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

١. مشتقات الأورسينول والفلوروغليسينول
٢. الكينونات
٣. النباتات الحاوية نافتوكينونات
٤. النباتات الحاوية على غليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية ملينة

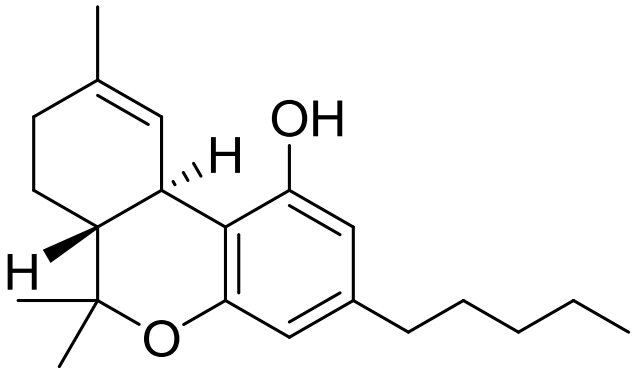
المركبات المشتقة من نواة الأورسينول والفلوروغليسينول

نبات القنب الهندي (cannabis)

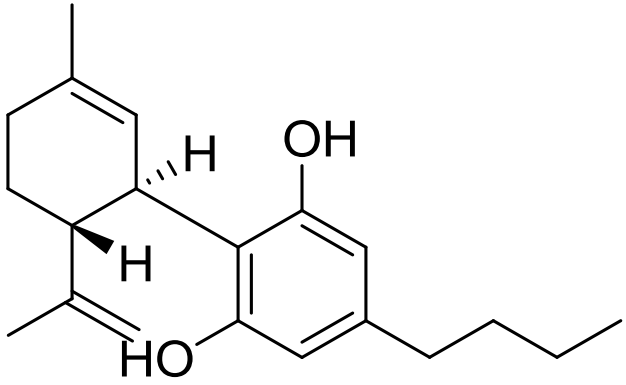
- *Indian sativa* ، الفصيلة القنبية Cannabinaceae ، القسم المستعمل : المفرز الراتنجي من القمم المزهرة المؤنثة
- نبات عشبي سنوي يعود لوسط وغرب آسيا زرع للحصول على أليافه وزيته.
- الآن يزرع إما للألياف (نبات طويل) أو للتعاطي (نبات قصير)
- النبات ثنائي الجنس ولا يمكن التمييز بين الجنسين قبل مرحلة الإزهار- تعطي البذور كميات متساوية من كلا الجنسين
- تفرز المواد الفعالة من قبل الأشعار المفرزة الموجودة بكميات كبيرة في النباتات المؤنثة، يبدأ انتاج الريزين من بداية الإزهرار حتى نضج الثمار.
- المركبات الفعالة موجودة في كل أجزاء النبات لكن كميتها متزايدة من الأوراق الكبيرة – الأوراق الصغيرة – الأزهار – المياسم أما الساق فتحتوي على كميات قليلة جدا

المركبات المشتقة من نواة الأورسينول و الفلوروغليسينول

- طريقة الجمع
- المواد الفعالة :
- THC إليه يعود التأثير
- Cannabidiol : CBD



Tetrahydrocannabiol
THC



canabidiol
CBD

المركبات المشتقة من نواة الأورسينول و الفلوروغليسينول

- **أنواع الحشيش :**

– الشكل العشبي (ماريجوانا): القمم المزهرة، يتم تدخينه على شكل مزيج مع التبغ تتراوح نسبة ال THCبين ٢-٦ % حسب المصدر، قد تصل هذه النسبة إلى ١٥-٢٠ % في شروط مضبوطة.

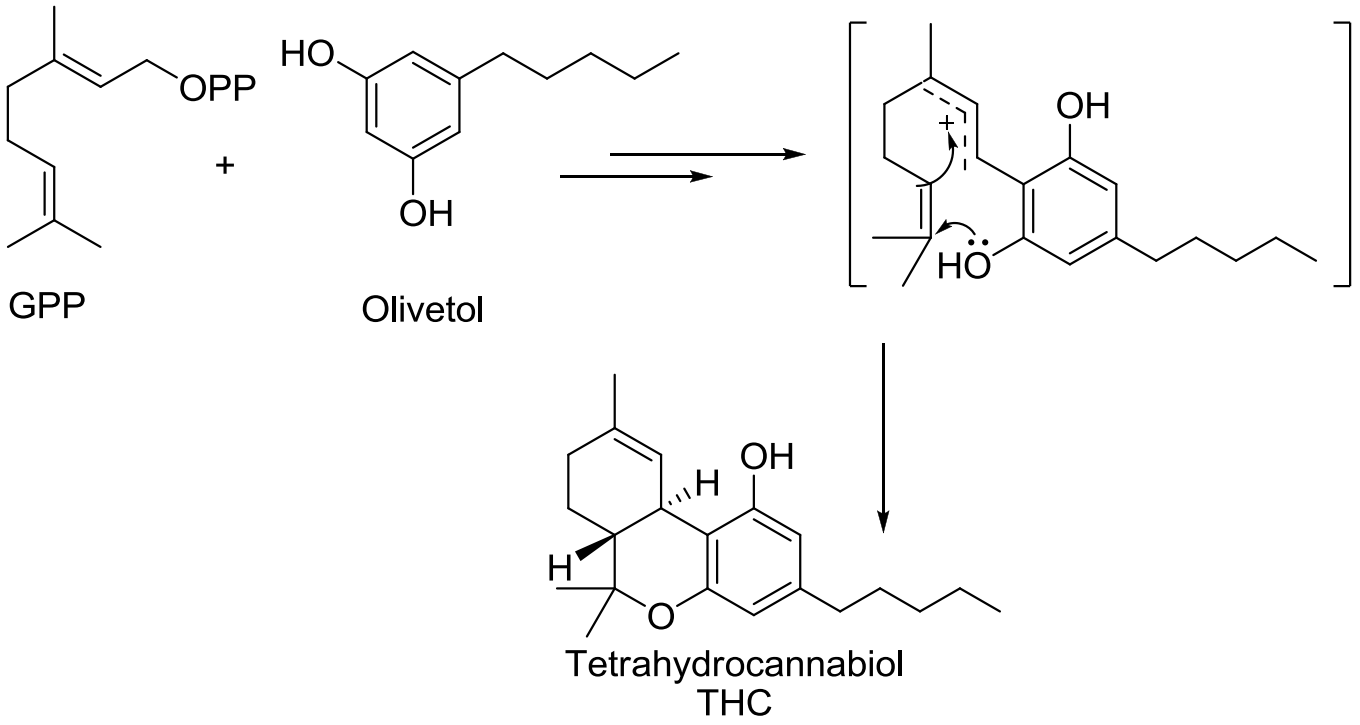
– الراتنج (حشيش): الريزين الذي يتم جمعه عن القمم المزهرة، نسبة ال THCتتراوح بين ٥-٢٠% يتم استهلاكه عن طريق التدخين.

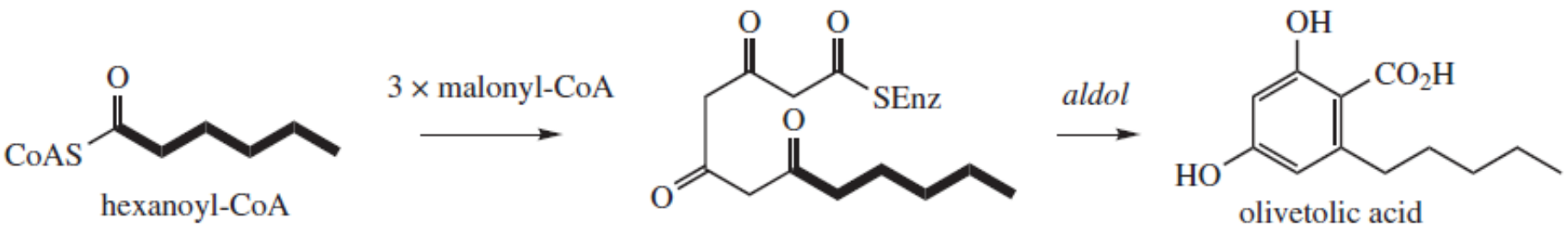
– زيت القنب (الحشيش السائل): شكل مركز بال THC> ٥٠%، يحصل عليه باستخلاص الحشيش بمحلات بواسطة التسخين بطريقة تشبه طريقة سوكسليه.

© Talk to FRANK

المركبات المشتقة من نواة الأورسينول و الفلوروغليسينول

- نبات القنب الهندي
- الاصطناع الحيوي لكل مشتقات الحشيش تبدأ من الجيرانيل بيروفوسفات GPPو الذي يتحد مع الأوليفيتول معطيا ال THC




O
CoAS
hexanoyl-CoA
3 × malonyl-CoA
O
O
SEnz
O
O
aldol
OH
CO2H
HO
olivetolic acid

المركبات المشتقة من نواة الأورسينول و الفلوروغليسينول

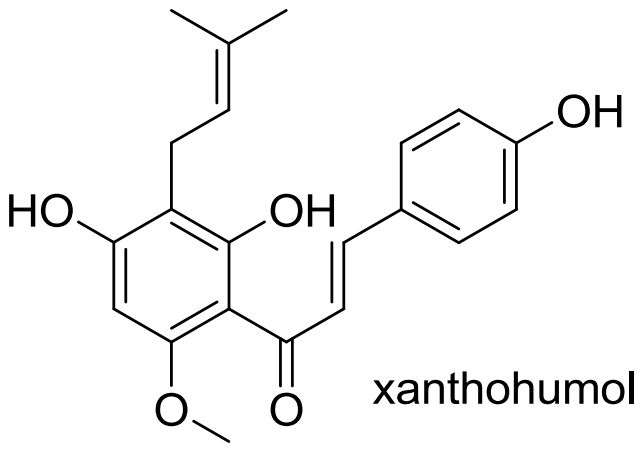
- الحركية الدوائية :
- تعود الفعالية ل THC فقط و التي تعتبر محبة للدسم
- ل THCتأثير سريع جدا حيث يمتص خلال ٧-٨ دقائق
- يستقلب في الكبد
- ينافس THC الناقل العصبي GABA على مستقبلاته في الدماغ مما يعطيه تأثير مسكن للألم
- سميته قليلة جدا، يطرح مع مستقلباته في البول
  - السمية الحادة
  - السمية المزمنة

المركبات المشتقة من نواة الأورسينول و الفلوروغليسينول

- الاختبارات :
- الكشف : باستخدام TLCحيث يتم الرحلان على طبقة رقيقة بالمقارنة مع شاهد عياري.
- الكروماتوغرافيا الغازية مع مقياس الطيف الكتلوي GCMS و التي تسمح بالتحديد الكمي و الكشف
- HPLC

حشيشة الدينار

- **حشيشة الدينار** *Humulus lupulus*، من الفصيلة القنبية Cannabaceae ، المخاريط المؤنثة.
- التركيب الكيميائي: ٣-١٠مل/كغ زيت عطري – يحتوي على فلافونوئيدات متنوعة اهمها مركب شالكوني مرتبط بإيزوبرينيل يدعى xanthohumol

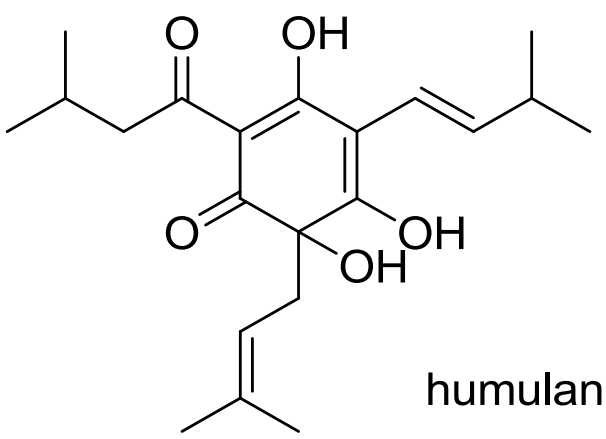


xanthohumol

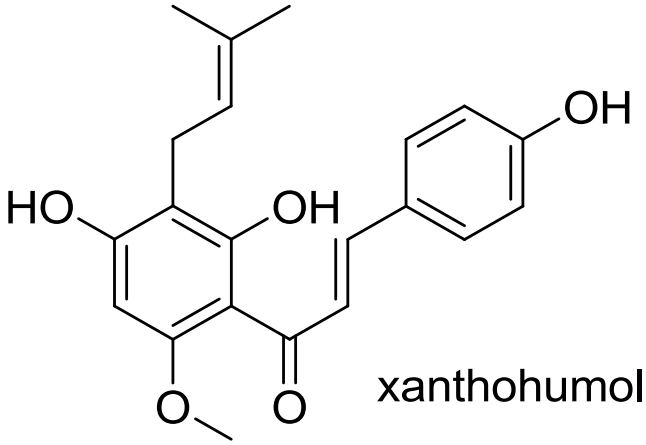
photo imagesud.com

حشيشة الدينار

- المركبات المسؤولة عن الطعم المر المميز هي عبارة عن مشتقات برينيلية ل ١-أسيل-فلوروغليسينول اهمها ال humulone وال lupulone



humulane



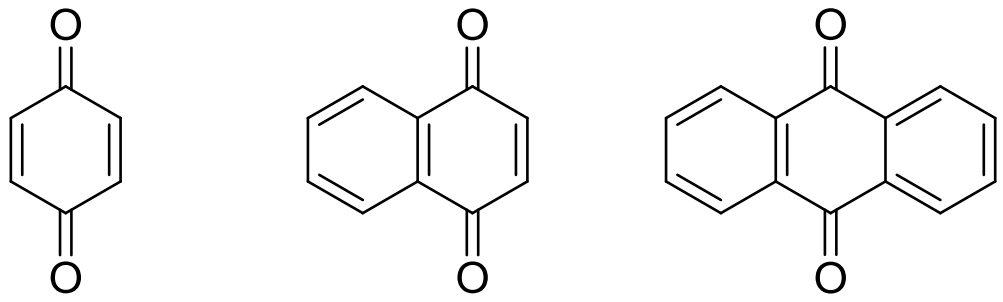
xanthohumol

حشيشة الدينار

- التأثير البيولوجي: **تأثير مهدئ** لكن لمن تعود الفعالية ؟
- ل 2-Me-3-buten-2-ol – كميات ضئيلة جدا في الخلاصات والنبات الجاف (لأنه متطاير)
- أظهرت بعض الدراسات تأثيرا لمشتقات الفلوروغليسينول على الجملة العصبية المركزية.
- **تأثير ايستروجيني** عائد ل٨-برينيل نارجينين والذي له فعل مقوي لمستقبلات الايستراديول.
- **الاستعمال** :

الكينونات

- هي المركبات التي تنتج عن أكسدة المشتقات العطرية والتي تتميز بعنصر يدعى ١,٤- ثنائي كيتو السيكلوهيكسان٢-٥ دي إن (الباراكينون).
- في الطبيعة تكون الكينونات بسيطة (بنزوكينون) أو مرتبطة بحلقة عطرية إضافية (نافتوكينون) أو مع أكثر من حلقة عطرية (أنتراكينون).
  - التوزع : تم اكتشاف أكثر من ١٢٠٠ كينون في نهاية العام ١٩٩٠، توجد بشكل أساسي في المملكة النباتية (عند عاريات وكاسيات البذور) وعند الفطور والأشنيات.



para quinone naphtoquinon anthraquinon

الكينونات

- <u>الخصائص، الاستخدام والتشخيص:</u>
- الصفة الأساسية للكينونات هي قدرتها على التحول السهل إلى هيدروكينونات (التي هي عوامل مؤكسدة لطيفة) وإمكانيتها القيام بتفاعل إضافة على المركبات المحبة للنواة.
- الكينونات الحرة منحلة بالماء ويمكن استخلاصها بالمحلات العضوية. البنزوكينونات والنافتوكينونات يمكن جرفها ببخار الماء، اما الكينونات بشكل غليكوزيدي فتستخلص بالماء أو بالكحول.
- معايرة الكينونات : غالبا ما تكون مرتكزة على مقياس الطيف اللوني spectrophotometre .

الكينونات

- التأثير والاستعمال : الأشكال المرجعة من البنزوكينون (الهيدروكينون الموجود على شكل غليكوزيدات) لها تأثير مطهر بولي قوي ، في حين أن الهيدروكينون الصناعي له تطبيقات كثيرة في مجال الطب الجلدي وفي المجال الصناعي (التصوير).
- العديد من النافتوكينونات هي مضادات بكتيرية وفطرية وخصائصها الكيميائية كمحبات للنواة يشرح كون بعض هذه المركبات سام خلويا. للعديد من هذه المركبات خصائص مضادة للفيروسات وللطفيليات.

الكينونات

- التأثير والاستعمال : لا يوجد أي نافتوكينون طبيعي مستعمل طبيا. عدد قليل من النباتات الحاوية عليها مستعملة.
- النباتات الحاوية على مشتقات ٨,١ دي هيدروكسي أنتراسينية لها خصائص ملينة و هي مستعملة لهذا الغرض منذ مئات السنين. البنزوكينونات و النافتوكينونات معروفة بخصائصها المحسسة (إلتهاب جلد تحسسي).

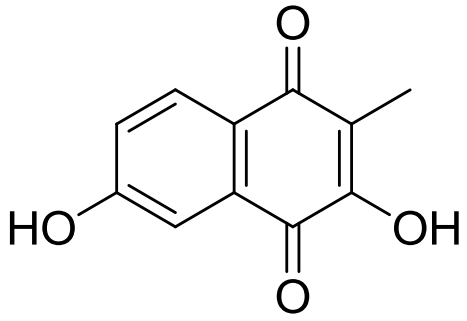
النباتات الحاوية نافتوكينونات

أصبغة صفراء أو برتقالية مقتصرة على عائلات نباتية محددة

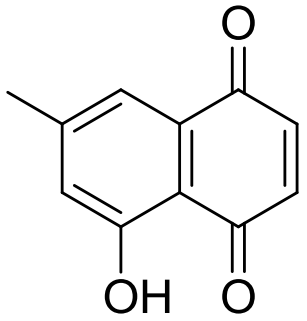
١,٤ نافتوكينون، نادرا ١,٢ نافتوكينون

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

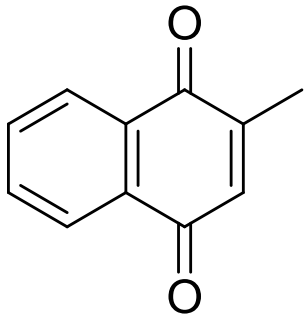
يحتوي على نافتوكينونات مثل بولمباغون، ٧-ميتيل-جوغلون، دروسيرون.



droserone



7-methyl junglone



plumbagone

© Atli Arnarson '08

النباتات الحاوية نافتوكينونات

- دروسيرا

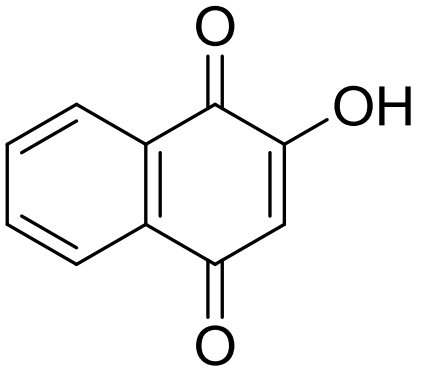
لها خصائص حالة للتشنج تساعد على الوقاية من تشنج القصبات، تنقص حركية الأمعاء، كما أنه يمتلك صفات مضادة للبكتيريا والفطور وهو سام خلوي بجرعات كبيرة.

النباتات الحاوية نافتوكينونات

- الجوز *Juglans regia* ، Junglandaceae الأوراق والجوز
- المركب الرئيسي هو الجوغلون Juglone كما تحتوي الأوراق على حمض الأسكوربي، حموض فينولية وفلافونوئيدات.
- يستعمل داخليا وخارجيا في حالة الأمراض المتعلقة بالقصور الوريدي مثل الأرجل الثقيلة والبواسير.
- يستعمل داخليا في الإسهال الخفيف، خارجيا في معالجة قشرة الرأس، كملطف ومطهر للجلد.

النباتات الحاوية نافتوكينونات

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



lawsone

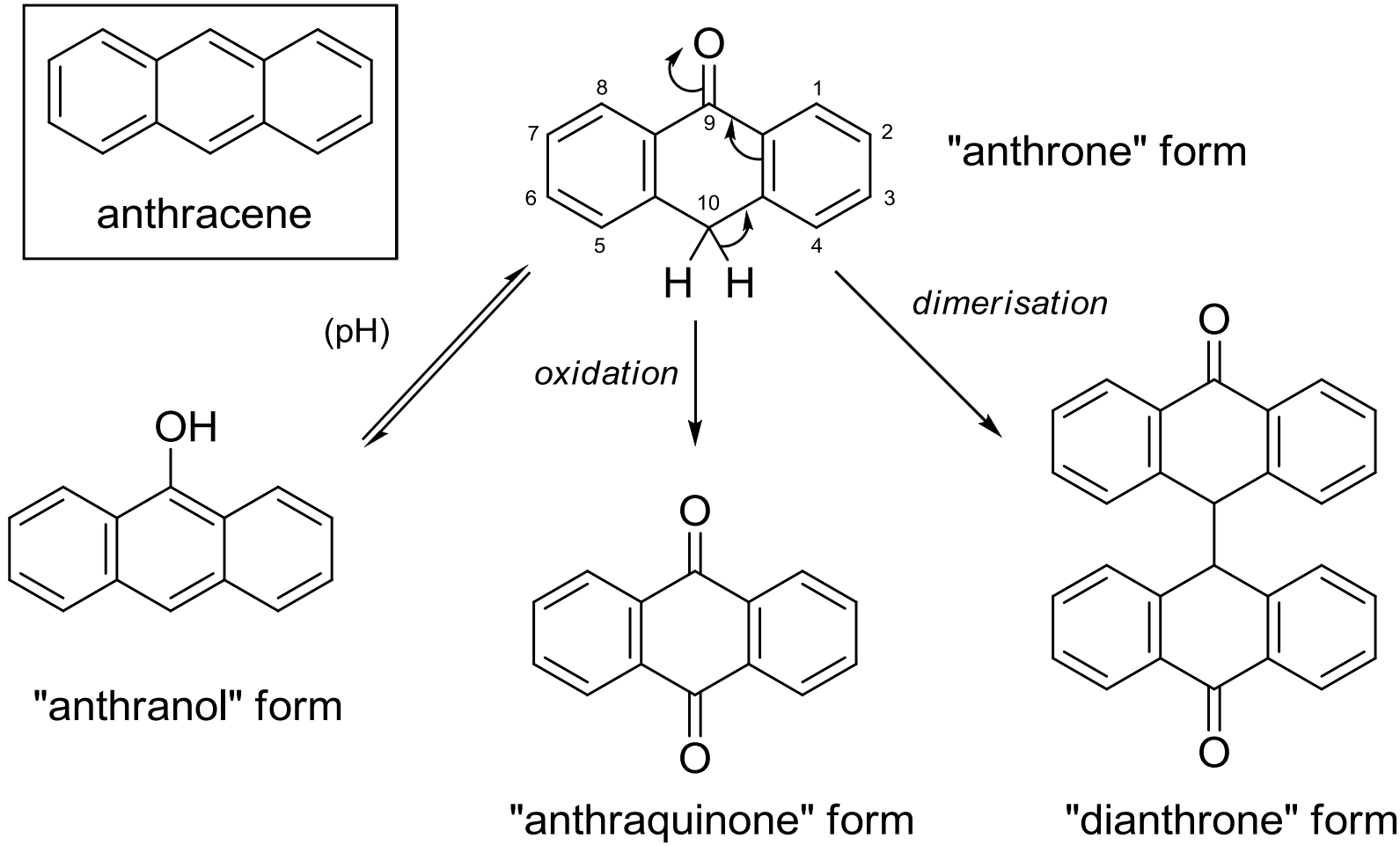
- الحنة مستعملة منذ حوالي ٣٠٠٠ عام لصباغة الجلد والشعر والأظافر، تستعمل أحيانا في بعض الأمراض الجلدية والحروق وكمضاد إسهال ومضاد للصرع وكمجهض

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- جزيئات فينولية، غليكوزيدية، النواة العطرية الأساسية من نمط انتراسين ذات درجة أكسدة متغيرة، تستعمل كمليناات محرضة.
- التوزع النباتي محصور جدا على بعض الفصائل النباتية : **Liliaceae** (الصبار) - **Polygonaceae** (الراوند) - **Rhamnaceae** (الكاسكرا-) - **Fabaceae**(السنا).

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- البنية الاساسية للجزء اللاسكري :



الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

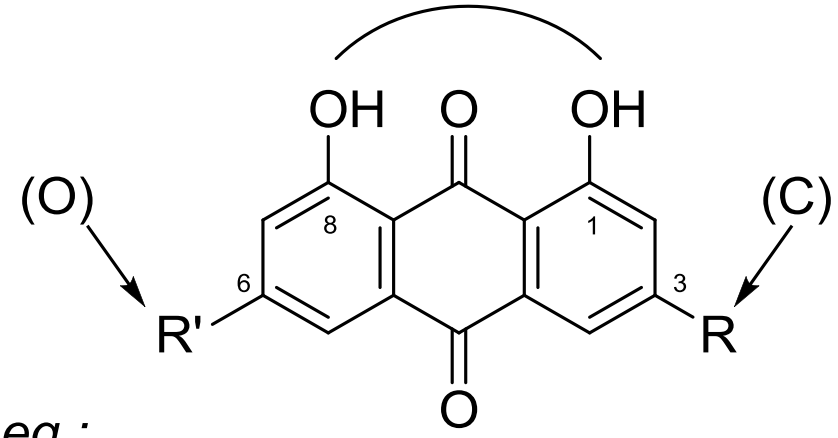
- بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :
- بنية الأغليكون : تتميز المجموعات الوظيفية المتوضعة على النواة الأساسية بكونها : محدودة – يوجد بشكل دائم مجموعتي هيدروكسيل فينولية في الموقعين ١ و ٨ ، أما الكربون في الموقع ٣ فيكون مرتبط مع (CH_3, CH_2OH, CO_2H) – الموقع ٦ مرتبط بإحدى المجموعتين OH أو OCH_3.

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :
- بنية الأغليكون :

■ anthraquinonic aglycone

phenols = constants

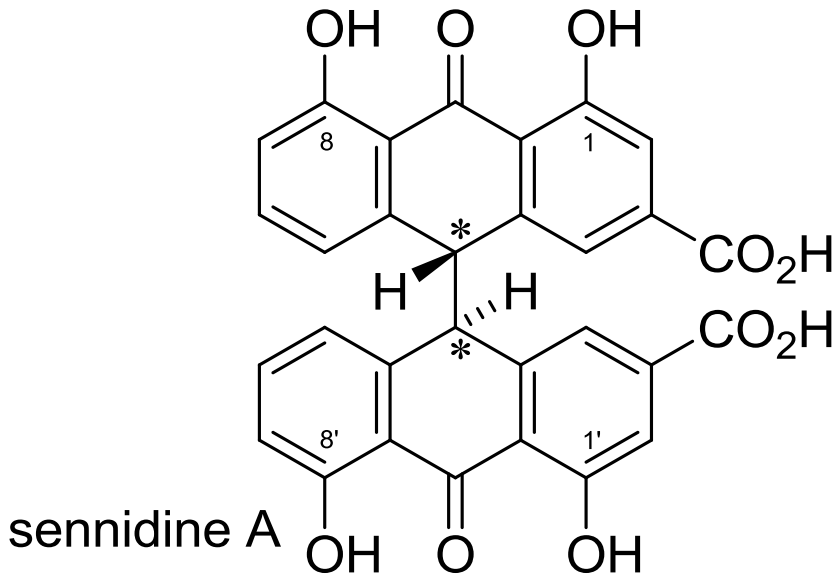


eg :

R = CH_3 ; R' = H : chrysophanol

R = CH3 ; R' = OH : emodol

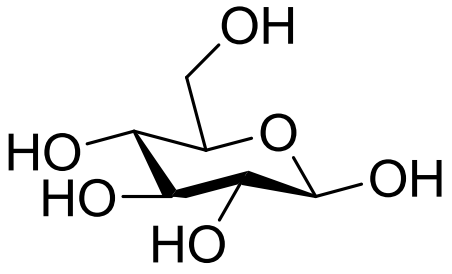
■ dianthronic aglycone



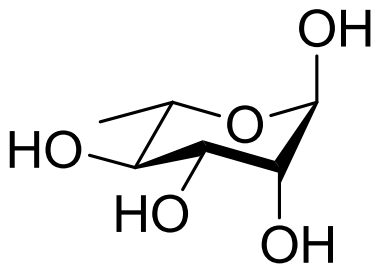
sennidine A

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

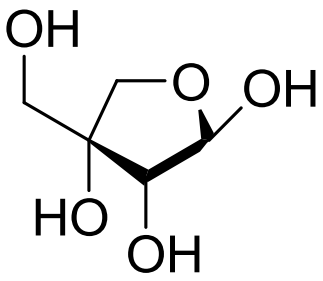
- بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :
- بنية القسم السكري : الرابطة بين السكر و الأغليكون تتم عبر الهيدروكسيل في الموقع ٨ في حالة الغلوكوز اما إذا كان السكر عبارة عن الرامنوز أو الأبيوز فإن الرابطة السكرية تتم مع الهيدروكسيل الفينولي في الموقع ٦ ، من الممكن ان يرتبط الأغليكون مع جزيئتين من السكر.



glucose



rhamnose

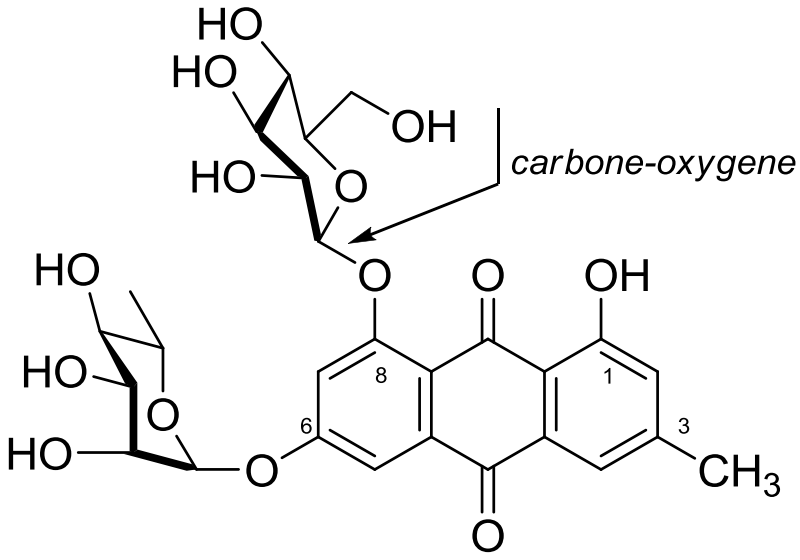


apiose

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :
- **نمط الغليكوزيدات :**

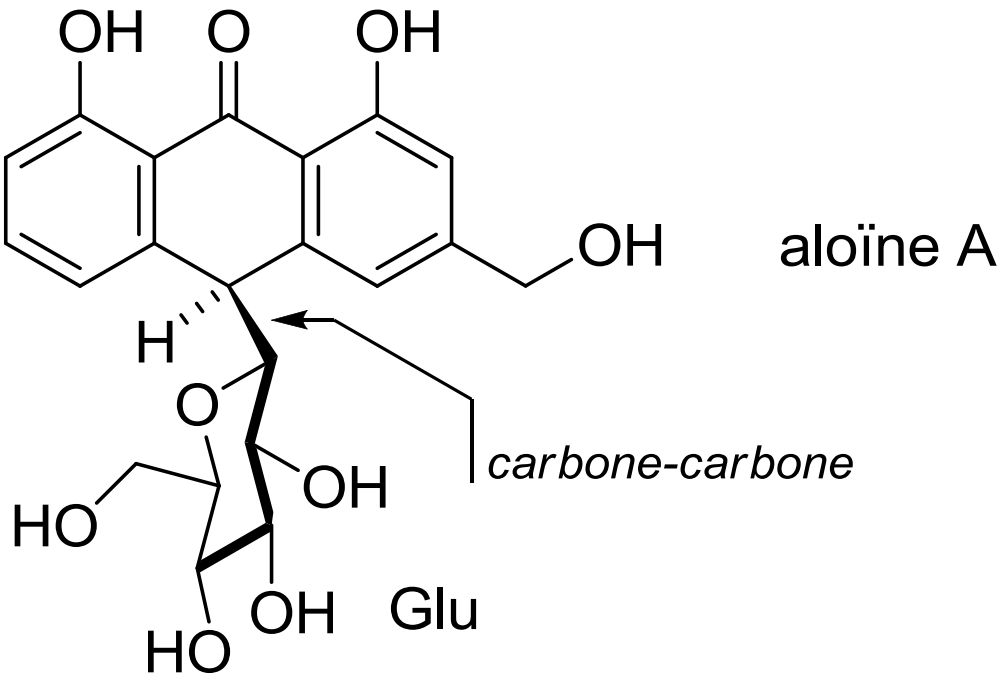
١. الغليكوزيدات من نمط O (*O*-glycoside)



glucofranguloside A
(= glucofranguline A)

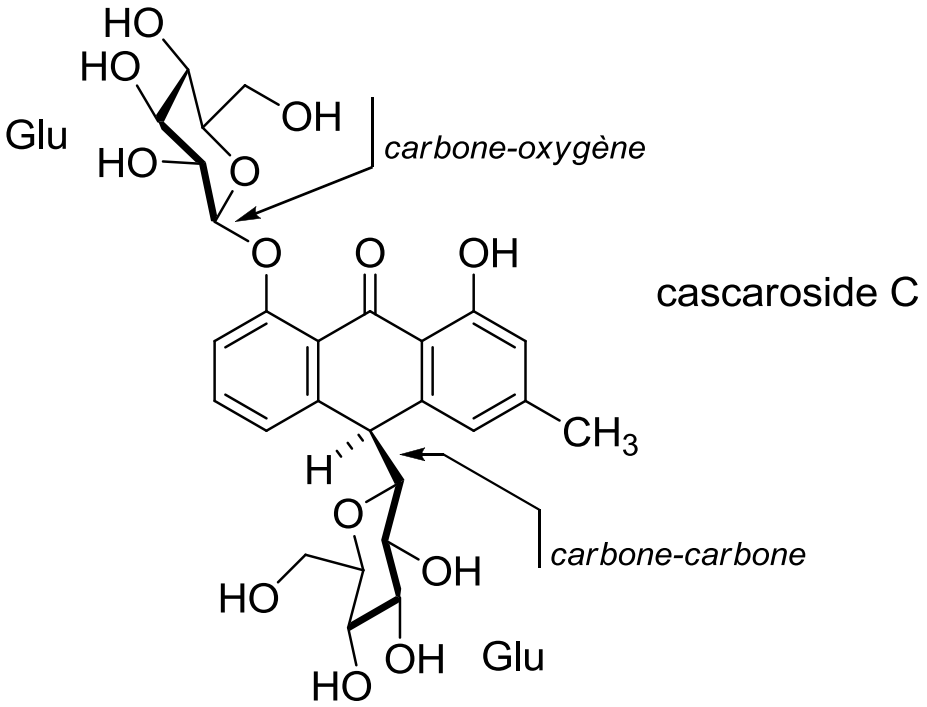
الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :
- **نمط الغليكوزيدات :**
- ٢. الغليكوزيدات من نمط C (*C*-glycoside)



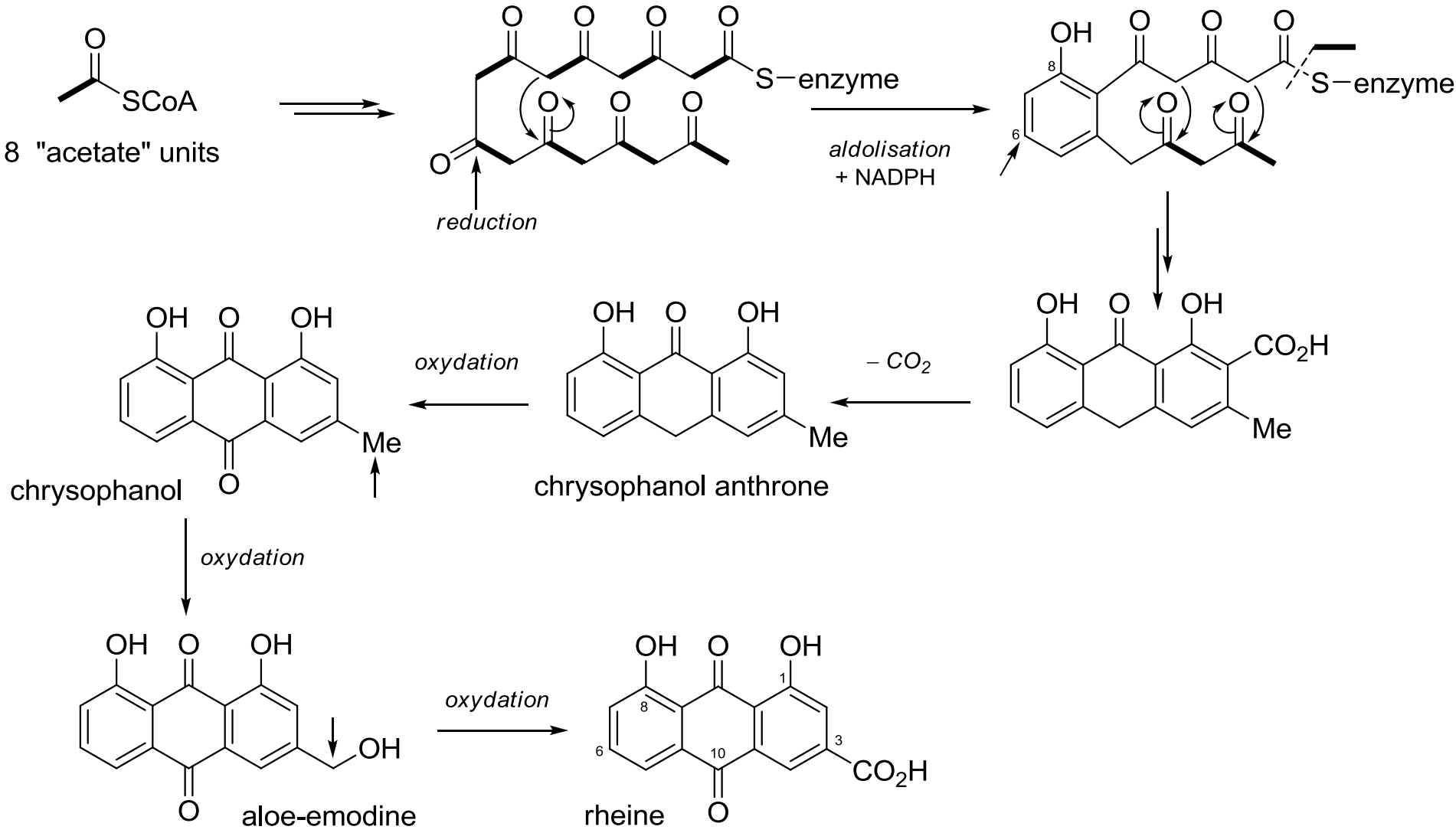
الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- بنية الغليكوزيدات الهيدروكسي أنتراسينية :
- **نمط الغليكوزيدات :**
- ٣. الغليكوزيدات المختلطة (*C*-glycosid of *O*-glycoside)



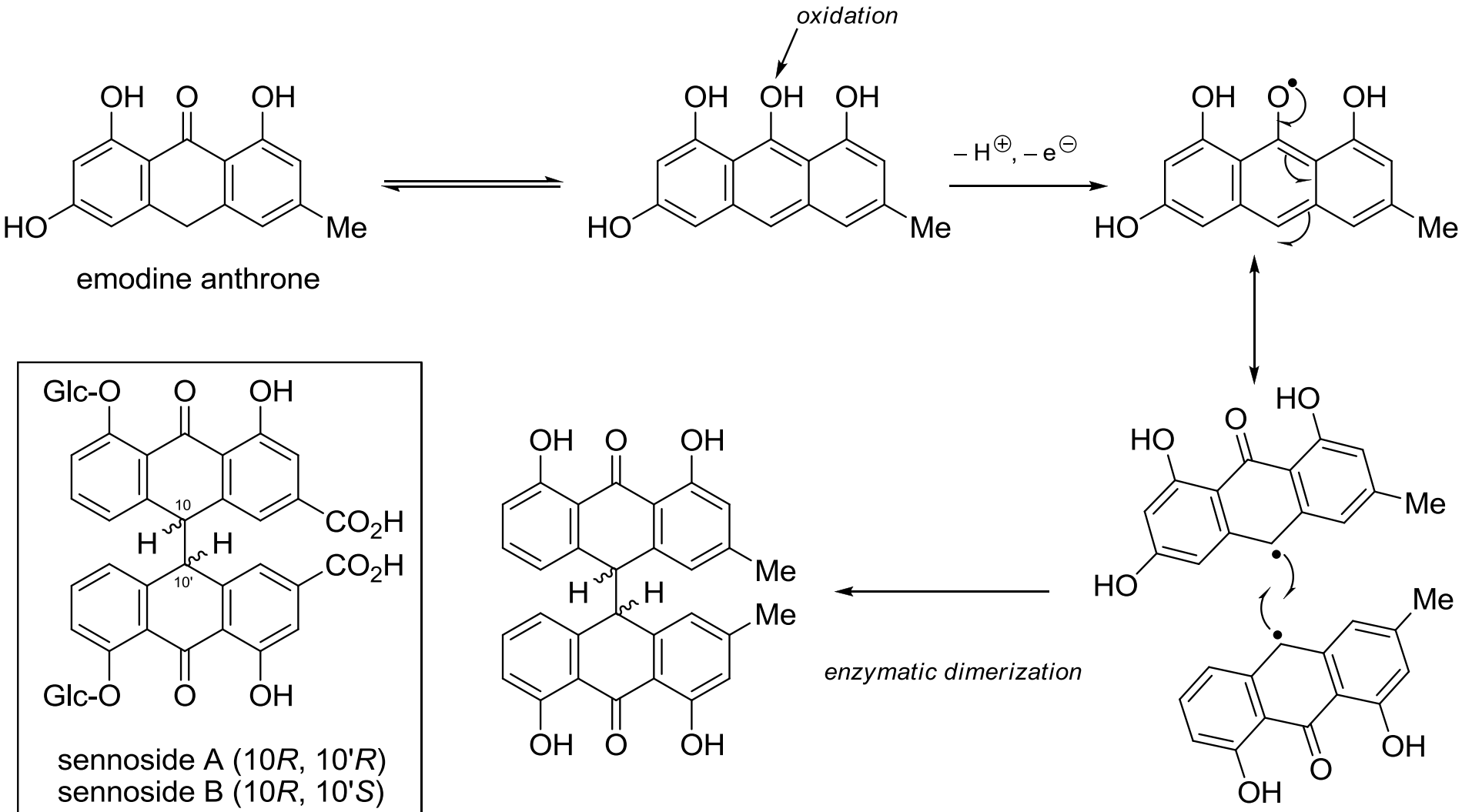
cascaroside C

التصنيع الحيوي / اصطناع الريئين



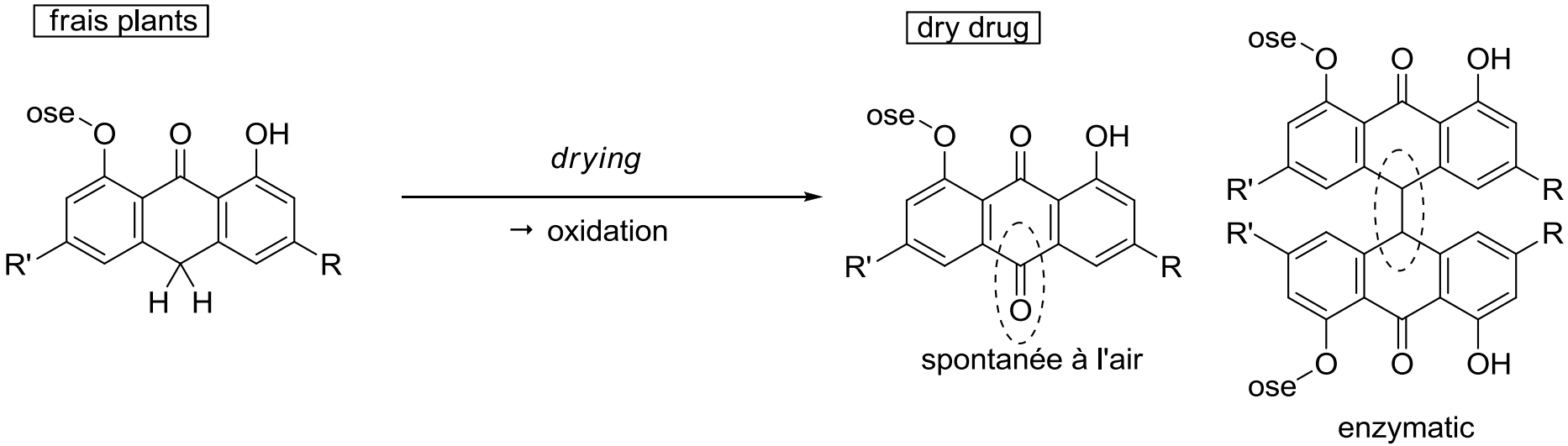
الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- <u>التماثر لإعطاء الدي أنترون :</u>
- تماثر بين جزيئتين متماثلتين (homo-dimmer) أو مختلفتين (hetero-dimmer)
- يتم التماثر بسبب تحفيز أنزيمي، الآلية موضحة كالتالي :


oxidation
– H⊕, – e⊖
emodine anthrone
enzymatic dimerization
sennoside A (10R, 10'R)
sennoside B (10R, 10'S)

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- سيطرة أشكال معينة على التركيب :
- لوحظ وجود اختلاف في التركيب بين النباتات الطازجة والعقاقير المجففة المشتقة منها :



anthraquinonic and dianthronic glycosides

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- سيطرة أشكال معينة على التركيب :
- التحولات الكيمائية السريعة والسهلة بين الأشكال المختلفة تعكس الأهمية الكبيرة لعمليات التجفيف والحفظ . إن غياب الأشكال الحرة من العقار هو معيار لجودة العقار.

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

- الخصائص الفيزيوكيميائية : مركبات شديدة التلون برتقالية أو حمراء، الإنحلالية تختلف حسب الشكل الجزيئي، الأشكال اللاسكرية تكون غير منحلة في الماء لكنها منحلة في الوسط القلوي، منحلة في المحلات العضوية اللاقطبية والكحولات، الأشكال اللاسكرية الحاوية على وظيفة كاربوكسيلية تكون منحلة في المحاليل المائية لبيكربونات الصوديوم. الأشكال السكرية منحلة في الماء والمحاليل المائية الكحولية.

الغليكوزيدات هيدروكسي انتراسينية الملينة

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

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

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

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- الفصيلة القرنية Fabceae *:* جنس *Cassia* و جنس *Senna*
- السنا (الأوراق + الثمار)، الأنواع التالية من السنا هي أنواع دستورية :
- سنا الاسكندرية أو سنا الخرطوم ← *Cassia senna* ، أو قد تسمى *Cassia acutifolia*
- سنا الهند ← *Cassia anguastifolia*
- مزيج من كلا النوعين يُسمى *Cassia alata*
- شجيرات منحدرة من المناطق الصحراوية لشمال شرق أفريقيا و الهند، الأوراق مركبة، الثمار على شكل قرون مسطحة.

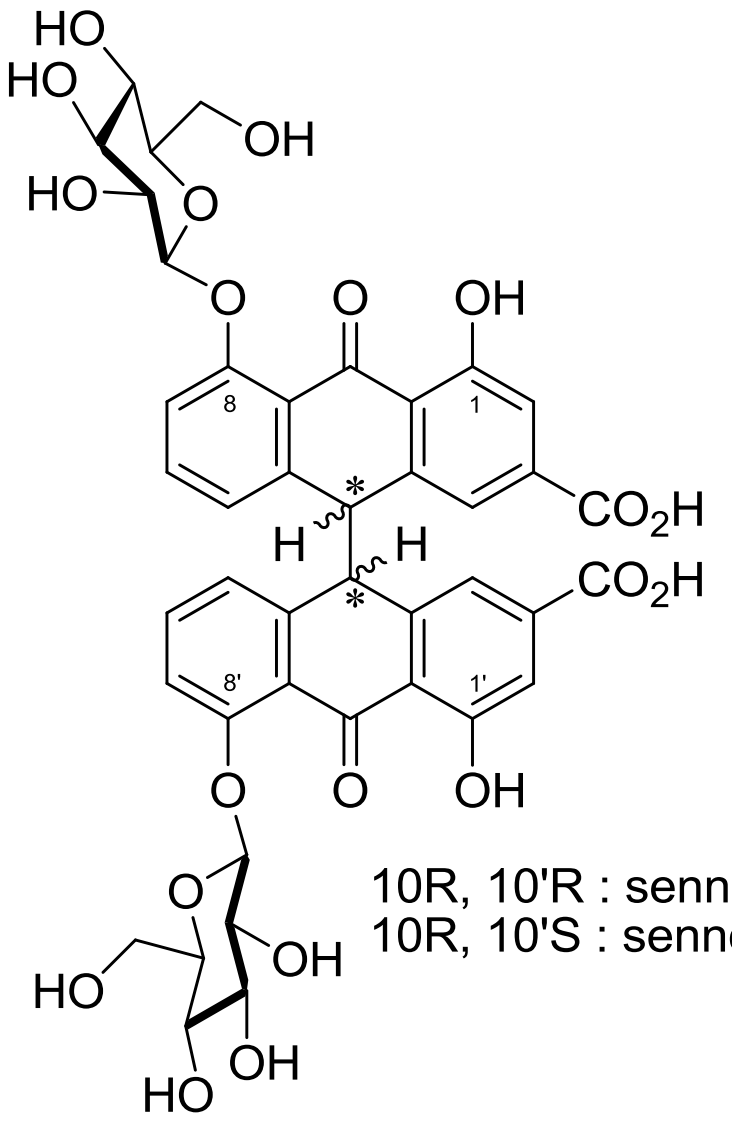
Cassia senna

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- السنا :
- **التركيب** : ٢-٥ % من الغلكوزيدات نمط *O*–غليكوزيد من ثنائي الأنترون dianthton بشكل أعظمي(سينوزيدات A و B) و التي تتشكل بوساطة التماثر dimerization الأنزيمي عند التجفيف (40 °C). عند التجفيف في ظروف أكثر قساوة يتم تشكل انتراكينونات حرة
- **الثمار** : تتركز الجزيئات الفعالة في المحيط (الغلاف pericarp) لذلك فإنه يتم عزل البذور.

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- السنا



10R, 10'R : sennoside A
10R, 10'S : sennoside B

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- *الفصيلة النبقية Rhamnaceae : جنس Rhamnus و جنس Frangula*
- قشور العوسج *Rhamnus frangula* , (القشور الجافة للأغصان الفتية)
- شجيرة متحدرة من المناطق الرطبة من أوروبا الغربية و الوسطى، القشور ذات لون بني محمر و تتميز بوجود بقع صغيرة بيضاء، يخضع العقار لشروط تجفيف صارمة (تجفيف على درجة حرارة ١٠٠ أو حفظ في شروط معينة لمدة عام على الأقل)

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية :

الفصيلة النبقية Rhamnaceae : جنس Rhamnusو جنس Frangula

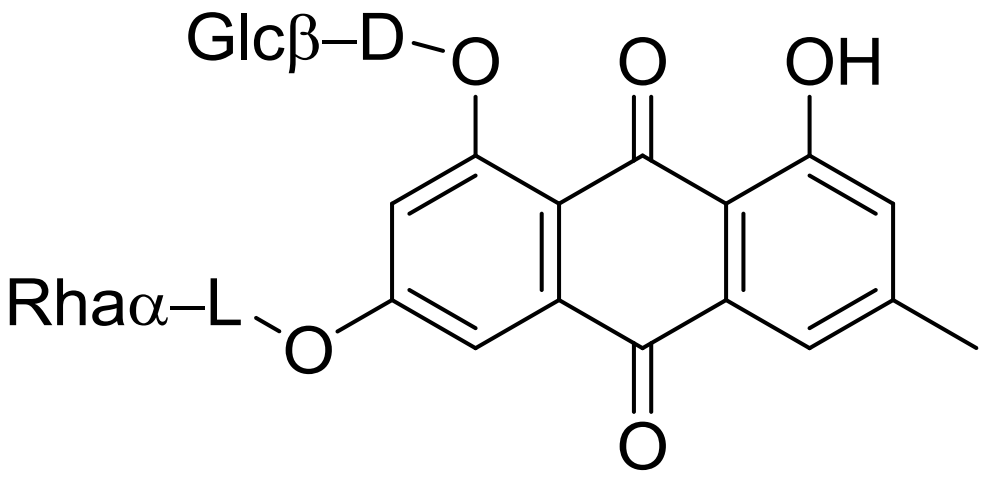
- قشور العوسج Rhamnus frangula ,(القشور الجافة)

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- قشور العوسج *Rhamnus frangula*
- ٣-٨ % من مشتقات ٨،١ ثنائي هيدروكسي أنتراسين (أعظمياً غلوكوفرانغولين A glucofranguline A)
- غلكوزيدات أنتراكينونية وحيدة السكرفرانغولوسيد (frangulosides)
- أو ثنائية السكر فرانغولينات (frangulines)
- يخزن العقار لمدة سنة ثم يستخدم كما هو على شكل (شرابات متعددة التركيب) أو بشكل مسحوق و خلاصات (١٥-٣٠ % من الغلوكوفرانغولوزيدات).

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- قشور العوسج *Rhamnus frangula*



glucofranguline A

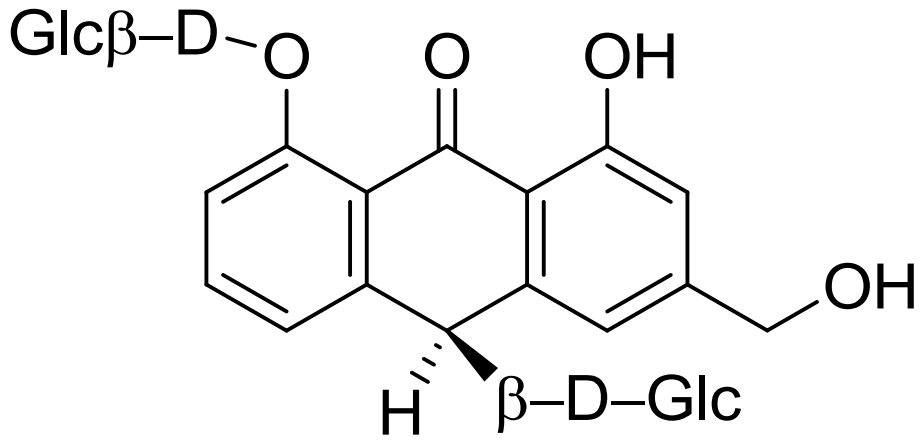
النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- *الفصيلة النبقية Rhamnaceae :*
- الكاسكارا أو القشرة المقدسة *Rhamnus purshianus* ، القشور الجافة،
- شجرة متحدرة من غرب أمريكا، مزروعة في شرق أفريقيا
- تحتوي ٦-٩ % من المشتقات الهيدروكسي انتراسينية المكونة في معظمها من *C*-غليكوزيدات (متمثلة بال Cascarosides منها الكاسكاروزيد A) .

Cascara, *Rhamnus purshianus*

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- الكاسكارا أو القشرة المقدسة *Rhamnus purshianus* ، القشور الجافة،

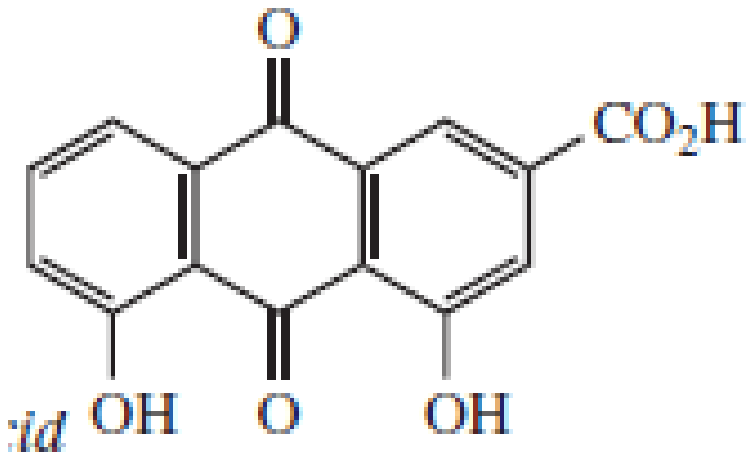


cascaroside A

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- *الفصيلة البطباطية* *Polygonaceae*
- الراوند ، *Rheum officinal، Rheum palmatum* ، الأجزاء تحت الأرضية (المطمورة). ينتج هذا العقار في الصين والهند وهو ملين قوي جدا.
- يحتوي ٢-٥ % من الغلكوزيدات الهيدروكسي انترانوئيدية من نمط :*O*- غلكوزيد للأنتراكينون (rheine) يوجد أشكال ثنائية السكر و دي أنترونات أيضاً، كما يوجد مواد عفصية والتي تعطي تأثير معاكس للتأثير الملين بجرعات خفيفة. هذا العقار يستخدم على شكل مسحوق.

الراوند



:id

rhein

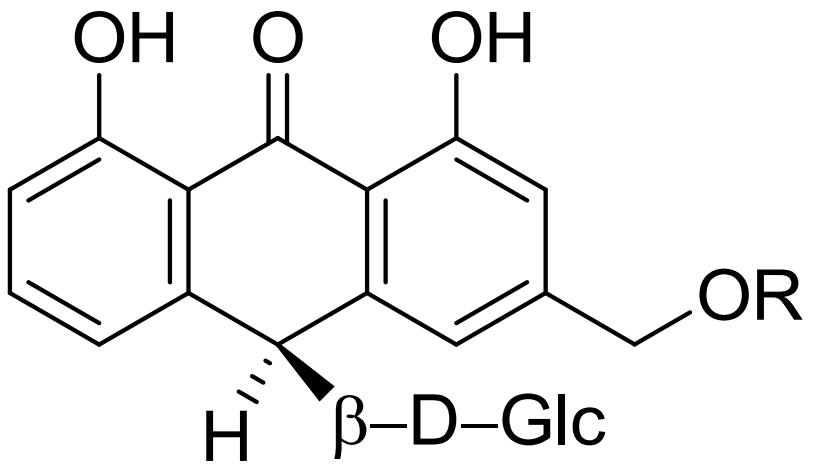
النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

- *الفصيلة الصبارية* *Aloaceae*
- الصبار منها *Aloe ferox* و *A. vera = A. barbadensis* من الفصيلة Aloaceae (عصير الأوراق الذي يسيل فور تقطيع الأوراق ثم يركز بالغليان.
- ملاحظة : جيل (هلام) الصبار و هو عبارة عن المادة اللعابية الذي يتم الحصول عليها من خلايا المنطقة المتوسطة من النبات. له استخدامات واسعة في مجالات التجميل والصناعة الغذائية (المستحضرات الشمسية – مستحضرات الحلاقة – بلاسم للشفاه – مستحضرات تساعد على الاندمال الخ

Aloes, *Aloe ferox, Aloes du cap, A. barbadensis*

النباتات الحاوية غلكوزيدات هيدروكسي انتراسينية

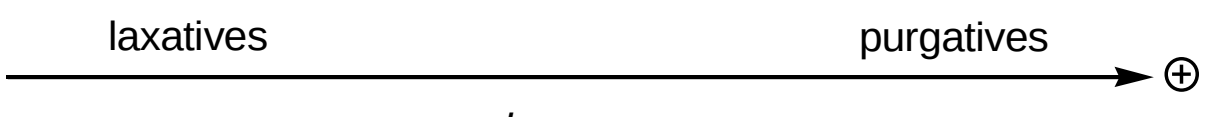
- الصبار منها *Aloe ferox* و *A. barbadensis* = *A. vera*
- **التركيب** : من ١٥-٤٠ % من الهيدروكسي غلكوزيدات انتراسينية من نمط *C*- غليكوزيد (ألوينات Aloines = Barbaloïnes). يتم استخدام الخلاصة الجافة المعايرة على ٢٠ % ± ١ %
- إن الاستخدام الداخلي (فموي) للصبار قد اختفى تقريباً ، يجب محاولة تجنب هذا الاستعمال



R=H : aloine
R=α–L–Rha : aloisine A

الخصائص الفارماكولوجية للمركبات الهيدروكسي أنتراسينية :

- العوامل التي تتحكم بهذه الخصائص :
- دور الجرعة :



- دور البنية الكيميائية :
- الأغليكون لا يملك أهمية علاجية
- المركبات الفعالة هي غليكوزيدات الأنتراكينون والدي أنترون من نمط *C* و *O*
- المركبات شديدة السمية هي غليكوزيدات الأنترون غير المتماثرة.
- آلية التأثير : مكان التأثير : الكولون – لا يوجد امتصاص و لا حلمهة في مستوى المعي الدقيق – المدة الزمنية حتى ظهور التأثير ٦-١٢ بعد تناول العقار

هيوفاريقون

- **عشبة سان جون** *Hypericum Perforatum*
- St Johns wort من الفصيلة Hypericaceae- القمم المزهرة.
- الوصف النباتي
- **التركيب الكيميائي** : المجموعات الأكثر أهمية تتضمن:
  - النافتودي انترونات: الهايبريسين hypericine ومشتقاته هذه المركبات تسبب تحسس ضوئي
  - الفلوروغليسينول: الهايبرفورمين hyperforine هذا المركب غير ثابت ويتعرض للأكسدة لذلك نضيف أحيانا فيتامين C للخلاصات
  - الفلافونوئيدات
  - الزيوت العطرية

هيوفاريقون

- **لا يوجد تحديد دقيق للجزيئات المسؤولة عن الفعالية التجارب في الزجاج أثبتت أن له تأثيرات متنوعة :**
  - تثبيط إعادة التقاط النور أدرينالين والسيروتونين.
  - تثبيط المونو أمينو أوكسيداز MAO
  - مثبط للمستقبلات الأدرينالية α-2
  - انتقائية لمستقبلات ال GABA
  - مقوي لمستقبلات 5-HT1

هيوفاريقون

- **التجارب السريرية :**
  - فعالية في حالات الاكتئاب الخفيف للمتوسط الشدة
  - المقارنة صعبة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة citalopram ، لكن وجد بأن لكليهما نفس التأثير في حالات الاكتئاب الخفيف

- **مستخدم** في التظاهرات الاكتئابية الخفيفة والمؤقتة: المعالجة قصيرة الأمد لحالات الاكتئاب العابرة المصاحبة بانخفاض الاهتمام واضطرابات النوم