقية في معالجة الشقيقة والصداع الناتج عن اختلاف الطقس كونه من أهم شالات العصب الودي التي تحوي إرغوتامين طرطرات.

الاستعمالات: يؤثر في عضلة الرحم (الارغومترين) وهو رافع للضغط وتستخدم أملاحه كما تستعمل أملاح الميثيل إرغومترين باسم مترجين على شكل قطرات أو حبابات. تعطى هذه الأشكال الصيدلانية في النزف مابعد الولادة والنزوف الطمثية والرحمية المختلفة المنشأ.ويوجد الميثيل إرغومترين بشكل ملح الماليات في الصيدليات وله شكلين: أمبول اسم يحوي 0.1ملغ، وقرص ملبس يحوي 0.125 ملغ.

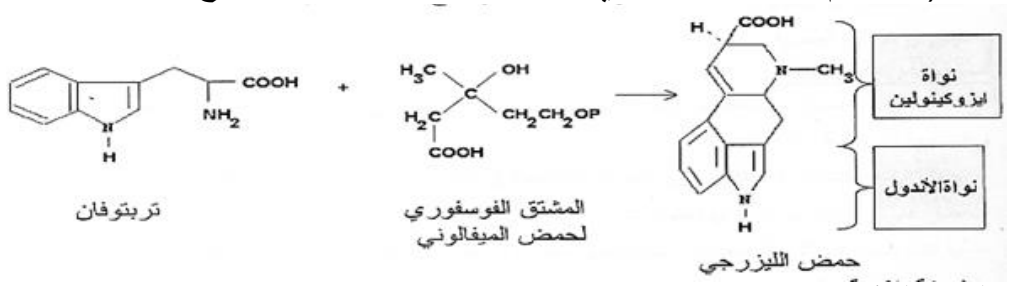
الاستعمال والانسمام المهمازي:

الانسمام المزمن: يتجلى باضطرابات هضمية واضطرابات حسية مما يؤدي إلى حدوث موات أو فقدان العضو ذاته.

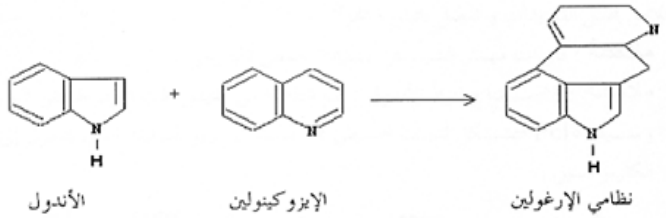
الانسمام الحاد: يتجلى بأعراض تشنجية ترافقها تقلصات عضلية مؤلمة مع اضطرابات نفسية بسبب وجود حمض الليزيرجي (أساس مركبات مهلوسة). إن الخواص المسهلة للولادة التي يتمتع بها العقار السبب الرئيسي باستعماله في الطب الشعبي بوصفه دواءً مجهضاً.

الاصطناع الحيوي:

الطريقة الأولى: يتم الاصطناع اعتباراً من التريبتوفان بالاتحاد مع المشتق الفوسفوري لحمض الميفالونيك(استخدام المشتق الفوسفوري لحمض الميفالونيك من أجل انتاج الطاقة.



الطريقة الثانية: أن يتم الاصطناع باتحاد مع الاندول مع الايزوكينوليئين فينتج لدينا الارغومترين:



ملاحظة: يتم اتحاد حمض الليزرجي مع الحموض الأمينية لتعطي القلويات الببتيدية وذلك وفق طريقين:

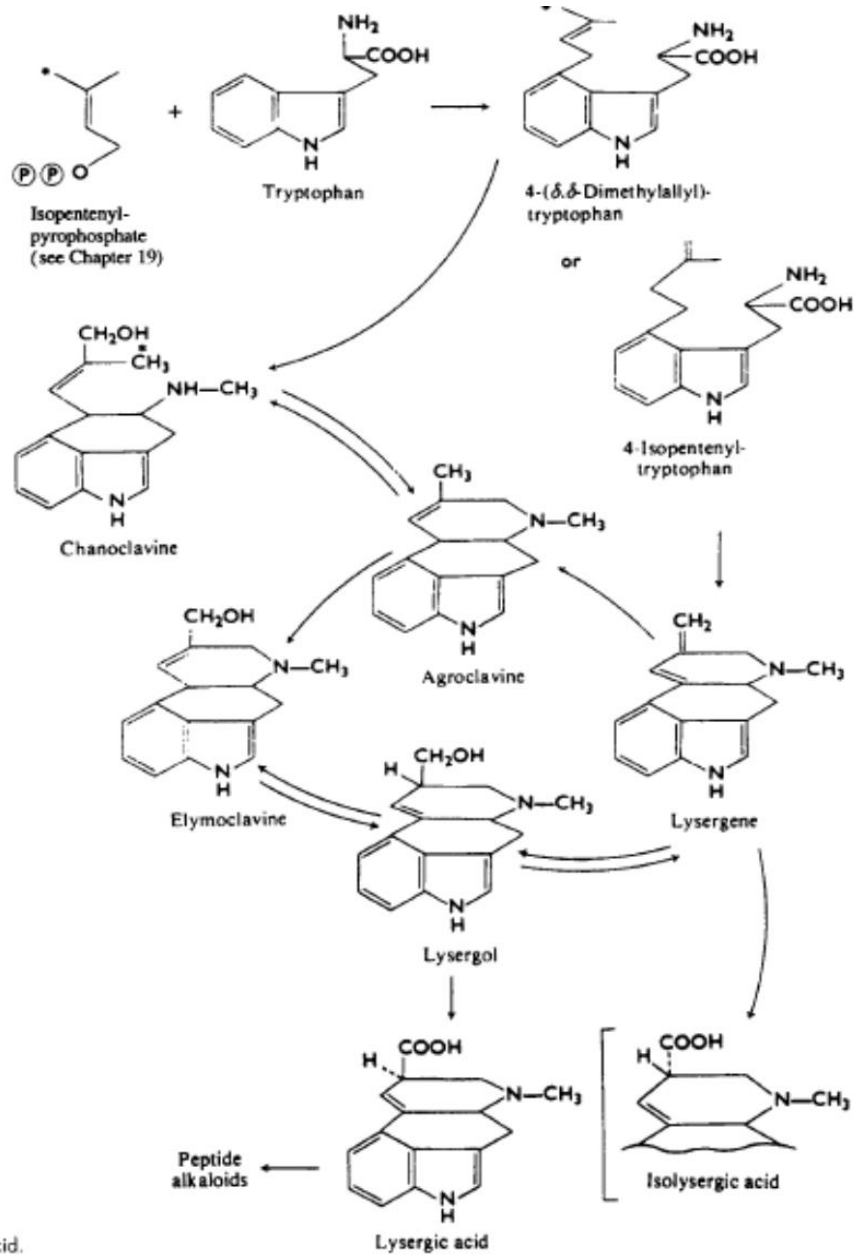
- حمض الليزرجي+ L-valine
- حمض الليزرجي + L- alanine

- يصطنع التريبتوفان من مسلك حمض الشيكميك، يتحول التريبتوفان في الخلية إلى تريبتامين ومن ثم يتحول التريبتوفان والتريبتامين إلى نواة الاندول.
- حمض الليزرجي له مماكبين يختلفان عن بعضهما في توضع زمرة الكربوكسيل ويعتبر الأساس لجميع انواع القلويدات.
- يتم الاصطناع الحيوي ضمن السيتوبلاسما بواسطة الانزيمات.
- إن خلاصة مهماز الشيلم مقبضة للرحم وتسبب الولادة لذلك فإن استخدامه في المراحل الأولى من الحمل يسبب النزف از تمزق الرحم ثم الوفاة.

استخلاص القلويدات:

- نستخلص مسحوق العقار بإيثر البترول (استخلاص مبدأي) للتخلص من المواد الدسمة والسكريات والستيرولات.
- تعامل البقية الجافة بالنشادر وذلك لتحرير القلويدات المنحلة بالماء (الارغومترين) ثم استخلاص بالايثر لنحصل على خلاصة ايثرية تحوي القلويدات.

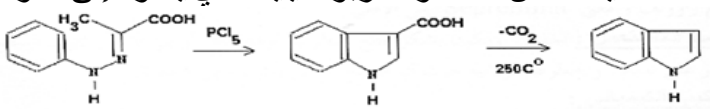
اما القلويدات غير المنحلة فيختلف استخلاصها حسب الجذور (R, R1) الموجودة في الصيغة العامة لهذه القلويدات، تتم عملية إماهة ونواتج هذه العملية واحدة في جميع القلويدات ثم يتم الاستخلاص لمجمل القلويدات وتنفصل بالبلورة المجزأة



gic acid.

ملاحظة: قلويدات مهماز الشيلم هي بيتيدات لحمض الليزرجي.

ملاحظة: اصطناع نواة الاندول يتم بدءاً من الفينيل هيدرازون لمركب Prephonic acid بوجود وسيط PCl_5 فتتشكل لدينا حمض 2- اندول كربوكسيليك الذي يتحول إلى اندول بنزع الكربوكسيل



فنيل هيدرازين لحمض البيريفيك أندول

الفحص :

الفحص النباتي: مشاهدة الخيوط الفطرية وكشف المواد الملونة.

الفحص الفيزيائي- الكيميائي: كشف المواد الملونة.

يستخلص 1غ من مسحوق الفطر بواسطة 2- مل من الايثر بوجود 25 قطرة من H_2SO_4 الممدد، نرشح المحلول الايثيري، يضاف إلى الرشاحة1مل من محلول مشبع لثاني فحمات الصوديوم، يخض الناتج جيداً ويترك مدة تنفصل الطبقة المائية ملونة بلون أحمر كوزي، يستعمل هذا الكاشف للتحري عن مهماز الشيلم في الطحين.

كشف القلويدات:

- **تفاعل VonUrk:** مسحوق الفطر يستخلص بايثر البترول (للتخلص من المواد الدسمة) ثم بالنشادر نحرر القلويدات من معقداتها ، ثم نستخلص بالايثر لنحصل على محلول استخلاصي ايثيري، نبخر ونحصل على بقية تعامل بمحلول Para- dimethyl- amino- benzene- aldehyde في حمض الكبريت فنحصل على لون أزرق نيلي خاص بالقلويدات الأندولية في فطر مهماز الشيلم.
- **تفاعل Keller:** مسحوق الفطر+ النشادر لتحرير القلويدات ثم نستخلص بالايثر، ثم حمض الخل مع كبريتات الحديدي ، ثم حمض الكبريت الكثيف ليتشكل لون أزرق على سطح التماس.
- **قلويدات الروالفيا الثعبانية *Rauwalfia serpentine***

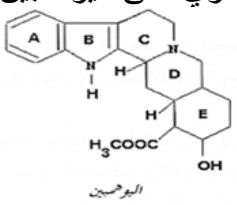
الفصيلة Apocynaceae

القسم المستخدم: الجذور.

المكونات الفعالة: قلويدات اندولية تقسم إلى 3 مجموعات:

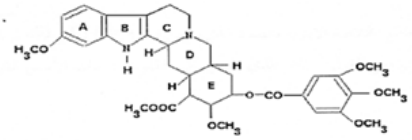
1- مجموعة اليوهمبين: وتتألف بنيتها من 5 نوى+ منها اثنين اندولية (A+B)، نواتين آزوتية (C+D) ونواة كربونية (E) وتمتاز بأنها قلويدات ضعيفة القلوية وتضم:

- اليوهمبين Yohambine : تحتوي على وظيفة كحولية ثانوية على ذرة الكربون 17، ويوجد بشكل تجاري يدعى يوهمبا يحوي على اليوهمبين:

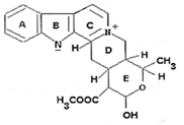


اليوهمبين

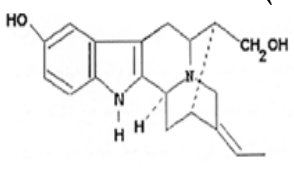
ب–الرزربين Reserpine: وتمتاز عن اليوهمبين بوجود حمض ثاني بشكل وظيفة استرية واستبدال الـ OH في اليوهمبين بـ OCH_3 في الرزربين



2- مجموعة اليوهمبين غير المتجانس: وتضم السيربنتين الذي يحوي آزوت رباعي مما يجعله بشكل أملاح منحلة ويكون بشكل قلويد شائب حيث يتم فصله عن القلويدات الأساسية وتمتاز بانها قلويدات متوسطة القلوية



3– مجموعة السارباجين (قلويدات قوية)



السارباجين

4- مجموعة الأجمالين: ذو فعالية فيزيولوجية قليلة

استخلاص القلويدات:

- ✓ مسحوق الجذور + نشادر (تحرير القلويدات من أملاحها (وقد تستخدم فحمات الصوديوم إذا كانت قلوية النشادر غير كافية.

- ✓ نستخلص بالايثر وتجفف الخلاصة الايثرية بكبريتات الصوديوم (للحفاظ على القلويدات من التخرب). تكثف الخلاصة للتخلص من أي بقية محل.
- ✓ نحمض البقية بمحلول حمض الطرطير 2% ويساعد على زيادة الانحلالية ونحصل على املاح منحلة للقلويدات، ونحصل بعملية الفصل على خلاصة حمضية (التخلص من الشوائب)، والتي تعامل بالنشادر لتحرير القلويدات من أملاحها فنحصل على راسب من الأسس ضعيفة
- ✓ نستخلص بالايثر وتعامل الخلاصة الايثرية بالصود الذي يؤمن PH=9 وذلك لزيادة تحرر القلويدات ثم نستخلص بالكحول 5% الذي يضمن تحرر القلويدات ذات الاسس القوية (السيربنتين)

الكشف:

1- كاشف النواة الاندولية بارا دي ميتيل بنز ألدهيد +حمض الخل+ حمض الكبريت ←لون اخضر ← لون احمر

2- عملية تصبن الرزربين بالبوتاس الكحولي يؤدي إلى تحرير الميثوكسي وحمض الرزربين.

المعايرة:

1- معايرة وزنية: بتحديد النسبة المئوية للقلويدات

2- معايرة حجمية.

3- معايرة لونية: باستخدام كاشف النواة الاندولية (بارا دي ميثيل مع بنز ألدهيد (فيعطي لون يتناسب مع نسبة القلويدات.

4- **معايرة بمقياس التألق :** الخلاصة الجافة للقلويدات مع الكحول الميثيلي ولضمان عدم تخرب القلويدات(وحمض H_2SO_4

❖ **قلويدات الفنكا <u>Vinca alkaloids</u>**

تستعمل الأوراق التي تحوي على قلويدات إندولية أهمها قلويد الفنكامين (خافضاً للضغط الشرياني بمقدار 10- 40ملغ)، كما تحتوي مشتقات فلافونية خافضة لسكر الدم.

ملاحظة: يتم فصل القلويدات اعتماداً على :

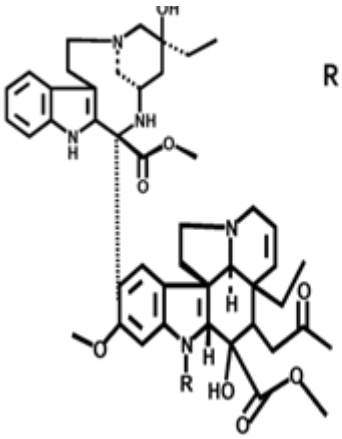
- اختلاف انحلالها في المحلات العضوية،
- اختلاف امكانيتها بلورة مجزأة.
- اختلاف أملاح القلويد المجزأة.

الاستخلاص: يستخلص مسحوق الأوراق بإيثر البترول فنحصل على خلاصة ايثرية، تستخلص مرة أخرى بمزيج من البنزن مع حمض الطرطير الممدد 2% فيتشكل جزء ينحل في البنزن وجزء آخر لاينحل في البنزن

الاستعمال:

تستعمل الفنكا بوصفها خافضاً لسكر الدم Antihyperglycemic وخافضاً للضغط Antihypertenssive وفي معالجة السرطان (ابيضاض الدم).

تستعمل الجذور بوصفها مسهلاً وطارداً للديدان.



R = CH_3 Vinblastine
R= H Vincristine

- They are dimeric indole alkaloid.
- They are useful antitumor lung and breast cancer

ثامناً – القلويدات الستيروئيدية steroidal alkaloids

❖ قلويدات خانق الذئب *Aconitum napellus*

الفصيلة الحوذانية Rununculaceae

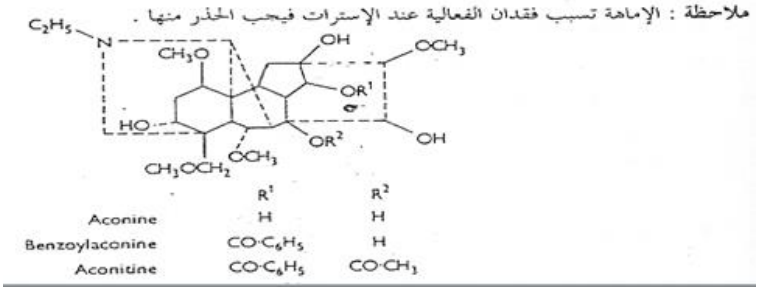
القسم المستعمل: الجذر الدرني

المكونات الفعالة: قلويدات اهمها:

الأكونيتين Aconitine ومشابهاته: إسترات لأغوال أمينية، شديدة الفعالية والسمية.

الأنيزين ومشابهاته: اغوال أمينية قليلة الفعالية والسمية.

ملاحظة : الإماهة تسبب فقدان الفعالية عند الإسترات فيجب الحذر منها .



	R^1	R^2
Aconine	H	H
Benzoylaconine	$CO{\cdot}C_6H_5$	H
Aconitine	$CO{\cdot}C_6H_5$	$CO{\cdot}CH_3$

الأكونيتين: ميمن، ينحل بالكلوروفورم والبنزن ولا ينحل بالماء وايثر البترول وبالإماهة يتصبن إلى حمض الخل وحمض الجاوي والكحول الاميلي والاكونين عديم الفعالية، وأهم املاحه الهيدروبروميد HBr.

فصل الأكونيتين:

يستخلص الأكونيتين بالتزحيل بمزيج الايثانول والكحول الأميلي بوجود حمض الطرطير الذي يساعد على حل القلويد والقضاء على الرغوة (لوجود موتد نشوية) المتشكلة لدى تكثيف الخلاصة، فتكثف الخلاصة تحت مبرد ويضاف لها حمض HCl فتتشكل كلوريدات القلويد ثم يتم غسل السائل الحمضي بالايثر المستخلص من الكحول ويقلون بالنشادر ويخض بالايثر فيتبلور الأكونيتين. اما السائل الباقي فيخض مع حمض HBr وبالتكثيف يتبلور هيدروبروميد الكونيتين.

المعايرة:

1. تعاير مجمل القلويدات بالطريقة العامة إلا ان هذه الطريقة لا تدل على الفعالية الفيزيولوجية لأن الاسترات فقط فعالة فلا بد من معايرة الأكونيتين لوحده، وتعتمد طريقة المعايرة على تصبين الاستر وتحرير الحمض منه.
2. بعد معايرة مجمل القلويدات يؤخذ السائل ويضاف إليه حمض ممدد والايثر للتخلص من المواد الملونة والكاشف المستعمل سابقاً ثم يقلون ويستخلص بالايثر (يتم استخلاص مجمل القلويدات).
3. تحل القلويدات بالكحول مه KOH الكحولي لتصبين القلويد ومع الماء ويسخن مدة ساعتين تحت مبرد مكثف صاعد فيتحرر الاكامين وهو الأكونين وتتحرر الحموض العضوية (الخل والجاوي) وتتحول إلى أملاح بوتاسية بوجود KOH
4. .الناتج يبرد ويمدد بحمض الكبريت الممدد فتتحرر الحموض من أملاحها.
5. نستخلص بايثر البترول والايثر (يستخلص حمض الجاوي فقط بينما يبقى حمض الخل منحلاً في الماء).
6. يؤخذ المحل العضوي ويبخر ويجفف مدة 34 ساعة وتحل البقية في KOH ويمدد بالماء المقطر المغلي ومن ثم المبرد.
7. يعاير بحمض الكبريت بوجود أحمر الميثيل وأزرق الميتلين في الكحول كمشعر فيظهر الرذ بنفسجي.
8. تفضل الطرق اللونية والطرق الطيفية في المعايرة (الطيفية – وظيفة كربونيل في القلويدات الاسترية.

❖ **قلويدات الكندس (الخربق الأبيض *Veratum album*)**

من الفصيلة الزنبقية *Liliaceae*

القسم المستعمل: الجذر

المكونات الفعالة: قلويدات إستيرية خافضة للضغط الشرياني ويجب التنويه إلى أن المركب المعروف باسم فيراترين veratrine المذكور في بعض الدساتير العالمية ماهو إلا مزيج لعدة قلويدات توجد في نبات السباديلا لتسهيل دراسة هذه القلويدات تقسم إلى ثلاث مجموعات هي:

1- الألكامينات alkamines أو قلويدات توجد بشكل حر

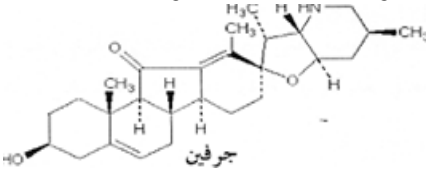
2- قلويدات أسترية ester alkaloids

3- السكريات القلويدية glycoalkaloids

1- **الألكامينات alkamines:** قلويدات بسيطة اهمها

روبيجرفين Rubijervine وهو أمين ستيروئيدي.

جرفين gervine يشكل هذا القلويد 50% من قلويدات الكندس قليل السمية.



جرفين

استخلاص الألكامينات:

- يتم في البداية الاستخلاص بايثر البترول بوجود النشادر (لتحرير القلويدات) حيث أنها ذات تفاعل قلوي ضعيف وذراتها كبيرة تشبه الستيروئيدات وهي منحلة بالبترول.
- توضع البقية جانباً كي يتم فصل القلويدات السكرية لاحقاً والتي لاتنحل في البترول فتصبح أكثر نقاوة.
- توضع الخلاصة البنزينية الحاوية على ألكامينات حرة ثم تستخلص بحمض الخل فنحصل على خلات الألكامينات.
- نقلون بالصود فتتحرر القلويدات ثم نستخلص بالبترول مرة ثانية فنحصل على خلاصة بنزينية تحوي القلويدات الحرة.
- نغسل الخلاصة البنزينية بالماء (للتخلص من المواد المنحلة بالماء) ثم تفصل الطبقة المائية.
- نجفف الطبقة العضوية البنزينية بكبريتات الصوديوم اللامائية لنتخلص من أثار الماء فتنتج خلاصة تحوي الجرفين.
- تبخر الخلاصة البنزينية وتحل البقية بحمض الخل او تعامل بكبريتات النشادر المشبعة
- ويعلق الراسب بنفس محلول الترسيب (للتنقية) ثم يثفل ويعلق الراسب بالماء ثم يقلون بالصود (لتحرير القلويد).
- يخض بالكلوروفورم ثم يغسل ويجفف ويبخر بعد إضافة الكحول الايثيلي.
- يضاف حمض HCl بحذر فتترسب املاح كلوروهيدرات الجرفين الذي يحل في الايثانول الساخن او يعلق في الماء. نقلون بالنشادر فيترسب الجرفين.

فصل القلويدات الأخرى: بإماهة البروتوفيراترين (قلويد استيري) نحصل على الجرمين (ميمن) (الجرفين هو القلويد الأساسي الميسر)

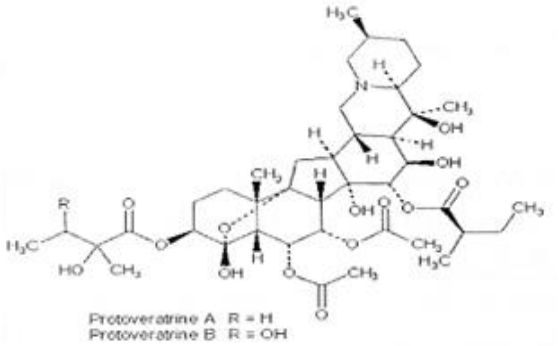
الفيراترين: قلويد ثانوي يفصل بعد بلورة الجرفين حيث يؤخذ السائل ويعامل بالنشادر ويمدد بالماء وتعاد البلورة بالكحول.

الروبيجرفين: يفصل من السوائل الباقية بعد ترسيب الجرفين حيث يستخلص بالبترول ويفصل من الروبيجرفين المماكب بالتفريق اللوني وهو قليل الانحلال بالكحول وينحل بالكلوروفورم.

معايرة الألكامينات: تتم بالطرق العامة لمعايرة القلويدات لإن الألكامينات تعتبر قلويدات عادية.

2- **القلويدات** الاستيرية أهم قلويدات الكندس لأنها تؤثر كخافضة للضغط وقد تأسترت فيها الوظائف الهيدروكسيلية بالحموض العضوية ومن هذه الحموض(حمض الخل، حمض الزبدة، حمض ألفا ميثيل الزبدة، حمض الفانيليك، حمض التغيليك) ومن أهم هذه المجموعات:

البروتوفيراترينA ، **البروتوفيراترين B** ويتم استخلاصها من جذور الكندس وجذور السبادلا.



ملاحظة: الفرق بين نوعي البروتوفيراترين هو في وجود زمرة OH في جزيئة حمض الزبدة في الموقع β في البروتوفيراترين B

استخلاص القلويدات الاستيرية:

- يقلون العقار بالنشادر ويستخلص بالبنزن أو الكلوروفورم أو ثري كلور الايثيلين فالنشادر يحرر القلويد والمحل يحله والبقية يحتفظ بها لاستخلاص القلويدات السكرية.
- تكثف الخلاصة البترولية
- ويستخلص السائل الرائق بحمض الخل ثلاث مرات فتنتقل إليه القلويدات بشكل خلات وتستخلص الخلاصة بالبنزن (للتنقية)
- يضاف NaOH والبترول للاستخلاص وتغسل الخلاصة وتجفف بكبريتات الصوديوم اللامائية وترشح فتنتج خلاصة تحوي القلويدات.
- يبخر البترول وتحل البقية في الايثر الجاف وبالتسخين تتبلور القلويدات لأنها قليلة الانحلال بالماء والبثر وينتج البروتوفيراترين الخام.
- تعاد البلورة بإضافة زيادة من حمض الخل فتنتج خلات القلويد وبإضافة النشادر ينفصل القلويد بشكل متبلور.
- يفصل البروتوفيراترين Aعن البروتوفيراترين B بالتفريق اللوني بالتوزع على عمود كيسلجر والسائل المفرق هو رابع كلور الايثيلين) من اجل البروتوفيراترين A والكلوروفورم من أجل البروتوفيراترين B.

ملاحظة: إن البروتوفيراترين A هو قلويد استيري لاينحل بالماء والايثر وهو يتبلور في الكحول وهو ميسر.

3- **القلويدات السكرية:** مركبات صعبة الاستخلاص والتنقية لأنها قليلة الانحلال في كافة المحلات فيستعمل العقار الذي استخلصت منه القلويدات الألكاميدية فتبقى القلويدات السكرية.

استخلاصها:

- يقلون المحلول الحاوي على القلويدات السكرية بالنشادر فتتحرر القلويدات.
- يضاف البترول للاستخلاص ثم يقلون المحلول الناتج بشدة من جديد ويستخلص بالكحول 95 % نستخلص البقية بالكحول ، ثم نكثف الخلاصة تحت ضغط منخفض فتظهر رغوة كثيفة (لأن هذه المركبات شبيهة بالسابونينات) فيضاف الكحول الأوكتيلي للتخلص منها ومنع زيادتها.
- يعامل السائل المائي الباقي بفحمات الصوديوم لطرد القلويدات وتحريرها (بكمية زائدة) ويخض مع الكلوروفورم للاستخلاص ويترك فتتشكل طبقة راتنجية بين الطبقتين (في الصفحة المائية.

- نعيد الاستخلاص بالكلوروفورم عدة مرات فتنحل تدريجياً في الكلوروفورم حتى اختفائها ثم يستخلص الكلوروفورم بحمض الطرطير2.5% فيظهر طبقة راتنجية بين الصحيفتين ونستخلص بحمض الطرطير حتى اختفاء هذه الطبقة (تنحل بالكلوروفورم).
- نقلون الخلاصة الحمضية بماءات النشادر ونستخلص بالكلوروفورم ونجفف بكبريتات الصوديوم اللامائية ثم تحل بالكحول 25 % مع التسخين فتتبلور القلويدات الخام.
- تؤخذ البلورات وتحل بالميثانول وحمض الخل ويزال الون بالفحم وتضاف زيادة من النشادر فتترسب القلويدات.
- عند التصعيد بالماء تتبلور بلورات البسودوجرفين ويبقى الفيراتروزين في السائل ولا يترسب بالنشادر إلا بعد التمديد بالماء بسدة حيث تتبلور بلورات غير نقية تحل بالميثانول وحمض الخل وتريب بالنشادر وتمدد بالماء بشدة (التنقية)

يعطي الفيراتروزين بالإماهة الغلوكوز والفيراتيرامين أما البسودوجرفين فيعطي الغلوكوز وإيزوجرفين.

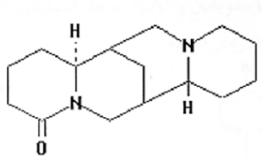
معايرة القلويدات السكرية: تتم بالطريقة العامة ولكنها لاتدل على الفعالية الدوائية فالفعالية تعود للقلويدات الاستيرية فتتم معايرة الخلاصة بمقياس شريط الامتصاص بIR لمجوعة الكربونيل وبما أن القلويدات الاستيرية جميعها تحوي هذه المجموعة فتدل هذه المعايرة على الفعالية الدوائية لمجمل القلويدات.

الاستعمال:

1. تمتاز قلويدات الكندس بسمية شديدة إذ لا يزيد المقدار السام عند الإنسان أو الحيوان على بضعة ميكروغرامات لكل كيلو غرام.
2. تستعمل القلويدات كخافض للضغط الشرياني حيث تؤثر بآلية عصبية انعكاسية بواسطة المركز المحرك الوعائي.
3. تعد القلويدات الإستيرية الأشد فعالية وتبرز هنا أهمية الوظائف الإستيرية على الكربون .
4. يستعمل خارجياً (منقوع 5% أو مرهم في الأمراض الجلدية (الحكة والجرب) وكمضاد للطفيليات.

يعطى البروتوفيراترين بشكل ملح ماليات من 1-2 ملغ بشكل مضغوطات وحقن وريدية كخافض للضغط الشرياني لكن ينبغي مراقبة هذا الدواء بشدة لسميته العالية ويجب الحذر من إعطائها للمصابين بآفات القصور الكلوي والآفات القلبية(المعالجين بالديجيتال مثلاً

تاسعاً- القلويدات المشتقة من نواة اللوبينان Lupinan Alkaloids



❖ قلويدات الوزال *Sarothamnus scoparius*

الفصيلة الفولية *Fabaceae*:

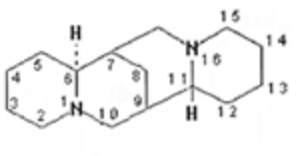
القسم المستعمل: الأزهار

شجيرة صغيرة طولها 60-150 سم ذات أغصان متفرعة، الأوراق ثلاثية الوريقات الأزهار صفراء زاهية، الثمرة قرنية مضغوطة من الجانبين تغطيها الأوبار تحوي 8-12 بذرة، موطنه أوربا وفي سوريا ينتشر على طول الشريط الساحلي.

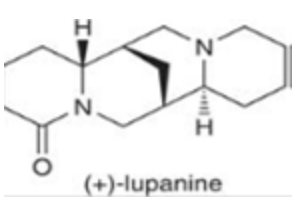
القسم المستعمل: الأزهار التي تجنى من الربيع إلى الخريف

المكونات الفعالة:

1. قلويدات مشتقة من نواة Quinolizidine وأهمها السبارتين Sparteine السبارتيئين وهو أساس غير أوكسيجيني ويشتق من نواه اللوبينان وهو أساس سائل جروف ببخار الماء قليل الانحلال بالماء وكثير الانحلال بالكحول والايثر والمعروف بتأثيره المسهل للولادة لذلك يُعطى أثناء المخاض. واللوبانين Lopanine

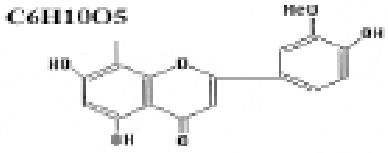


السبارتين



(+)-lupanine

2. غلوكوزيدات فلافونوئيدية ومنها السكوباروزيد scoparoside (يعطي بالإماهة غلوكوز وسكوبارول).



السكوباروزيد

3. الأمينات العطرية: لوحظ ان خلاصة الوزال الخالية من السبارتين تتمتع بخواص مقبضة للأوعية لوجود أمينات عطرية أهمها التيرامين tyramine، هيدروكسي تيرامين او دوبامين (3,4–dihydroxyphenylethylamine)، ايبينين Epinine

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال:

- محرض للولادة (يعتبر السبارتئين منشطاً للألياف الملساء في الأمعاء والرحم لذلك يعطى في أثناء المخاض.
- مثبط قلبي ويستخدم لعلاج نبض القلب السريع غير المنتظم والرجفان الأذيني.
- مدر بولي (المكونات الفلافونوئيدية)
- الأمينات العطرية لها تأثير مقلد للعصب الودي أي قابضة للأوعية الدموية، رافعة للضغط الشرياني وأشدها تأثيراً هو الدوبامين.

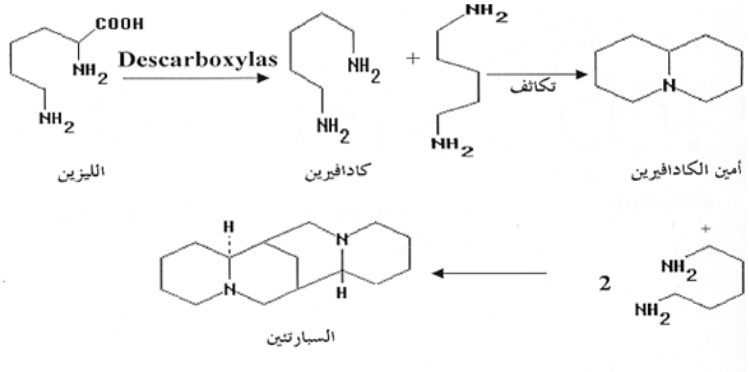
ملاحظة:

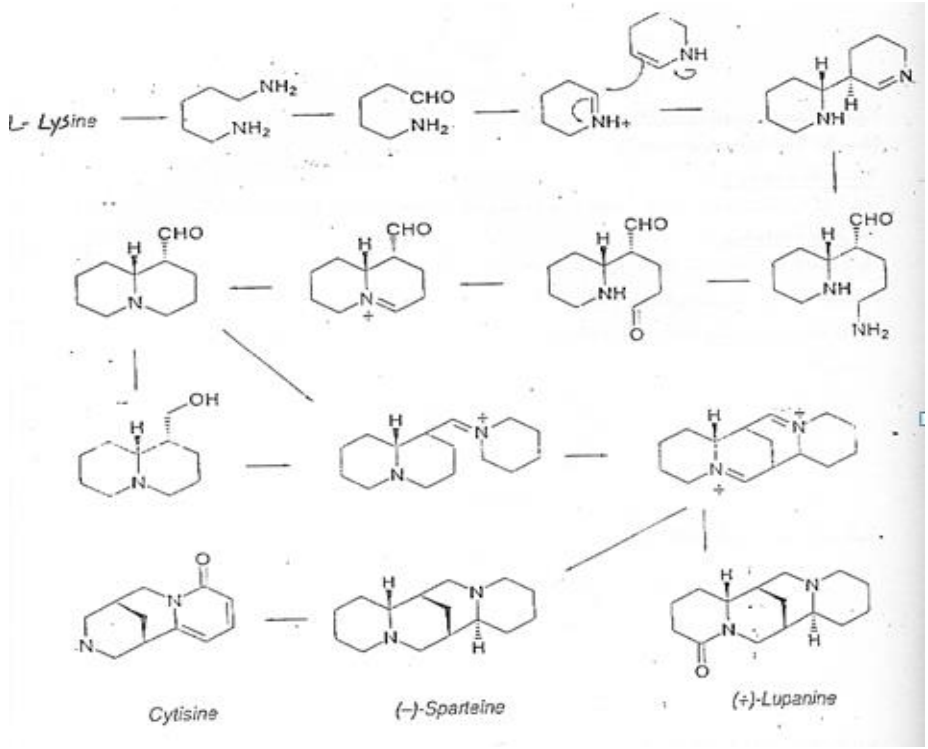
يوجد السبارتيئين في الأغصان ويزداد في فصل الخريف بينما الأمينات العطرية في الأزهار المجففة. لا يؤخذ العقار أثناء الحمل أو عند الإصابة بارتفاع ضغط الدم.

الاصطناع الحيوي: يعتبر الليزين من طليعة نواة اللوبينان على مرحلتين:

1- خسف كاربوكسيل من الليزين لإعطاء الكادافيرين.

2- ثم تكاثف جزيئتين من كادافيرين لإعداء أمين الكادافيرين (اللوبينين)

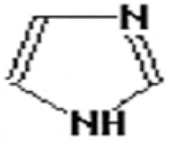




عاشراً– قلويدات مشتقة من الهيستيدين Histidine derivedAlkaloids

1) قلويدات مشتقة من نواة الإيميدازول Imidazol alkaloids

نواة الايميدازول هي نواة خماسية تحوي جوهري آزوت ورباطين مضاعفين.



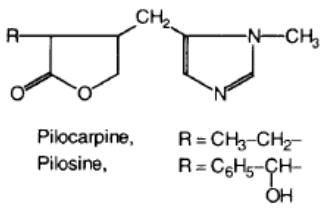
نواة الإيميدازول

❖ **الجابوراندي *Jaborandi pilocarpus* من الفصيلة السذابية *Rutaceae***

تعد أوراق الجابوراندي عقاراً دستورياً وتحتوي على قلويد البيلوكاربين Pilocarpine الذي يتصف بخواص مقلدة للعصب نظير الودي وله فعل كوليني عيني.

المكونات الفعالة: قلويدات مشتقة من نواة الإيميدازول المرتبطة بحلقة لاكتونية بنسبة 0.7-0.8% أهمها :

- البيلوكاربينPilocarpine (يتألف من حلقة لاكتونية ترتبط مع نواة الايميدازول بواسطة جذر CH_2.
- البيلوزين Pilosine وفيه ترتبط الحلقة اللاكتونية بجذر هيدركسي بنزيل.



استخلاص البيلوكاربين:

مسحوق العقار +ماء+ شمع البارافين (للتخلص من الشوائب) وبالتسخين والتبريد يؤدي إلى تصلب البارافين والشوائب ثم نرشح لنحصل على رشاحة (تحوي أملاح القلويدات) وبإضافة

قحمات الصوديوم تتحرر القلويدات م أملاحها وتترسب المواد الراتنجية ثم نرشح (رشاحة نضيف إليها كلوروفورم لنحصل على خلاصة كلوروفورمية تحوي القلويدات الحرة ثم نبخر . نأخذ البقية ونحلها بالكحول ثم نضيف HNO3 وحمض أزوتي كثيف مما يؤدي إلى تبلور القلويد بشكل نترات البيلوكاربين قليلة الانحلال بالماء، ثم نغسل بالماء لطرد الشوائب ونجفف ، نأخذ البقية ونوزنها لتحديد عيار القلويدات.

المعايرة:

1- معايرة وزنية: بعد الاستخلاص.
2- معايرة حجمية: بعد الاستخلاص نكثف الخلاصة الكلوروفورمية ويضاف النشادر لتحرير القلويدات ثم يبخر الكلوروفورم فنحصل على بقية تحل بالكحول ثم يضاف فائض من حمض معاير ومن ثم يعاير الفائض من الحمض بقلوي معاير بوجود مشعر مناسب.
3- **الطريقة اللونية:** باستخدام نتروبروسيان الصوديوم (للحصول على وظيفة أزو بنزن) وذلك بعد إضافة ماءات الصوديوم لتسريع التفاعل مع الانتظار مدة 5 دقائق حيث نحصل على ملون تقاس شدة الامتصاص بمقياس Sepctrophotometer حيث تتناسب مع التركيز.

الاستعمالات:

1- يعود التأثير إلى وجود البيلوكاربين الذي يلعب دور مقلد نظير الودي حيث يعاكس تأثير الأتروبين ويبطئ عمل القلب ويضيق الحدقة Myosis ويسرع الحركة الحوية للأمعاء ويزيد المفرزات العرقية والهضمية واللعابية.
2- تستعمل أملاحه لمعالجة الزرق glaucoma حيث تعمل على زيادة تروية العين.
3- له تأثير مقوي لأبصال الشعر لذلك تستخدم بشكل غسول ودهون مشاركة الكينين.
4- يوجد مستحضر تجاري على شكل قطرة عينية (بيلوكاربين هيدروكلوريد 2%) بوصفها مقبضاً للحدقة ولتخفيف ضغط العين