الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة محمد بوضياف

كلية: العلوم
قسم: الكيمياء
رقم...../ 2022

ميدان : علوم المادة
تخصص: كيمياء
فرع: كيمياء عضوية

مذكرة مقدمة ضمن متطلبات نيل شهادة الماستر أكاديمي

العنوان:

مفاهيم أولية عن الالكالويدات

تقديم:
بلقليل فتيحة
بلقاضي صبرينة

لجنة المناقشة:

زغوغ جيدل	جامعة المسيلة	مشرفا
خنيش عبد الحكيم	جامعة المسيلة	رئيسا
العايب النواري	جامعة المسيلة	ممتحنا
حفار هشام	جامعة المسيلة	ممتحنا

2022/2021

الإهداء

نحمد الله عز وجل الذي وفقنا في إتمام هذا البحث العلمي والذي الهمنا الصحة والعافية والعزيمة ، فالحمد لله حمدا كثيرا.

اهدي هذا العمل الى امي وابي واخوتي اللذين كانو بمثابة العضد والسند في سبيل استكمالي لهذا البحث ، والى صديقاتي ، كما أتقدم بجزيل الشكر والتقدير الى الأستاذ المشرف ، على كل ماقدمه لنا من توجيهات ومعلومات قيمة ساهمت في موضوع دراستنا في جوانبها المختلفة وأعضاء اللجنة المناقشة الموقرة والى كل من وقفو بجواري وساعدني ولو بالقليل

بسم الله الرحمن الرحيم والصلاة والسلام على اشرف المرسلين اما بعد اهدي ثمرة تعبي وجهدي المتواضع الى من اشتاقت لها الروح جدتي المتوفية رحمها الله ، الى من احمل اسمه بكل فخر ابي عمار اطال الله في عمره والى نبع الحنان التي سهرت وتعبت من اجلي امي الغالية ، الى اخوتي واخواتي الى صديقات العمر والدرب الى من دعى لي وراى بعيني سراج النجاح الى من ذكره القلب ونسيه القلم أتمنى ان يكون جهدي وعملي هذا نبراسا لكل طالب.

الشكر والعرفان:

الحمد لله الذي أنار الدرب وأعاننا على طلب المعرفة والعلم ووفقنا لانجاز هذا الواجب العظيم نتوجه بخالص الشكر والامتنان الى كل من وقف بجانبنا وساعدنا سواءا كان من قريب أو بعيد على انجاز هذا العمل المتواضع .

الفهرس

الفصل الأول:النباتات الطبيعية التي تحتوي على الألكالويدات

I.1-علم النباتات الطبيعية.....1

I .2-تعريف النباتات الطبيعية.....1

I .3-تسمية النباتات الطبيعية.....1

I .4-تعريف النباتات الطبية.....2

I .5-بعض النباتات الطبيعية التي تحتوي على الألكالويدات.....2.

I.5.1-نبات الداتورة 4

I.5.2-نبات القات 5

I.5.3-الإيفيدرا.....6

I.5.4-نبات البن العربي 7

I.5.5-نبات الشوكران 8

I.5.6-نبات الحرمل 9

I.5.7-نبات الفلفل الأسود 10

8.5-نبات اللحلاح الخريفي 11

I.5.9-شجرة الرمان 12

I.5.10-نبات الكينا 13

I.5.11-نبات الخشخاش .....14.

I.5.12-اللوبيليا 15

I.5.13-نبات البولدو .....16.

I.5.14-نبات خاتم الذهب الكندي 17

I.5.15-الفلفل (الشطة) 18

I.5.16-الترمس .....19.

I.5.17-الدخان (التبغ) 20

I.5.18-الشاي 21

I.5.19- السكران المصري.....22

I.5.20- الونكا (الفينكا).....23

الفصل الثاني:الألكالويدات ، التعريف ، الكشف ، الفصل ، التصنيف

II.1- تعريف الألكالويدات 24

II.2- الكشف عن الألكالويدات 25

II.2.1-الكواشف غير النوعية.....25

II.2.1.1-الكواشف العامة المرسبة 25

II.2.1.2-الكواشف اللونية 25

II.2.2- الكواشف النوعية.....25.

II.3-استخلاص الألكالويدات 26

II.4-فصل وتنقية الألكالويدات 28

II.5-الخصائص الفيزيائية 28

II.6-الخصائص الكيميائية 29

II.7-تسمية الألكالويدات 29

II.8-الهيكل الأساسي الألكالويدات 29

II.9-التصنيع الحيوي للالكالويدات 30

II.10-الأحماض العضوية المرتبطة مع الألكالويدات.....31

II.11-تصنيف الألكالويدات 32

II.11.1- حسب وجود ذرة الأزوت في الهيكل.....32.

II.11.1.1-الألكالويدات الأولية 32

II.11.1.2-الألكالويدات الحقيقية 32

II.11.1.3-الألكالويدات الكاذبة .....33.

II.11.2- على أساس التركيب الكيميائي للحلقة الأساسية.....33

II.11.2.1- مجموعة الألكالويدات متجانسة الحلقة.....33

II.11.2.1.1-مجموعة فينيل ايثيل أمين 33

II.11.3- مجموعة الألكالويدات غير متجانسة الحلقة.....34

II.11.3.1-مجموعة البيروليدين 34

II.11.3.1.2-الكالويدات البيروليزيدين 34

II.11.3.1.3-الكالويدات الاندوليزيدين 35

II.11.3.2-مجموعة البيريدين والبيبيريدين 36

II.11.3.2.1-الكونيين.....36

II.3.3.11-مجموعة البيروليدين والبيريدين 36
II.4.3.11-الكالويدات الباذنجان 37
II.5.3.11-الكالويدات الكوكا 37
II.6.3.11-الكالويدات الكينولين 37
II.7.3.11-الكالويدات الايزوكينولين 38
II.8.3.11-مجموعة الاندول 38
II.9.3.11-مجموعة الكالويدات البيورين 39
II.10.3.11-الألكالويدات الستيرويدية 39
II.4.11-تصنيف الألكالويدات على أساس اشتقاقها من الأحماض الأمينية.....40
II.12- الطرق العامة لتحديد تركيب الألكالويدات 41
II.1.12-تحديد العناصر الأولية.....41
II.2.12- الكشف عن المجموعات التي تحتوي على الأكسجين.....41
II.3.12- الكشف عن مجموعات ذرة الأزوت 42
II.4.12- الأكسدة الألكالويدات 42
II.13- الطرق الفيزيائية.....43

الفصل الثالث :طرق التحضير , بعض الخصائص , الفيزيائية والكيميائية والفرماكولوجية

III.1-مجموعة فينيل ايثيل أمين.....45
III.1.1-مجموعة بيتا – فينيل ايثيل امين.....45
III.2.1-أمفيتامين.....45
III.3.1-الايفيدرين.....46
III.4.1-التيرامين.....49
III.5.1-الميسكالين.....50
III.6.1-الادرينالين.....50
III.7.1-نور ادرينالين.....51
III.8.1-الايزوبرينالين.....51
III.9.1-الكاثينون والكاثين.....52
III.10.1-الكابسيسين.....52
III.2.-مجموعة البيروليدين.....55

III.2.1-الهيقرين.....55
III.2.2-الهيقرولين وبسودوهيقرولين.....57
III.2.3-كوسكوهيقرين.....58
III.3- مجموعة البيبيريدين.....60
III.3.1- الكونين.....60
III.3.2-الكونهيدرين.....61
III.3.3- بسودوكونهيدرين.....62
III.3.4-بسودوبليتيرين.....62
III.3.5- اللوبيلين.....63
III.3.6-البيبرين.....63
III.4-مجموعة البيروليدين والبيريدين.....66
III.4.1- النيكوتين.....66
III.4.2- الانابازين.....68
III.5.-الكالويدات الباذنجان.....70
III.5.1- التروبين.....70
III.5.2- الاتروبين.....71
III.5.3-الكالويدات الكوكا.....72
III.5.3.1- الكوكايين.....73
III.6- الكالويدات الايميدازول.....74
III.6.1-البيلوكاربين.....75
III.7- مجموعة الكينولين.....78
III.7.1- الكينين.....78
III.7.2- السينكوفين.....80
III.8- مجموعة الايزوكينولين.....82
III.8.1-البابافيرين.....82
III.8.2-الناركوتين.....84
III.8.3-المورفين.....85
III.8.4-الكولشيسين.....86
III.8.5- الايميتين.....88

III.9- مجموعة الاندول.....91
III.9.1-الريزاربين.....91
III.9.2-الارقوتامين.....92
III.9.3-الاندوميتاسين.....95
III.9.4-ستريكنين.....95
III.9.5-الاجمالين.....98
III.10- الكالويدات البيورين.....100
III.10.1-الكافيين.....100
III.11-الالكالويدات الستروييدية.....102
III.11.1- السولانيدين.....102
الملخص.....
الفهرس.....

المقدمة

تقدر مساحة الوطن العربي بحوالي 14 مليون كم^2 ،حيث يمتاز بكثرة النباتات الطبيعية التي تنتشر على ترب ومناخات مختلفة ، وهذا ما يبين كثرة التنوع النباتي ، حيث يقدر بنحو 800-1000 نوع نباتي ، فالعلاقة بين الإنسان والنبات ممتدة من ظهور الجنس البشري وهو دائما في حاجة إلى النباتات الطبيعية وذلك بغرض الأكل أو للتداوي أو غيرها ، فقد تتنوع استخداماتها وتأثيراتها تبعا لاختلاف المركبات الكيميائية الفعالة فيها ، لهذا الغرض أردنا في هذه المذكرة دراسة الالكالويدات التي تعتبر ذات أهمية دوائيا وعلاجيا ، ذلك لما تمتلكه من تأثيرات فيزيولوجية كبيرة في الكائنات الحية ، من هنا يتبادر إلى الذهن ما هي الألكالويدات و ما هي النباتات الطبيعية التي تحتوي عليها ؟ من أجل الإجابة عن هذين السؤالين قمنا بتقسيم هذه المذكرة إلى ثلاثة فصول .

يدرس الفصل الأول تعريف النباتات الطبيعية التي تحتوي على الالكالويدات ومعرفة الأجزاء الموجودة فيها, ومن بينها نبات الداتورة الذي يحتوي على الهيوسيامين ، الكالويد البيليتيرين المتواجدة في لحاء جذور وأغصان شجرة الرمان ، لحاء الكينا الذي يحتوي على الكينين ، الشطة التي تحتوي على الكابسيسين ، الكافيين الموجودة في بذور البن وأوراق الشاي، الايفيدرين في نبات الإيفيدرا و الكوكا الذي يحتوي على الكوكايين ...الخ

يعالج الفصل الثاني تعريف الالكالويدات التي تعرف بأنها مواد عضوية طبيعية تحتوي في هيكلها البنيوي على عنصر الأزوت والتي تشتق من كلمة (شبيهات القواعد) Like-Alkali , معرفة الكشف عنها , تنقيتها , فصلها باستعمال طرق الفصل الحديثة , تشخيصها , خصائصها الفيزيائية و الكيميائية ، كما تطرقنا لكيفية تصنيفها ،

يحتوي الفصل الثالث على دراسة بعض المركبات الالكالويدية المستخلصة من النباتات الطبيعية، تعريفها ، خصائصها الفيزيائية , الكيميائية , طرق تحضيرها وكذلك الفعالية البيولوجية

الفصل

الأول

النباتات الطبيعية التي تحتوي

على الالكالويدات

I.1 – علم النباتات الطبيعية

علم النبات هو ذلك العلم الذي يختص بدراسة كل شيء عن الحياة النباتية، وذلك من حيث الشكل والتركيب والوظائف والتطور، فهو يتكون من عدة تخصصات، يتخصص كل عالم في فرع من الفروع، فهناك علماء يهتمون في دراسة البيولوجيا الجزيئية الهياكل و الوظائف كالبروتينات، الكيمياء الحيوية وهي دراسة التفاعلات الكيميائية داخل النبات بيولوجيا الخلايا النباتية التي تهتم بعمليات ووظائف الخلايا النباتية، ومورفولوجيا النبات الذي يدرس أجزاء النبات، كالسيقان والجذور والأوراق، إيكولوجيا النبات وهي دراسة العلاقة بين النبات والبيئة [1].

I.2–تعريف النباتات الطبيعية

إن العلاقة بين الإنسان والنبات الطبيعي تعود إلى عصر ما قبل التاريخ، حيث اعتمده الإنسان في حياته كغذاء أو استخدامه كلباس له وذلك قبل اكتشاف الزراعة أو بعدها [2]فالنبات الطبيعي ما هو إلا نتيجة الطبيعة وظروفها المختلفة ،كما لا يعتبر للإنسان دخل في نموه أو تكاثره فهو نتاج اتحاد عوامل تتمثل في التربة، والمناخ ،والسطح وغيرها من الظروف الطبيعية ولهذه الأسباب تختلف النباتات عن بعضها البعض من مكان إلى آخر [3]، فالنبات الطبيعي يحتاج لنموه الغذاء، الذي يتألف من مواد بسيطة، والتي تتمثل في: الماء ،والأملاح الذائبة التي يمتصها عن طريق الجذور ،وثاني أوكسيد الكربون الذي يمتصه من الهواء المحيط به، كما يعتبر ضوء الشمس أهم مصدر للطاقة الذي تتم به عملية البناء الضوئي [4] .

I.3 – تسمية النباتات الطبيعية

إن النظام المعتمد للتسمية العلمية للنباتات الطبيعية هو نظام التسمية الثنائية الذي تم وضعه والعمل به منذ القرن السابع عشر ميلادي وذلك من قبل العالم لينيوس [5] يتكون الاسم النباتي عادة من مقطعين باللاتينية الأول يشير إلى اسم الجنس الثاني هو اسم النوع.

I.4 –تعريف النباتات الطبية

هي مجموعة من النباتات الطبيعية التي يتم استعمالها بشكل جزئي أو كلي لإظهار نوع من الشفاء نتيجة لوجود مواد فعالة وذات تأثير فيزيولوجي على جسم الإنسان أو الحيوان [6].

I.5 –بعض النباتات الطبيعية التي تحتوي على الالكالويدات

تتوفر الالكالويدات في كثير من النباتات الطبيعية نذكر منها العائلات النباتية التالية: *Apocynaceae, Annonaceae, Amaryllidaceae, Berberidaceae, Boraginaceae, Gnetaceae, Liliaceae Leguminoceae, Lauraceae, Loganiaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae,Papaveraceae, Piperaceae, Rutaceae, Rubiaceae, Ranunculaceae, Solanaceae* . يبين الجدول (1) [7,8] بعض الأنواع النباتية وأسماء الالكالويدات التي تحتوي عليها والأجزاء النباتية التي توجد فيها واستعمالاتها .

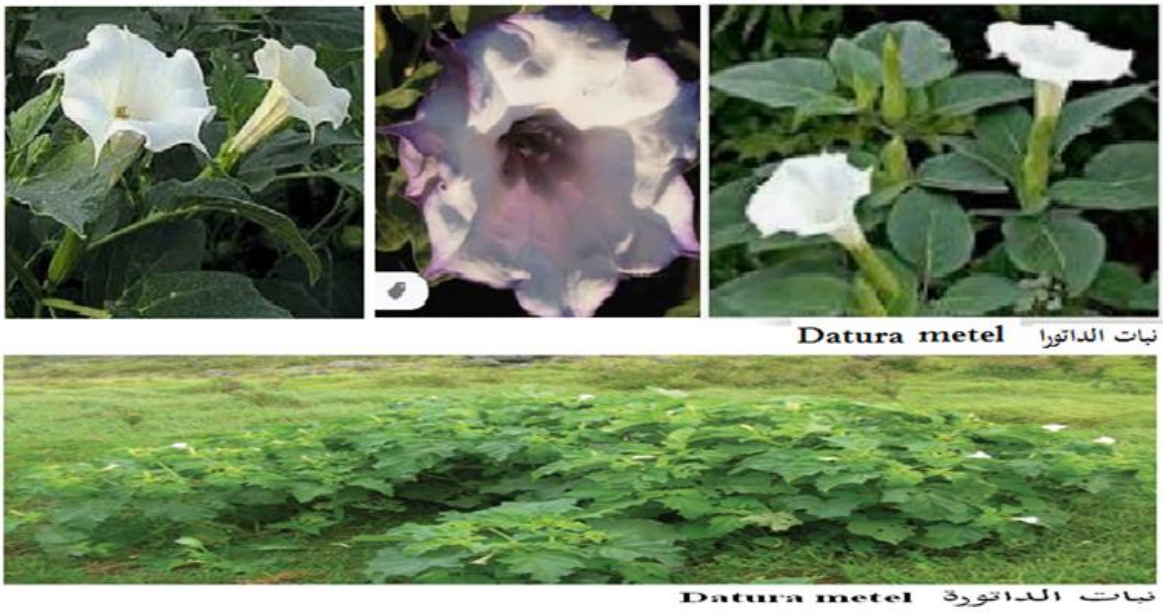
الجدول (1): بعض أنواع النباتات والمركبات الألكالويدية التي تحتوي عليها والجزء المستخدم منها واستعمالاتها العلاجية:

الجزء المستخدم	الاسم العربي	الاسم العلمي	الفصيلة النباتية	الألكالويدات الرئيسية	الاستعمالات العلاجية
العشب الكامل Herbe	السكران (بنج)	*Hyoscyamus sp.*	*Solanaceae*	سكوبولامين , أتروبين هيوسيامين.	مسكن للمغص , يوسع حدقة العين
	داتورة	*Datura sp.*	*Solanaceae*	سكوبولامين , أتروبين هيوسيامين.	مسكن للمغص , يوسع حدقة العين.
	الإيفيدرا (عادر)	*Ephedra sp.*	*Ephedraceae*	ايفيدرين	انخفاض الضغط , موسع قصبات.
الأوراق Feuilles	الشاي	*Thea sinensis*	*Theaceae*	كافيين , ثيوبرومين ثيوفيلين.	منبه للجهاز العصبي المركزي

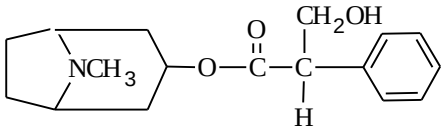
	القات	*Catha edulis*	*Celastraceae*	كاثين	منبه للجهاز العصبي المركزي
	ست الحسن	*Atropa Belladona*	*Solanaceae*	أتروبين , هيوسيامين سكوبولامين.	يوسع حدقة العين، مسكن للمغص.
الثمار Fruits	الفلفل الأسود	*Piper nigrum*	*Piperaceae*	بيبرين، بيبيريدين.	تابل أو بهار.
	الخشخاش	*Papaver somniferum*	*Papaveraceae*	مورفين، كودائين، بابافيرين.	مسكن للألم، مهدئ للجهاز العصبي .
البذور Graines	البن العربي	*Coffea arabica*	*Rubiaceae*	كافيين، ثيوفيلين، ثيوبرومين.	منبه.
	الكاكاو	*Theobroma cocoa*	*Sterculiaceae*	كافيين، ثيوبرومين، ثيوفيلين.	منبه.
القلف Ecorce	الرمان	*Punica garantum*	*Puniceae*	بيليتيرين	طارد للديدان الشريطية.
	الكينا	*Chinchona sp*	*Rubiaceae*	كينين	أمراض القلب ، والملاريا.
الأجزاء الأرضية	اللحلاح	*Colchicum autumnale*	*Liliaceae*	كولشيسين	النقرس والتهاب المفاصل.

I.5.1– نبات الداتورة Datura metel

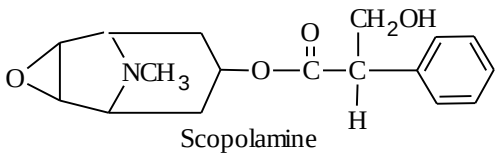
هو نبات صيفي من الفصيلة الباذنجانية له ثلاثة عشر نوعا ,الأوراق خضراء مسننة متعاقبة أزهارها ذات حجم كبير منظمة ذات لون أبيض, ينمو في الأراضي الرملية, يعتبر نبات الداتورة شديد السمية وذلك لاحتوائه على الكالويدات الأتروبين، وداتورين، وسكوبلامين [9].



تنمو هذه النبتة في عدة أماكن في اليابان، وأوراقها تعرف باسم الداتورا، أو الماندالا تحتوي النبتة على الكالويدات الهيوسيامين الذي يتواجد في الأوراق والبذور وهي تستعمل لإنتاج الأتروبين وكبريتات السكوبولامين، كما تحتوي على الهايوسيامين المثبط للجهاز العصبي [10].



Hyoscymine



Scopolamine

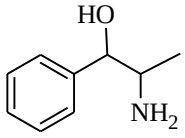
ينتشر نبات الداتورة في أوروبا وآسيا وشمال إفريقيا يعتبر الربيع من أفضل الفصول لزراعته كما تتم زراعته عن طريق النثر أو الشتل.يعتبر النبات محبا لعنصر الأزوت بالإضافة إلى الفوسفور والبوتاسيوم بنسب مختلفة وذلك لدوره في تشكل الالكالويدات الفعالة.

I.2.5 – نبات القات Khat(Catha plant)

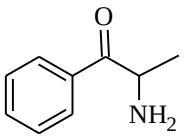
القات هو شجيرة خضراء يتراوح طولها مابين 1،5-6 أمتار , الأوراق مسننة، قوامها جلدي، أزهارها صغيرة، لها5 بتلات بيضاء أو خضراء البذور لونها بنية محمرة رائحة أوراقها عطرية لها مذاق حلو وفي نفس الوقت قابض .

نبات القات Khat(Catha plant)

يستخدم القات في العالم العربي كمنشط، فهو يعرف أيضا باسم كاتوجات ينمو القات في إثيوبيا يتم زراعته في منطقة جنوب شرق الجزيرة العربية يحتوي القات على الكالويدات الكاتينون وهو العنصر الرئيسي النشط للقات والقاتين (النوربسيدوإفيدرين).



Cathine



Cathinone

يسبب القات أثرا على الجهاز الهضمي وذلك بفقدان الشهية وعسر في الهضم والإمساك والتهابات على مستوى المعدة والبلعوم كما يزيد في عدد ضربات القلب ورفع ضغط الدم وزيادة

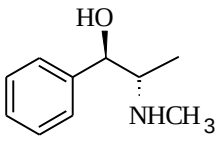
نسبة السكر في الدم في حالة الإدمان عليه وانخفاض وزن المولود عند مضغ القات للحامل يعمل على زيادة النشاط الفكري والعضلي كما يستعمل لعلاج السمنة لاحتوائه على هرمون السيروتينين الذي يؤدي إلى فقدان الشهية.

I.3.5- الإيفيدرا Ephedra

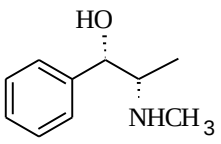
شجيرة رمادية مخضرة معمرة ارتفاعها مابين 20-50 سم الأوراق خرشفية خشنة الملمس تحيط بالساق على شكل عقد الأزهار وحيدة الجنس متجمعة في مخاريط محاطة بعدد من القنابات البذور مستطيلة وطولها نحو 6 مم وعرضها نحو 2.5مم له خاصية منشطة للقلب كما يعمل على ارتفاع ضغط الدم والأرق , يعتبر الإيفيدرا مضادا للفيروسات مثبط للإنزيمات خافض للوزن كما يستعمل لأمراض المفاصل والعظام.

نبات الإيفيدرا **Ephedra**

تعتبر الصين هي الموطن الأصلي لنبات الإيفيدرا فهو يستعمل في الطب التقليدي عند الصينيين وكمادة لصنع هيدروكلوريد الإيفيدرين الذي يتم استعماله لعلاج السعال يحتوي نبات الإيفيدرا على الكالويدات الإيفيدرين، والبسودوإيفيدرين، ونوربسودوإيفيدرين، ونورإيفيدرين. يعتبر فعالا لمرض الربو والحساسية.



(-) -Ephedrine



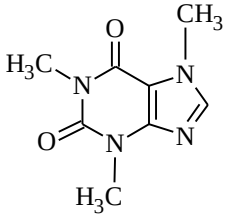
(+) - Pseudoephedrine

I.4.5– نبات البن العربي Coffea arabica

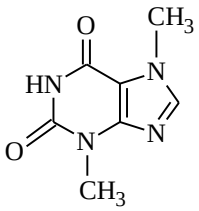
شجيرة يصل إرتفاعها الى ثمانية أمتار أوراقها جلدية بيضوية لامعة طولها نحو 20 سم وعرضها نحو6 سم أزهارها بيضاء ذو رائحة جميلة (تشبه رائحة الياسمين) يكون لون ثمارها الفتية خضراء ثم تتحول للأصفر ثم الى أحمر داكن وذلك عند النضج.

نبات البن العربي **Coffea arabica**

تم زراعة البن منذ بدايته في اليمن في منتصف القرن الخامس عشر في البداية اقتصرت القهوة على العالم العربي من ثم انتشرت بشكل واسع في جميع أنحاء الشرق الأوسط ثم إلى إسطنبول وعند حلول القرن السادس عشر بدأ انتشار المقاهي في أوروبا كما قامت بإنشاء مزارع للبن في مختلف أنحاء العالم واحتكارها لتجارته [11] يحتوي البن العربي على الكالويدات البيورين أهمها الكافيين، والثيوبرومين.



Caffeine



Theobromine

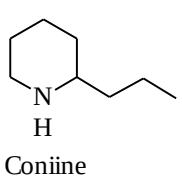
فمن الآثار الجانبية للكافيين أنه يسبب تضييق الأوعية ويزيد من ضغط الدم كما أنه يمكن أن يسبب الخفقان، واضطرابات الجهاز الهضمي،القلق، والأرق.

I.5.5–نبات الشوكران Hemlock plant

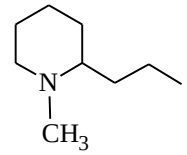
هو نبات عشبي يصل ارتفاعه الى مترين أوراقه كبيرة متناوبة ذات حواف خشنة الأزهار بيضاء اللون وصغيرة يعرف نبات الشوكران بالشوكران السام فهو عالي السمية قد يؤدي تناول هذا النبات إلى أعراض جانبية غير مرغوب فيها وذلك كحدوث غثيان قيئ آلام معوية حادة أو انقباض في عضلات البطن وذلك ما يؤدي إلى قصور في وظائف الجهاز التنفسي مما يؤدي بعد ساعات قليلة إلى الوفاة.

نبات الشوكران Hemlock plant

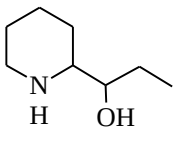
يحتوي نبات الشوكران على الكونين، ميثيل كونين، كونهيدرين، والبسودوكونهيدرين [12].
يستخدم الشوكران في علاج التهابات الجلد والتخلص من الديدان الطفيلية.



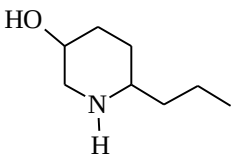
Coniine



N - Methylconiine



Conhydrine



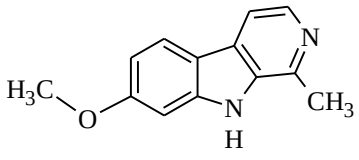
Pseudoconhydrine

I.6.5- نبات الحرمل Harmine plant

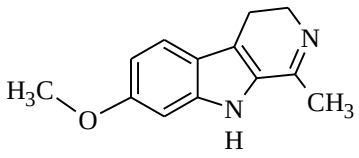
نبات عشبي معمر يعرف بحرملان أو غلجة الذئب يبلغ ارتفاعه 60 سم ذو أوراق مفصصة ورائحة مميزة وأزهاره بيضاء كبيرة يعطي ثمار علبية بيضاوية , ينمو بريا في معظم بلدان الوطن العربي.

نبات الحرمل Harmine plant

المركبات الألكالويدية التي يحتوي عليها نبات الحرمل هي الحرملين وهو مضاد أكسدة ومنبه للجهاز العصبي المركزي والحرمين الذي يستخدم لعلاج الشلل الإهتزازي طبيا.



Harmine



Harmaline

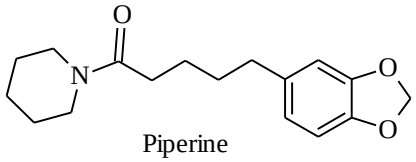
استخدم نبات الحرمل في مجال الطب عند العرب فقد استعملت بذوره كمضاد للعقم حيث تبين أنه مفيد في قتل الطفيليات والقمل وذلك عن طريق استعمال البخار الناتج عن حرق أوراقه كما أنه فعال للحنجرة والحلق وذلك من خلال استخدام منقوعه بشكل غرغرة [13].

I.7.5–نبات الفلفل الأسود Black Pepper plant

يطلق على الفلفل الأسود ملك التوابل أو الذهب الأسود حيث يعتبر أكثر وأهم التوابل استعمالا في العالم لا يستخدم الفلفل الأسود فقط في الأكل بل يستعمل أيضا كدواء لعلاج البرودة والحمى كما كانت لديه استعمالات أخرى في القدم كاستعماله في التحنيط عند المصريين القدامى [14].

نبات الفلفل الاسود Black Pepper plant

من الالكالويدات المهمة التي يحتوي عليها الفلفل الأسود البيبيرين، والبيبيريدين ، كما يعتبر البيبيرين هو المكون المسؤول عن قوة الفلفل الأسود.



Piperine

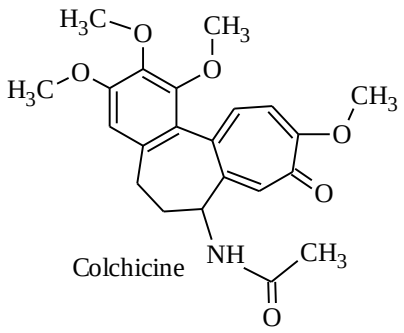
يعتبر الفلفل مضاد للأكسدة، مفيد للمعدة، والتهاب الشعب الهوائية ولأمراض الأوعية الدموية وأمراض البطن ، كما يعتبر كبهار أو تابل للأكل.

I.8.5– نبات اللحلاح الخريفي Colchicum autumnale plant

اللحلاح هو عشب معمر له كورمة بيضوية الشكل تغطي الكورمة حراشف بنية تتشكل سنويا كورمة جديدة الأوراق قاعدية خيطية عددها 2-9 أوراق الأزهار جميلة يتراوح عددها بين 2و5 أزهار لونها وردي أو أرجواني أو أبيض ونادرا ما يكون لونها أصفر تزهر معظم أنواع اللحلاح في الخريف. تتشكل الأوراق في الربيع أما الثمار فتنضج في بداية الصيف ، ينمو في البرية في أوروبا وشمال إفريقيا.

Colchicum autumnale plant نبات اللحلاح الخريفي

تعتبر كل أجزاء نبات اللحلاح سامة وذلك لاحتوائه على الكولشيسين السام الذي ينتمي إلى الكالويدات مجموعة التروبولون.يستخدم المركب الالكالويدي الناتج عنه لمعالجة الروماتيزم وآلام المفاصل ،كما يعمل على علاج الأورام الجلدية والصدفية والإكزيما والنقرس والربو [15] .



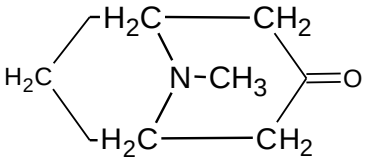
Colchicine

I.9.5 ـشجرة الرمان Punica granatum plant

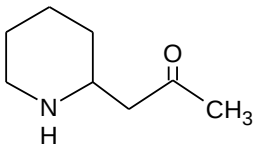
هي شجرة نفضيه موطنها الأصلي آسيا كما تزرع في العديد من الأماكن على أنها شجرة فاكهة أو شجرة حديقة، يبلغ ارتفاع شجرة الرمان إلى 5 أمتار أوراقها جلدية أزهارها صفراء مائلة الى الأحمر البرتقالي. الفواكه على شكل تفاح متحجرة حمراء وبرتقالية لامعة [16].

شجرة الرمان Punica granatum

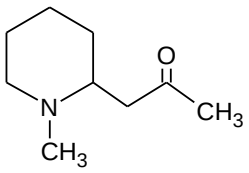
يحتوي الرمان على الكالويدات البيبيريدين، التي تتواجد في لحاء السوق ولحاء الجذور وأهمها البيليتارين والبيليتيرين الكاذب..



Pseudopelletierine



pelletierine



Methylisopelletierine

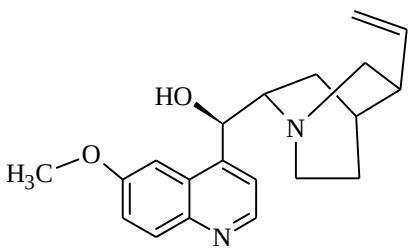
يتمتع الرمان بكثير من الخواص الطبية المفيدة فقد أثبتت الدراسات التأثير الإيجابي لعصيره المضاد للأكسدة للقلب والأوعية الدموية والتهاب المفاصل، كما يستخدم منقوع قشور الرمان لعلاج التهاب الأمعاء وقرحة الجهاز الهضمي كما يؤدي تناول أكثر من 80 غ من جذور الرمان أو لحاء السوق الى تذبذب في النظر وضعف كامل قد يؤدي إلى الوفاة.

I.10.5–نبات الكينا Eucalyptus plant

هي شجرة مزهرة تنمو بريا في جبال الأنديز في بيرو وبوليفيا يتم زرع هذه النباتات في جزر جاوة لها أوراق دائرية مشعرة أزهارها عطرية أرجوانية أو بيضاء تحتوي على بذور ذات لون أصفر بني فاتح عند التخضيب [17].

نبات الكينا Eucalyptus plant

يحتوي نبات الكينا على مركب الكينين، الذي يعتبر الدواء الوحيد الفعال لمرض الملاريا [18]. يتمتع نبات الكينا بخصائص علاجية تتمثل في علاج الحمى، ونزلات البرد، والتهاب القولون والرئة، الغدة الدرقية، البواسير والإمساك.



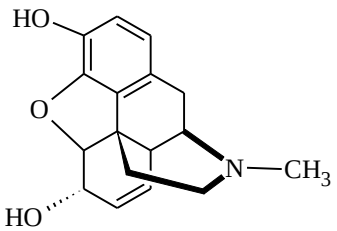
Quinine

I.11.5 – نبات الخشخاش Poppy plant

هو عشب حولي ذو ساق رفيعة متفرعة الأوراق رمحية الثمرة خضراء مائلة إلى اللون الأزرق بيضوية الشكل إلى مستطيلة البذور كثيرة حجمها صغير، يعتبر نبات الخشخاش مهم جدا فهو يشتهر بأنه مصدر لمادة الأفيون فهو نبات مخدر نموذجي ويتم زراعته تحت رقابة صارمة في عدد من الدول الأزهار ملونة البتلات مزدوجة بعد الإزهار، يكون الإزهار من مارس إلى يونيو ينتشر في دول شرق المتوسط وشمال إفريقيا..

نبات الخشخاش Poppy plant

تحتوي مادة الأفيون المستخرجة من نبات الخشخاش على مركب المورفين , لنبات الخشخاش خواص واستعمالات طبية تتمثل في تهدئة الأعصاب كما أنه مفيد للأرق , اضطراب النوم كما أنه يستعمل كذلك لاضطرابات الجهاز التنفسي وعلاج السعال والربو ولخفض درجة حرارة الجسم [19]. .

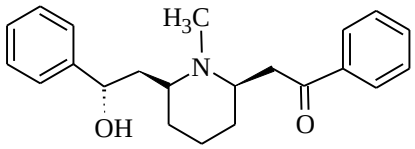


Morphine

I.12.5 –اللوبيليا Lobelia inflata

هي جنس من النباتات تتبع الفصيلة الجرسية وهو نبات شجيري يعود أصله إلى الجهة الشرقية للولايات المتحدة الأمريكية وكندا كما تتم زراعته في هولندا وأمريكا.

من أهم الالكالويدات التي تحتوي عليها اللوبيليا المنتفخة هو اللوبيلين lobeline المشتق من الكالويدات البيبيريدين.



Lobeline

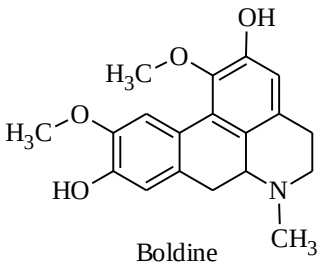
تستعمل اللوبيليا المنتفخة لعلاج الالتهاب المزمن للقصبات كما تستخدم حقنة اللوبيلين لحديثي الولادة كمنشطات تنفسية فقد استخدمت منذ زمن طويل من قبل الهنود الحمر تعتبر أن لديها نتائج فعالة لمعالجة مرض الربو كما أنها تساهم في المساعدة للإقلاع من التدخين [20] .

I.13.5– نبات البولدو Boldo planta

هي شجرة من فصيلة المونيميات دائمة الخضرة يعتبر موطن هذه الشجرة الأصلي المنطقة الوسطى للتشيلي يمكن أن توجد أيضا في شمال إفريقيا وأوروبا تعتبر الأوراق هي القسم المستعمل منها.

نبات البولدو Boldo planta

يحتوي نبات البولدو على مركب البولدين الذي يعد مفرغا للصفراء، والذي يشتق من نواة الأبورفين.يتم استعمال نبات البولدو كمدر للبول ومنشط للهضم وملين يستعمل أيضا كمضاد للأكسدة فهو مهدئ للجهاز العصبي.



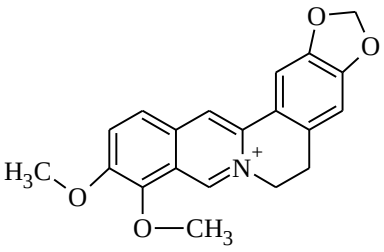
Boldine

I.14.5– نبات خاتم الذهب الكندي Berberine plant

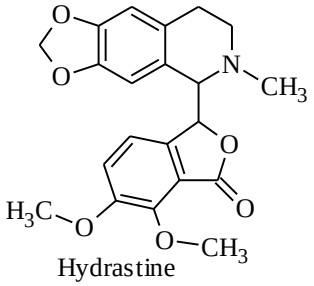
هو نبات عشبي معمر ينتمي إلى الفصيلة الحوذانية , الموطن الأصلي لهذه النبتة هي الولايات المتحدة الأمريكية شمالا الجزء المستعمل منها هي الجذامير.

عشبة البربارين berberine plant

أهم مركب الكالويدي يحتوي عليه خاتم الذهب الكندي هو الهدراستين والكالويدات أخرى بكميات قليلة كالبربرين والكانادين.



Berberine



Hydrastine

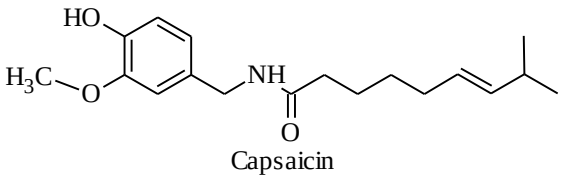
يستخدم نبات خاتم الذهب الكندي في علاج حالات نزلات البرد. يوقف النزيف الداخلي منبه وقابض للرحم ومسهل للولادة قابض للأوعية الدموية.يعتبر البربرين خافض للضغط الشرياني عكس الهيدراستين الذي يكون رافع للضغط الشرياني.

I.15.5– الفلفل (الشطة) Capsicum fruitescens

هو نبات عشبي ينتمي إلى الفصيلة الباذنجانية، وهو مادة مثيرة ينتج عنها الشعور بالحرقة، عند ملامستها أي أنسجة يستخدم على نطاق واسع، في الكثير من المأكولات كتوابل، لإضافة الذوق الحار إلى الأطباق، نشأ الفلفل الحار في المكسيك، ثم تم انتشاره في أوروبا وآسيا، ويستعمل في كل من الطعام والطب التقليدي.

الفلفل (الشطة)Capsicum fruitescens

المركب الذي يحتوي عليه الفلفل هو الكابسيسين الذي يقوم بتنشيط تدفق الدم عند استخدامه خارجيا كما أنه فعال ضد آلام الروماتيزم.



Capsaicin

يستعمل الفلفل أو الشطة لعلاج آلام المفاصل والشد العضلي وأيضا كمنبه ومنشط للأوعية الدموية كما أنه مفيد في التهاب الشعب الرئوية كما يستعمل كذلك كنوع من البهارات.

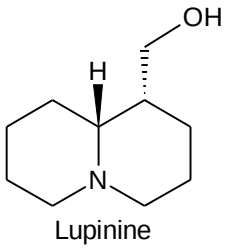
.

I.16.5-الترمس termis lupinus

عشب حولي، من الفصيلة البقولية المزهرة، يزرع في عدة دول في الوطن العربي، يؤدي تناوله من قبل الماشية إلى تشوه في مواليد أجنتها.

نبات الترمس lupinus termis

المركبات الالكالويدية التي يحتوي عليها نبات الترمس هي اللوبينين Lupinine .



Lupinine

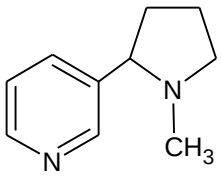
يؤدي تناول نبات الترمس إلى تقوية الجسم، يعالج حالات الإمساك والجهاز الهضمي، كما أنه مفيد في الحفاظ على صحة الأعصاب والقلب [21] .

I.17.5-الدخان (التبغ) **Nicotiana tobacum**

هو نبات شديد السمية، ينتمي الى الفصيلة الباذنجانية، عرف عن طريق الهنود الحمر قديما، وذلك في أمريكا ثم انتقلت بعد ذلك في عدة بلدان أخرى في أوروبا وآسيا وإفريقيا.

نبات التبغ (الدخان) **Nicotiana tobacum**

المكونات الالكالويدية التي يحتوي عليها الدخان هو: النيكوتين.



Nicotine

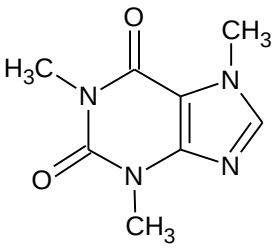
يؤدي تناول الدخان إلى تسريع نبضات القلب، وقرحة المعدة، وأمراض متعلقة بالقلب، كما يؤدي إلى الإصابة بسرطان الرئة، يستخدم كذلك كقاتل للحشرات.

I.18.5-الشاي **Camillia sinensis**

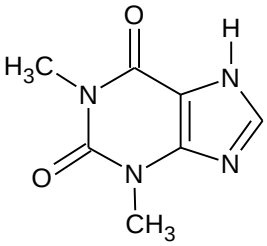
شجيرة دائمة الخضرة، ينتمي إلى الفصيلة الشاهية، له أوراق خضراء داكنة ورمحية الشكل، أزهاره بيضاء مائلة إلى الأصفر، موطنه الأصلي شرق آسيا.

Camellia sinensis نبات الشاي الاخضر والشاي الياباني

من المركبات الألكالويدية التي يحتوي عليها الشاي هي: الكافيين والثيوفيلين



Caffeine



Theophyline

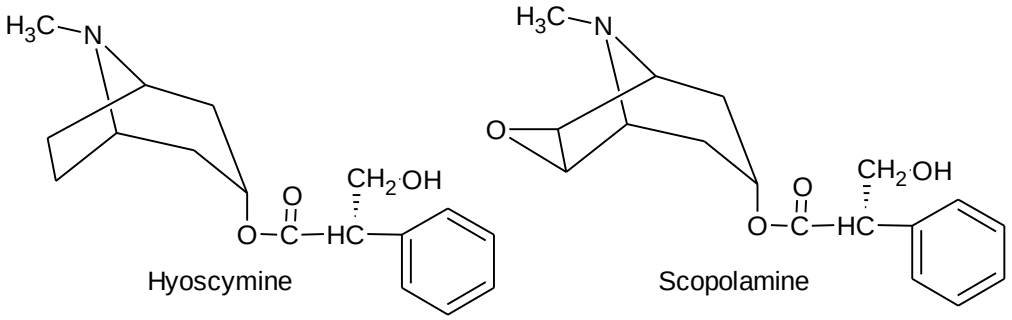
يستعمل الشاي كمنبه للجهاز العصبي، لاحتوائه على الكافيين، يعتبر مضاد للأكسدة، يقوي القلب، يسرع التنفس، كما يؤدي الاستهلاك المفرط الى اضطرابات عصبية وفقدان للشهية والأرق.

19.5.I-السكران المصري **Hyoscyamus muticus**

هو نبات عشبي معمر، ينتمي إلى الفصيلة الباذنجانية، الأفرع لها شعر صوفي ناعم رطب يتجه للأعلى، أوراقه كبيرة بيضاوية، تصل إلى 20 سم ذات لون أخضر فضي، له أزهار بنفسجية، ينمو في الأماكن البرية [22].

Hyoscyamus muticus السكران المصري

من المركبات الالكالويدية التي يحتوي عليها السكران المصري هو السكوبولامين والهيوسيامين



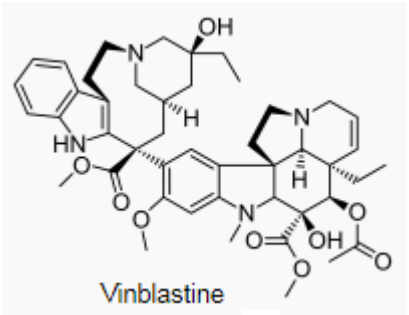
يستعمل السكران المصري كمسكن ومهدئ، وفي حالات السعال والربو، وذلك بجرعات صغيرة لما يسببه من جفاف وانغلاق في الحلق.

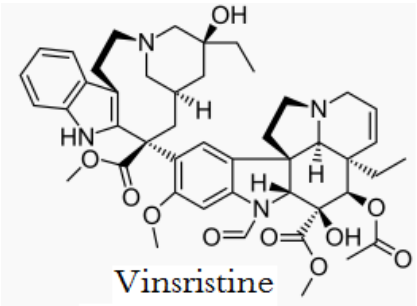
I.20.5-الونكا (الفينكا) Catharanthus roseus (vinca rosa)

هو جنس نباتي عشبي صيفي، ينتمي إلى الفصيلة الدفلية، تتم زراعته في الأماكن الظليلة، لها أزهار ذو عنق طويل وألوان متنوعة، أوراقه بيضوية ذات ملمس جلدي، يعتبر النبات مقاوم للحشرات، فهو من النباتات السامة.

الونكا(الفينكا) Catharanthus roseus (vinca rosa)

من المركبات الالكالويدية التي يحتوي عليها نبات الونكا هي: فينبلاستين وفينكريستين.





يستخدم نبات الونكا في معالجة العديد من أنواع أمراض السرطان، كما أنه يعمل على خفض الضغط العالي وسكر الدم.

الفصل الثاني

الالكالويدات

التعريف, الكشف , الفصل,

التصنيف

II.1– تعريف الالكالويدات Definition of Alkaloids

الالكالويدات مواد عضوية طبيعية تحتوي في هيكلها البنيوي على عنصر الأزوت حيث يكون في حلقة غير متجانسة أو خارج الحلقة , تنشأ من الأحماض الأمينية , يمكن أن تتواجد الالكالويدات في الطبيعة على هيئة أملاح أو بصورة حرة , تم اكتشاف حوالي 12000 الكالويد يتواجد في 20% من الأنواع النباتية , كما تم استغلال القليل منها من الناحية الطبية ، معظم اسم الالكالويدات المستعملة طبيا و صيدليا تنتهي بمقطع – ine - كمثال على ذلك Codeine الذي يستعمل في ارتخاء العضلات, كما تتواجد بعض الالكالويدات كمواد منشطة للجهاز العصبي و كمخدرة مثل Coffeine ، Cocaine ، Nicotine ، Ephedrine [23] و الالكالويدات هي عبارة عن منتجات مصدرها النباتات الطبيعية, لها الكثير من التأثيرات الفيزيولوجية , لذلك فهي تعتبر مهمة من الناحية الدوائية والطبية . في القرن التاسع عشر تم عزل الالكالويدات وذلك من طرف الصيدلي الفرنسي ديرسون Derson في عام 1803 حين تمكن من فصل الكالويد مهم من نبات الخشخاش (الأفيون) و هو الكالويد المورفين Morphine . تم اكتشاف الكالويد البيليتيرين من طرف Pelletier و ذلك من نبات الرمان . تم تحديد لأول مرة عام 1870 بنية الكونين Coniine ، كما تم التعرف على البنية الكيميائية لأكثر من 10000 الكالويد وذلك بفضل التقنيات المتطورة ، فقد ساهمت في إسعاف الكثير من الناس [6] . تعتبر الالكالويدات كحامية ومدافعة عن النباتات من العواشب والحشرات الضارة . تم استخدام العديد من الالكالويدات كأدوية ومنشطات و سموم وذلك لنشاطها البيولوجي القوي [11] فهي مركبات لا تذوب في الماء وصلبة فهي تذوب في المذيبات العضوية كالإيثانول و الإيثر و الكلوروفورم فالقليل منها ذواب في الماء كالنيكوتين المستخرج من شجرة التبغ والكافيين، تكون ذرة النيتروجين ثلاثية في معظم الالكالويدات يمكن أن يحتوي التركيب البنائي لهذه المركبات على مجاميع مهمة كمجموعة كيتونية أو هيدروكسيلية أو على حلقة غير متجانسة أو أكثر من ذلك ، تمثل الالكالويدات أكبر عدد من المنتجات الطبيعية وذلك لما تحتويه من مركبات تصل إلى 7000 مركبا ، يتميز الكثير من الالكالويدات بنشاطها الضوئي نظرا لاحتوائها على ذرات كيرالية في تركيبها البنائي [12] حيث كانت الالكالويدات هي الفئة الأولى من المنتجات الطبيعية النشطة بيولوجيا التي درسها العلماء وهي مشتقة من كلمة شبيهات القواعد alkali -like – [24] .

II.2– الكشف عن الالكالويدات Détection of Alkaloids

للكشف عن وجود الالكالويدات في النبات تستعمل عملية إضافة كواشف **نوعية** وكواشف أخرى **غير نوعية** للمستخلص النباتي.

II.2.1 – الكواشف غير النوعية تنقسم إلى كواشف **مرسبة** و كواشف **لونية** .

II.2.1.1 –الكواشف العامة المرسبة General Reagents for Precipitating Alkaloids

يعطي كاشف ماير Mayer راسب أبيض ضارب إلى الأصفر (محلول كلوريد الزئبق ويود البوتاسيوم).

يعطي كاشف دراجيندروف Dragendorf را سب برتقالي ضارب إلى البني (محلول نترات البزموت و يود البوتاسيوم في حامض الاستيك المخفف)

يعطي كاشف بوشردات Bouchardât راسب أصفر [يود البوتاسيوم (KI) واليود ((I)] ،

يعطي كاشف واجنر Wagner مع وجود يود البوتاسيوم (KI) راسب بني محمر.

يعطي كاشف هاغرز Hager's راسب مصفر مع حامض البكريك .

II.2.1.2– الكواشف اللونية Alkaloidal color reagents

أما الكواشف اللونية فيكون فيها حامض الكبريت المركز أساس هذه الكواشف منها : حامض السلفوفانادويك (كاشف ماندولين) ، موليبيدات النشادر زونيغات الصوديوم في حمض الكبريت المركز (كاشف روزنتلر) ، فورمول وحمض الكبريت الكثيف (كاشف ماركيز) ، حامض الأزوت ، وحمض الكبريت مع الماء (كاشف أردمان) .

II.2.2 – كواشف نوعية

هي الكواشف التي تعطي ألوانا فقط مع بعض الالكالويدات, فمثلا يعطي كاشف البراداي (ميثيل أمينو بنزالدهيد *P* - Dimethylamino benzaldehyde) الكالويد الإيرغوت لونا أزرقا ، أما كاشف فيتالي مورين Vitali – Morin فيعطي مع الكالويد الأتروبين اللون البنفسجي. .

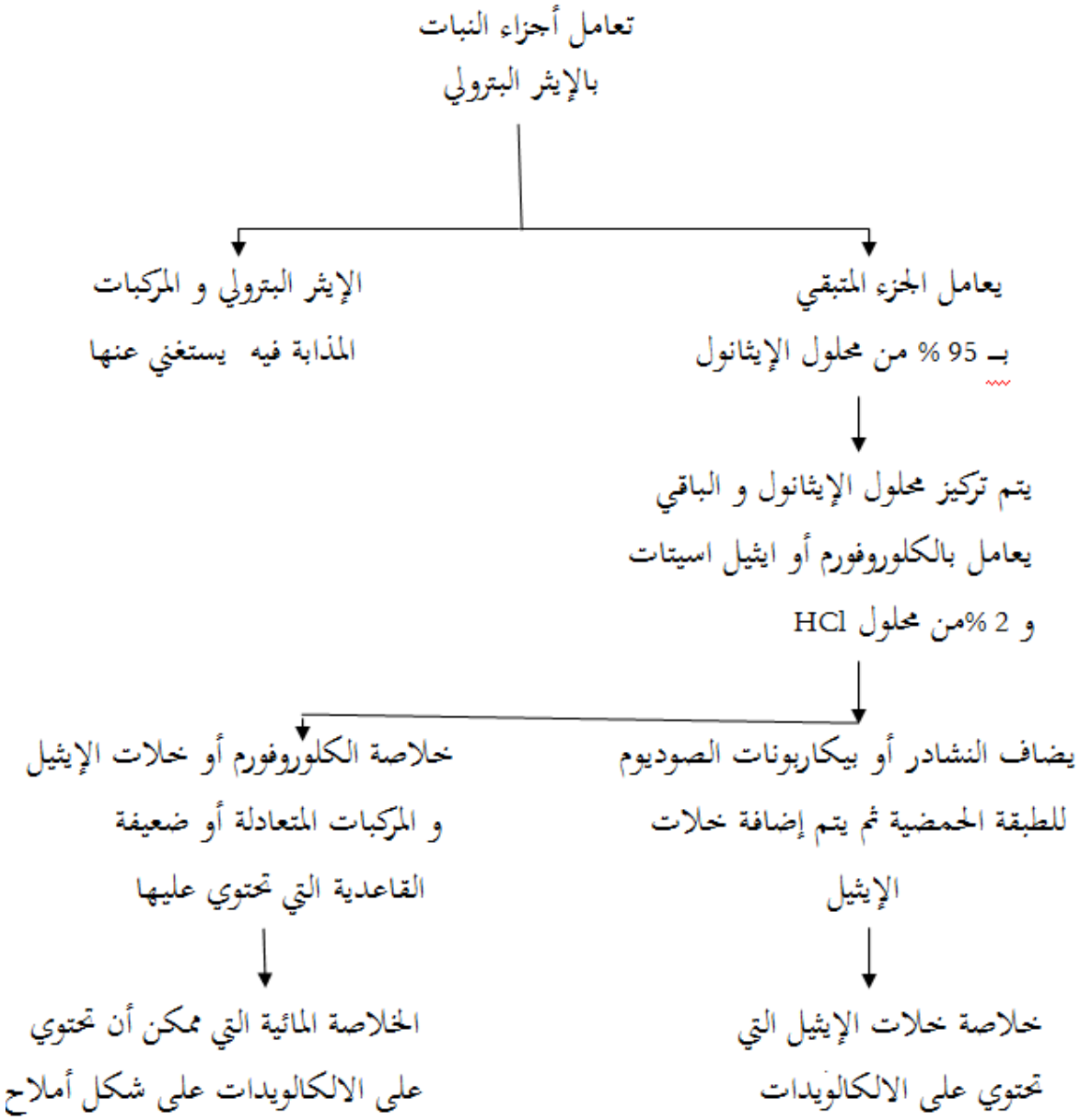
II.3– استخلاص الالكالويدات Extraction of Alkaloids

أول مرحلة من الاستخلاص تكون بأخذ جزء بسيط من النبتة بعد استخلاصها بحيث يتم الكشف عليها بواسطة الكواشف السابقة الذكر وذلك للتأكد من وجود الالكالويدات فيها .

تتم عملية الاستخلاص بالكحول الإيثيلي 80 % من الأجزاء النباتية الجافة وذلك مع غليه لمدة معينة ، عن طريق جهاز Soxhlet extraction ، وبعد عملية التبريد يتم ترشيحه وغسل الباقي منه بكحول الإيثانول و يتم بعد ذلك إضافة حامض االكلور HCI(2%) في ذلك الحين يتم الترسيب عن طريق كاشف ماير أو بكاشف آخر فإذا كانت النتائج ايجابية وتدل على وجود الالكالويدات بكميات كبيرة .

أولا يضاف الإيثر البترولي للنبات وذلك بهدف تفادي المركبات العضوية كالدهن و الشمع التي غالبا ما تكون متواجدة على البذور والأوراق وذلك لعدم ذوبانية معظم الالكالويدات في الإيثر البترولي وبعد التخلص من الشحوم والدهن يتم استخدام المذيبات تتمثل في 95% كحول الإيثيلي مخطط (1) فالالكالويدات لها خاصية الذوبان في الكحول المخفف وذلك لتواجد أغلبية الالكالويدات على هيئة أملاح في الطبيعة ، يتم بعد ذلك تركيز حجم المحلول الكحولي ، ثم يفاعل بحمض مخفف في المادة يستعمل محلول HCl ومذيب عضوي كالكلوروفورم أو أسيتات الإيثيل حيث تكون المركبات الالكالويدية متواجدة في الطبقة الحامضية والمركبات المتعادلة أو القاعدية متواجدة في الطبقة العضوية حتى يصبح المحلول قاعدي يتم إضافة القاعدية الى الطبقة الحامضية عندها تتحول الالكالويدات إلى الكالويدات حرة و من ثم استخلاصها بالمذيبات العضوية كالكلوروفورم أو الإيثر مخطط (1) .

مخطط (1)


تعامل أجزاء النبات
بالإيثر البترولي
يعامل الجزء المتبقي
بـ 95 % من محلول الإيثانول
الإيثر البترولي و المركبات
المذابة فيه يستغني عنها
يتم تركيز محلول الإيثانول و الباقي
يعامل بالكلوروفورم أو ايثيل اسيتات
و 2 %من محلول HCl
يضاف النشادر أو بيكاربونات الصوديوم
للطبقة الحمضية ثم يتم إضافة خلات
الإيثيل
خلاصة خلات الإيثيل التي
تحتوي على الالكالويدات
خلاصة الكلوروفورم أو خلات الإيثيل
و المركبات المتعادلة أو ضعيفة
القاعدية التي تحتوي عليها
الخلاصة المائية التي ممكن أن تحتوي
على الالكالويدات على شكل أملاح

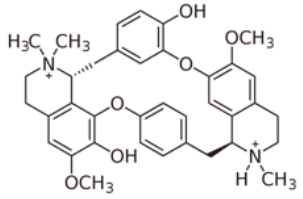
II.4 – فصل و تنقية الالكالويدات Separation and Purification of alkaloids

تعتبر الكروماتوغرافيا هي أكثر الطرق المستخدمة لفصل الالكالويدات عن بعضها البعض حيث تعتمد هذه الطريقة على فصل مكونات عينة عن طريق اختلاف توزع هذه المكونات بين طورين أحدهما ثابت (السليكاجل) و الآخر متحرك المذيب حيث تستخدم بدءا بمذيب غير قطبي ثم إلى أكثر قطبية كما يمكن استخدام مذيبات محددة إذا ما كان نوع الالكالويد المتواجد في النبات المدروس معروف ، فأكثر تقنية مستعملة هي تقنية العمود حيث يمكن إعادة فصل المكونات التي تم فصلها في العمود الأول في عمود آخر، وبعد ذلك يتم فصل المكونات التي تم فصلها في العمود بطريقة الطبقة الرقيقة (TLC) كما يمكن إضافة بعض الكواشف الدالة على الالكالويدات وذلك على شكل رش في غالب الأحيان ، ومن الأمثلة على ذلك كاشف دراغن دورف الذي يعطي بقعا برتقالية .

II.5– الخصائص الفيزيائية Physical Properties

في الحالة النقية فإن معظم الالكالويدات و أملاحها تتواجد في صور بلورية وذات درجات انصهار محددة فالالكالويدات هي بصفة عامة مركبات عديمة اللون والرائحة ومعقدة التركيب و عالية الأروماتية فمنها الملون بلون أصفر ومنها برتقالي فمن الممكن أن تكون للالكالويدات الحرة عديمة اللون أملاح ملونة [25] و تتصف الالكالويدات بالطعم المر وهي مركبات غير متطايرة, ومن الناحية العلاجية تعتبر ذوبانية الالكالويدات وأملاحها أهم خاصية فزيائية

تنحل الالكالويدات الحرة في المذيبات العضوية و لا تنحل في الماء باستثناء البعض كالكافين و التوبوكيرارين Tubocurarine chloride , كل من القواعد الالكالويدية و أملاحها قابلة للذوبان في الكحول .



Tubocurarine chloride

II.6– الخصائص الكيميائية Chemical Properties

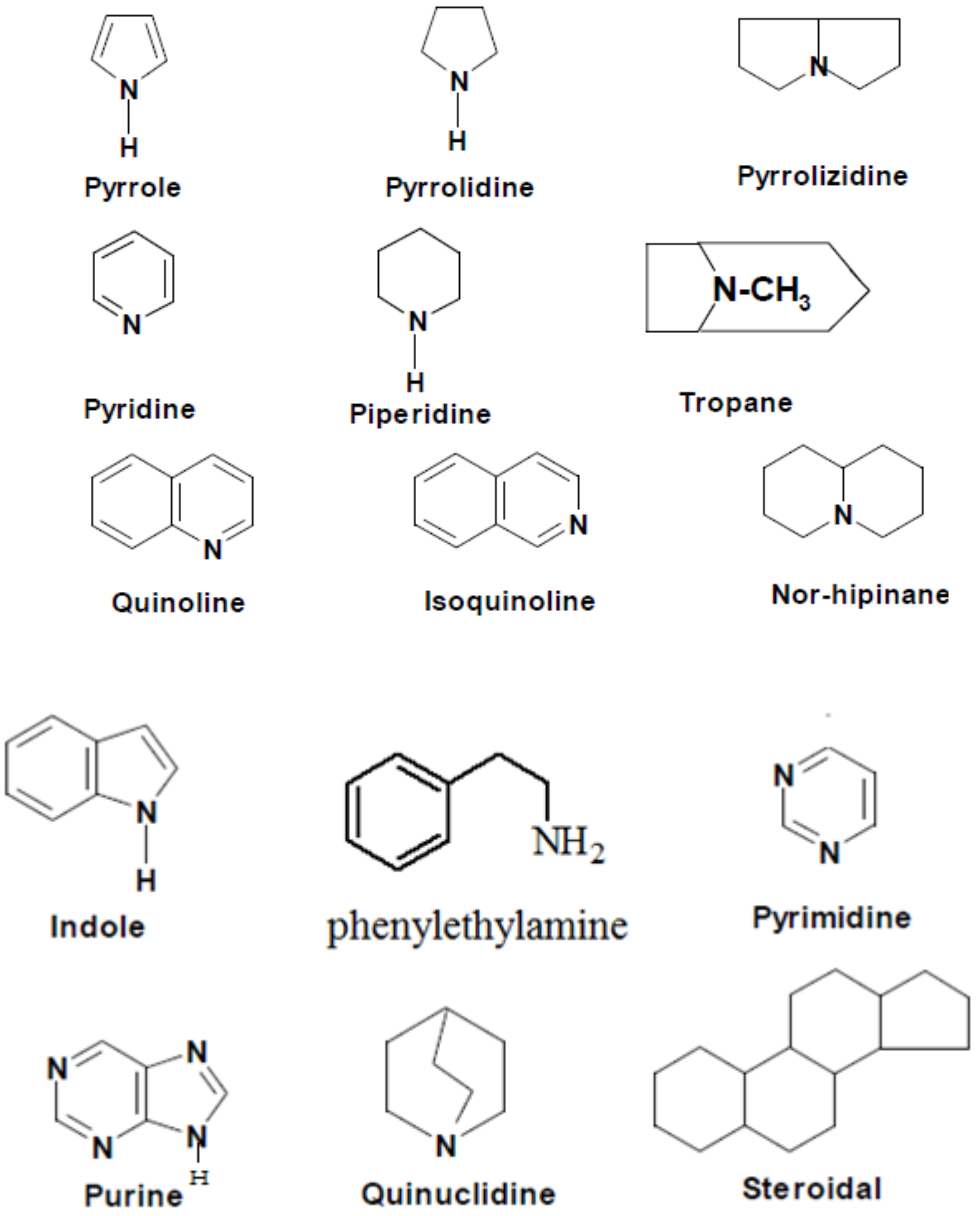
للالكالويدات القدرة على تكوين الأملاح مع الأحماض العضوية أو الأحماض غير العضوية ، الالكالويدات عادة ما تكون قاعدية في تفاعلاتها فهي تعتمد بدرجة كبيرة على تواجد الزوج الحر من الإالكترونات على ذرة النيتروجين ولذلك فإن قاعدية الالكالويدات تختلف ، و هذه القاعدية يجعلها أقل ثبات وأكثر قابلية للتحلل والتكسر خاصة بالتعرض للحرارة والضوء في وجود الأكسجين .

II.7– تسمية الالكالويدات Nomenclature of alkaloids

معظم أسماء الالكالويدات تنتهي بالمقطع ine و تسمى بصورة عامة بعدة طرق وذلك حسب اسم النبات الأول الذي استخلص منه مثل الكالويد الاتروبين Atropine الذي استخرج من نبات Atropa belladonna كما يسمى البعض الآخر حسب اسم النبات الثاني الذي استخلص منه مثل الكالويد بيلادونين Belladonine الذي استخرج من نبات Atropa Belladona كما تسمى أيضا حسب التأثير العلاجي مثل الكالويد الناركوتين Narcotine وهي تعني مخدر Narcotics , و تسمى أيضا حسب اسم العالم الذي اكتشف الالكالويد مثل الكالويد pelletierine المشتق من اسم العالم Pelletier ، كما يمكن تسميتها من الاسم الشائع للنبات وذلك مثل الكالويد Ergotamine المعزول من فطر Ergot .

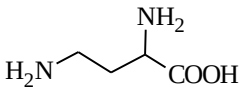
II.8 – الهيكل الأساسي للالكالويدات Basic Nucleus of Alkaloids

معظم الالكالويدات الطبيعية تحتوي على ذرات أزوت سواء أكانت خارج الحلقة وفي هذه الحالة عادة ما يكون الهيكل الأساسي هو فينيل ايثيل أمين أو داخل الحلقة سواء أكانت عطرية أو غير عطرية مشكلة مركبا حلقيا غير متجانس كما هو موضح أدناه والتي من خلالها يمكن تقسيم هذا القسم الأعظم من نواتج الايض الثانوي:

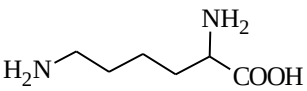


9.II – التصنيع الحيوي للالكالويدات Biosynthèsis of Alkaloids

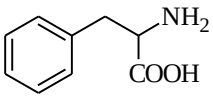
الالكالويدات منتجات طبيعية مصنعة من الأحماض الامينية أو مركبات أخري تحتوي على عنصر الأزوت عن طريق عدة تفاعلات محفزة إنزيميا , من بين هذه الأحماض الأمينية نذكر الأرنيثين Ornithine, اللايسين Lysine , فينيل الانين , Phenylalanine , التيروزين Tyrosine, التربتوفان Tryptophan وكذلك الهستيدين Histidine كما هو مبين للصيغ أدناه.



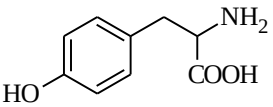
Ornithine



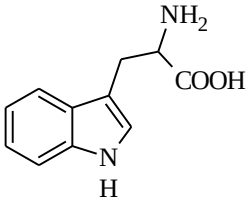
Lysine



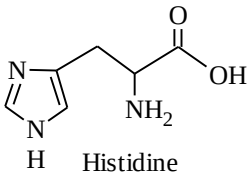
Phenylalanine



Tyrosine



Tryptophan

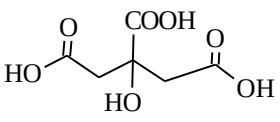


Histidine

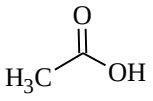
10.II – الأحماض العضوية المرتبطة مع الالكالويدات

Organic Acid Combined with the Alkaloid

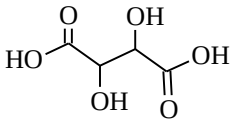
توجد الالكالويدات في النباتات بصورة حرة أو على شكل أكاسيد أو أملاح لبعض الأحماض العضوية النباتية مثل حامض الليمون Citric acid , حامض الخل Acetic acid , حامض الطرطاريك Tartaric acid,حامض العفص Tannic acid , حامض التفاح Malic acid , حامض الاكزاليك Oxalic acid , حامض اللاكتيك Lactic acid, وحامض الميكونيك Meconic acid وكذلك حامض الكينيك Quinic acid .



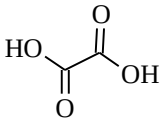
Citric acid



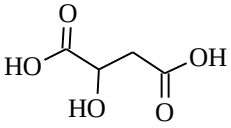
Acetic acid



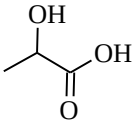
Tartaric acid



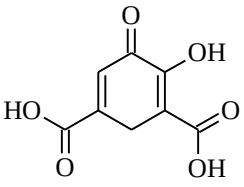
Oxalic acid



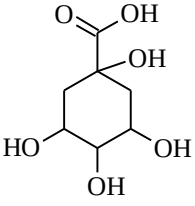
Malic acid



Lactic acid



Meconic acid



Quinic acid

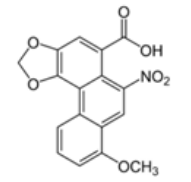
II.11 – تصنيف الالكالويدات Classification of Alkaloids

توجد العديد من التصنيفات نذكر منها التأثير الفيزيولوجي , نوع الأمينات , الهيكل الأساسي , المصدر النباتي , تشكيل الالكالويدات من الأحماض الامينية .

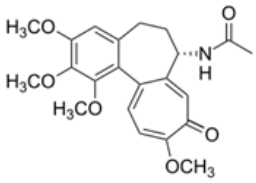
II.11.1 - حسب وجود ذرة الأزوت في الهيكل إلى ثلاثة أقسام:

II.11.1.1 –الالكالويدات الأولية Proto alkaloids

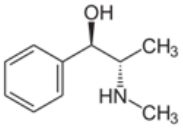
تكون الحلقة المتجانسة وذرة الأزوت مرتبطة بشق الكيلي خارج الحلقة مثل Adrenaline , Ephedrine , Mescaline وغيرها ,يتم تخليق هذه الالكالويدات في داخل الأنسجة النباتية من الأحماض الامينية :



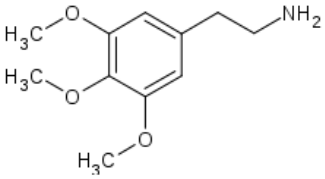
Aristolochic acid



Colchicine



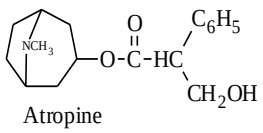
Epherdine



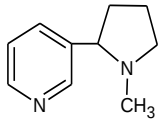
Mescaline

II.11.1.2 –الالكالويدات الحقيقية True alkaloids

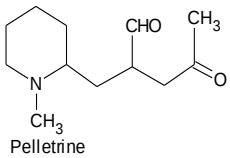
هي الالكالويدات التي تكون فيها ذرة النتروجين جزءاً من الحلقة غير المتجانسة , غالبا ما تتكون في الطبيعة على هيئة أملاح , تشتق من الأحماض الامينية , تشكل القسم الأعظم من الالكالويدات , وهى متباينة في تركيبها البنائي , من أمثلتها الأتروبين، والنيكوتين وغيرها كثير.. .



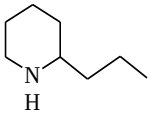
Atropine



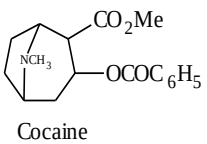
Nicotine



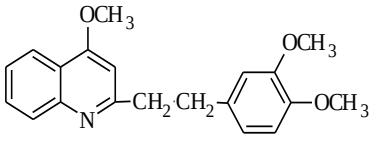
Pelletrine



Conine



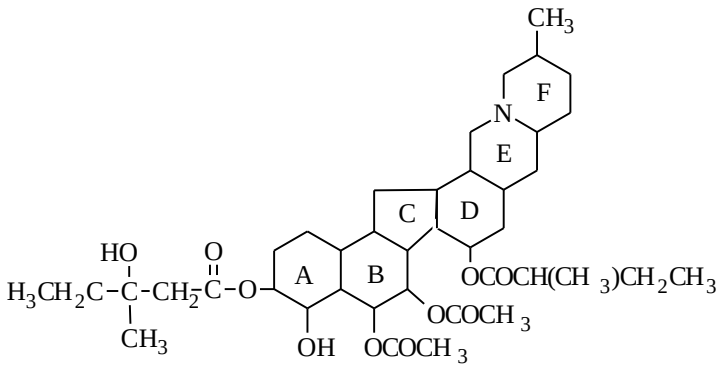
Cocaine



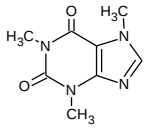
Galipine

3.1.11.II – الالكالويدات الكاذبة: Pseudo alkaloids

هي التي لا تشتق من الأحماض الامينية على الرغم من أنها تتصف بالقاعدية , يندرج تحتها اشباه الالكالويدات الستيرويدية و اشباه الكالويدات البيورينات ومنها الكافيين والثيوبرومين والثيوفيلين وكذلك بروتوفيراترين .



Protoveratrine

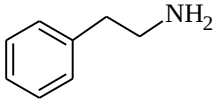


Caffeine

2.11.II – على أساس التركيب الكيميائي للحلقة الأساسية وهي نوعان

1.2.11.II– مجموعة الالكالويدات متجانسة الحلقة

هي مركبات حلقية متجانسة متصلة بسلسلة جانبية بها ذرة نيتروجين وتشمل على مجموعة واحدة هي بيتا –فينيل ايثيل أمين β-Phenylethylamine وهي تحضر حيويا انطلاقا من الأحماض الامينية Phenylalanine, Tyrosine , 3,4-dihydroxyphenylanine .

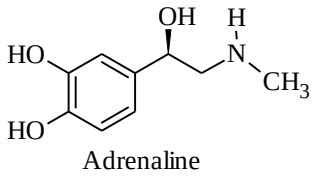


β - Phenylethylamine

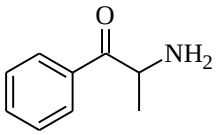
1.1.2.11.II – مجموعة فينيل ايثيل أمين Phenyl ethyl amine groups

تضم هذه المجموعة عدة مركبات نذكر منها الإيفيدرين , نورإيفيدرين , تيرامين , الأدرينالين الميسكالين , وكذلك نور أدرينالين Noradrenaline, Mescaline, Adrenaline , Ephedrine ,

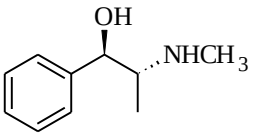
Tyramine, وهي مشتقات من بيتا – فينيل ايثيل امين , كما أن بعض النباتات تحتوي على بعض هذه المركبات كنبات الايفدرا *Ephedra* التي تحتوي على مادة الايفيدرين *Ephedrine*, هي مصنعة حيويا من الأحماض الامينية البسيطة مثل : فنيل الانين و التيروزين Phenylalanine , Tyrosine



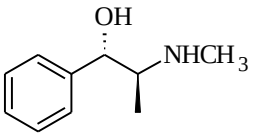
Adrenaline



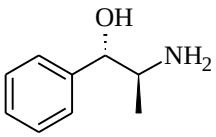
Cathinone



Ephedrine



Pseudoephedrine



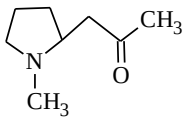
Cathine

II.3.11- مجموعة الالكالويدات غير متجانسة الحلقة

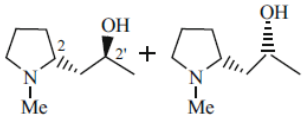
II.3.11.1 – مجموعة البيروليدين Pyrrolidine Groups

II.3.11.1.1 - الهيقرين Hygrine

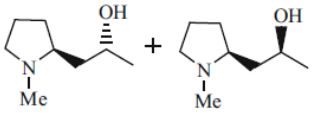
تشمل هذه المجموعة الهيقرين Hygrine, والهيقرولين Hygroline وبسودوهيقرلين Pseudohygroline و كذلك كوسكوهيقرين Cuscohygrine .



Hygrine



(±)- Hygroline

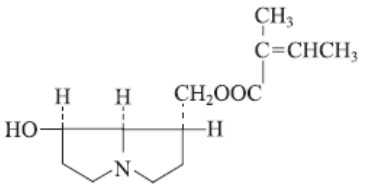


(±)-Pseudohygroline

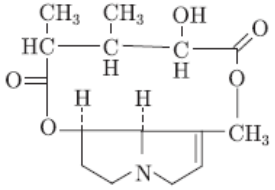
Cuscohygrine

II.1.3.11.2 - الكالويدات البيروليزيدين Pyrrolizidine alkaloids

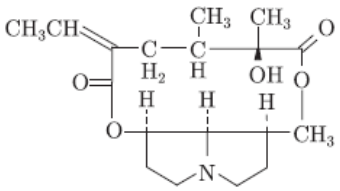
تشتمل الكالويدات البيروليزيدين على حلقتين من البيروليدين المرتبطة بواسطة ذرة نيتروجين ثالثية. ومن أمثلتها نذكر الماكروفيلين ($C_{13}H_{21}O_3N$) ذو درجة انصهار44°C و دوران نوعي $[\alpha]^D$ + 35 ، مونوكروتالين ($C_{16}H_{23}O_6N$) ؛ ذو درجة انصهار 219°C و دوران نوعي $[\alpha]^D$-55 كما توجد مركبات أخرى .توجد هذه المركبات على شكل استرات.



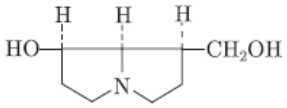
macrophylline



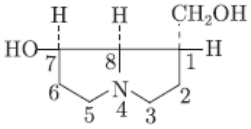
monocrotaline



platyphylline



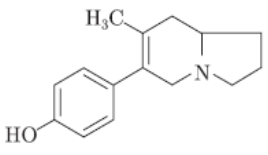
platynecine



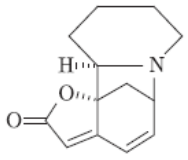
macronecine

II.1.3.11.3 -الكالويدات الاندوليزيدين Indolizidine alkaloids

تتميز الكالويدات الإندوليزيدين بحلقة الاندوليزيدين وهي تتكون من حلقة البيروليدين مرتبطة بحلقة البيبيريدين عن طريق ذرة أزوت ثالثية . ومن أمثلتها الايبالبيدين , وسيكورينين كما هو موضح أدناه .



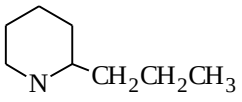
ipalbidine



securinine

2.3.11.II - مجموعة البيريدين والبيبيريدين Pyridine and Pipéridine groups

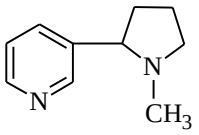
تضم هذه المجموعة عدة مركبات نذكر منها الالكالويدات التالية: الكونين وكذلك الالكالويدات المعزولة من الرمان ومنها : pelletrine, pelletierine, isopelletiérine, methylisopelletierine معظم هذه الالكالويدات سوائل ماعدا pseudopelletrine فهو مادة صلبة .



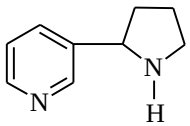
Coniine

3.3.11.II - مجموعة البيروليدين والبيريدين Pyrrolidine –Pyridine groups

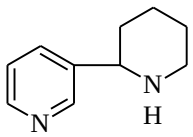
أهم الكالويدات هذه المجموعة النيكوتين ,النيكوتيمين , والنورنيكوتين , Nicotine Nornicotine, *Nicotimine*, المستخلصة من أوراق التبغ , وكذلك الانابسين Anabasine الذي يوجد فيها بشكل غير رئيسي.



Nicotine



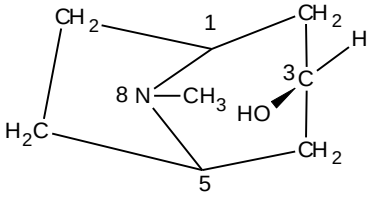
Nornicotine

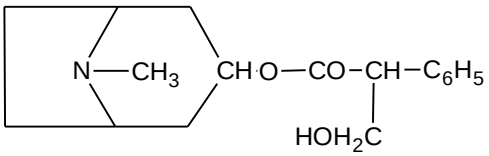


Anabasine(Nicotimine)

4.3.11.II - الكالويدات الباذنجان Solanaceae alkaloids

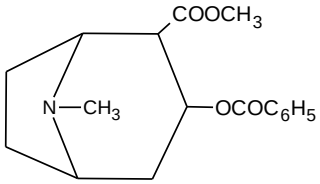
تضم هذه المجموعة الأتروبين , والسكوبولامين , التروبين (التروبانول) Atropine, Tropine Hyoscyamine ، Scopolamine(hyoscine) .



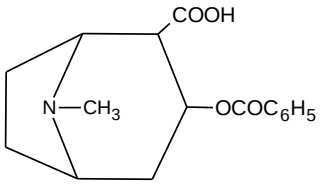


5.3.11.II - - الكالويدات الكوكا Coca Alkaloids

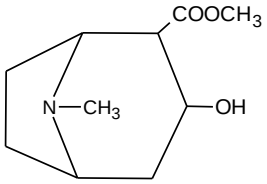
تشمل هذه المجموعة الكوكايين بنزوايل اكونين وتروبا كونين Cocaine, bezoylecgonine, tropaconine وغيرها من المشتقات .



cocaine



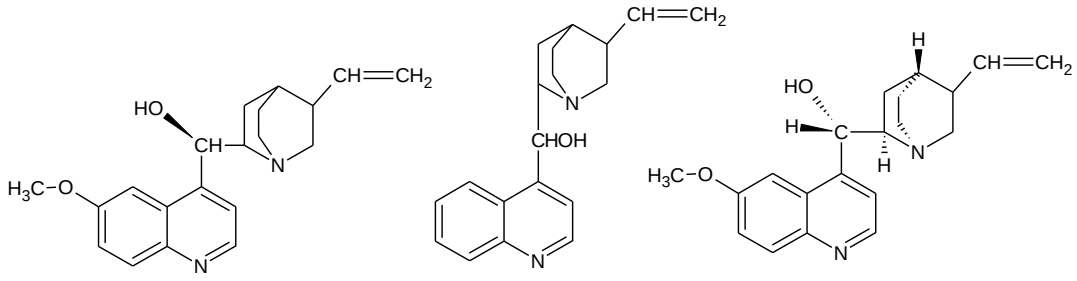
benzoylecgonine



ecgonine

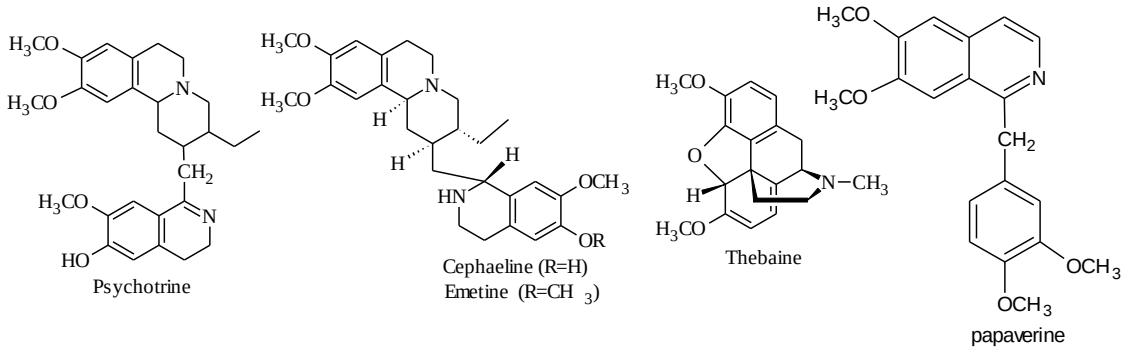
6.3.11.II- مجموعة الكينولين Quinoline Group

تحتوي هذه المجموعة على الكالويدات عديدة , عادة ما تستخلص من اللحاء الجاف لجذور وسيقان نبات الكينا Cinchona bark وخاصة من قشور الكينا . من بين هذه الالكالويدات كسبارين,قالبولين,قلبين,سينكونين,كينين ,كنيدين ,اتوفان , قلافين وغيرها كثير Cusparine, Glaphene, Cinchophine ,Quinine ,Cinchonine Galipoline Galipine, وكذلك الكينيدين والسينكونين Quinidine .



7.3.11.II - مجموعة الأيزوكينولين Isoquinoline Group

تضم هذه المجموعة المستخلصة من الأفيون *Opium* نبات الخشخاش ,البابافيرين , ناركوتين , المورفين *Narcotine* , Papaverine , Morphine, وكذلك كوديين والثيبايين , Codeine , Thebaine , كما توجد مركبات أخرى مثل الايميتين Emetine السيفالين ,Sephaline Psychotrine المستخرجة من عرق الذهب .

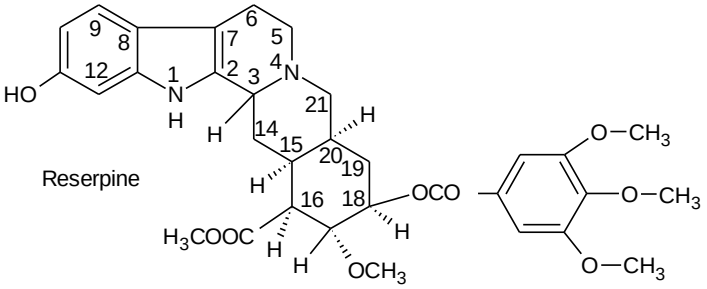


8.3.11.II - مجموعة الاندول Indole Group

تضم هذه المجموعة عدة مركبات فعالة بيولوجيا نذكر منها القرامين, ريزاربين, الاجمالين, ارقوتامين Physostigmine ,Ergotamine, ,Strychnine Reserpine, Ajmaline Gramine,

تستخلص من جذور الارقوت Ergot *roots* وجذور الروالفيا وهي عبارة عن الجذور الجافة لنبات Ruawolfia serpentina

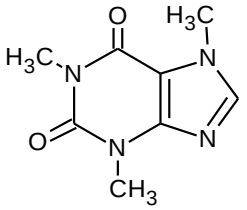
.



Reserpine

9.3.11.II - مجموعة الكالويدات البيورين Alkaloids Purine

يعتبر البيورين هو الحلقة الأساسية في تركيب الالكالويد ويحتوي على حلقتين غير متجانستين متكاثفتين مع بعضهما البعض,أحدهما الايميدازول والأخرى البيريميدين . تشمل الكالويد الكافيين و ثيوفيلين و كذالك الثيوبرومين.

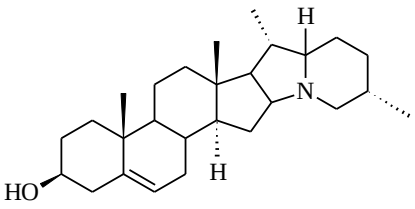


Caffeine

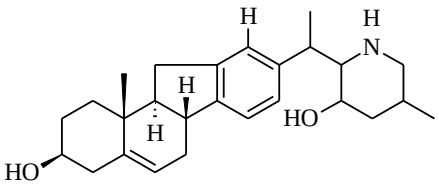
:

10.3.11.II - الالكالويدات الستيرويدية Alkaloid of Steroids

يكون الهيكل الأساسي فيها الحلقة الستيرويدية التي تحتوي ذرة أزوت أو أكثر وعادة ما تسمى ازاستيرويدات وهي موجودة بوفرة في العائلة الباذنجانية وعلى الأخص في عائلة سولانم *Solinum* ومنها Solanidine . Veratramine



Solanidine



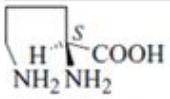
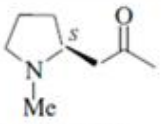
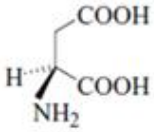
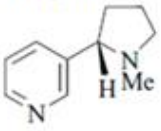
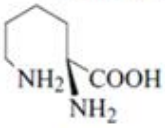
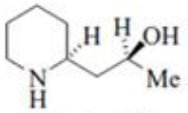
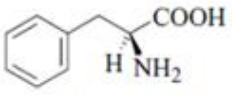
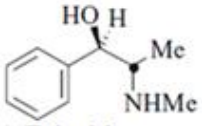
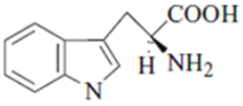
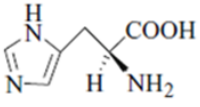
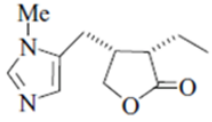
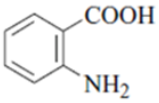
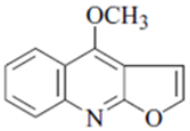
Veratramine

4.11.II -تصنيف الالكالويدات على أساس اشتقاقها من الأحماض الامينية

Classification Based on Precursor Amino Acids

يمكن تصنيف الالكالويدات على أساس الأحماض الامينية المشتقة منها كما يبين الجدول (2) الموضح أدناه. [26]

جدول(2): تصنيف الالكالويدات على أساس الاحماض الامينية المشتقة منها

الحامض الأميني الاساسي	مثال	الحلقة غير المتجانسة
 L-Ornithine	 (−)-Hygrine (	Pyrrolidine
 L-Aspartic Acid	 (−)-Nicotine	Pyridine–Pyrrolidine
 L-Lysine	 (+)-Sedridine	Piperidine
 L-Phenylalanine	 (−)-Ephedrine	β-Phenylethanolamine (nonheterocyclic)
 L-Tryptophan	Various Indole Alkaloids Quinine	Indole Quinoline
 L-Histidine	 (+)-Pilocarpine	Imidazole
 Anthranilic Acid	 Dictamnine	Furoquinoline

12.II- الطرق العامة لتحديد تركيب الالكالويدات

General methods for determining structure

1.12.II – تحديد العناصر الأولية Qualitative analysis

بعد الحصول على المادة الالكالويدية في صورتها النقية يتم تحليلها كيفيا لمعرفة عدد ذرات الكربون والهيدروجين والنيتروجين وكذلك الأكسجين ومنه معرفة الوزن الجزئي والصيغة العامة للمادة الالكالويدية ثم معرفة الدوران النوعي ان كان لها نشاط ضوئي وكذلك درجة الغليان والانصهار وغيرها من الخصائص .. .

2.12.II - الكشف عن المجموعات التي تحتوي على الأكسجين

تحتوي الالكالويدات على عدة زمر تحتوي على الأكسجين نذكر منها مجموعة الهيدروكسيل الكحولية أو الفينولية ففي حالة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية يجري أسيلتها بواسطة انهيدريدات الأحماض أو استيل كلوريد وكذلك بنزويل كلوريد كما يمكن حذفها بواسطة حامض الكبريتيك أو P_2O_5وتكوين رابطة ثنائية هذه الأخيرة يتم أكسدتها بواسطة$KMnO_4$ في وسط حامضي .

حالة مجموعة الهيدروكسيل الفينولية يتم تفاعلها مع هيدروكسيد الصوديوم ثم معاملتها بواسطة ثاني أكسيد الكربون لترسيبها أو اختبارها بواسطة اللون وذلك بمعالجتها بواسطة كلوريد الحديد حيث يتكون لون بنفسجي مما يدل على وجود مجموعة هيدروكسيد فينولية.

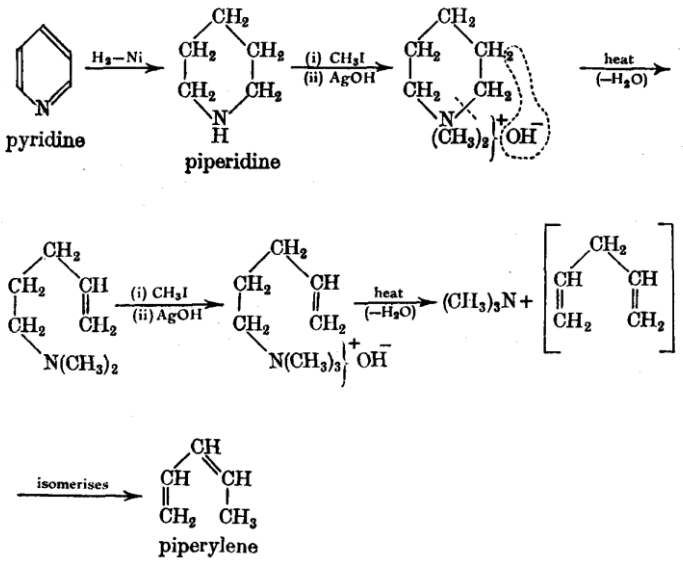
ذوبانية الالكالويدات في محلول كربونات الصوديوم أو الامونيوم دلالة على وجود مجموعة كربوكسيل (-COOH) كما يمكن التأكد منها بتفاعلها مع الكحولات وتحويلها إلى استرات (RCOOR').في حالة احتواء الالكالويدات على مجموعة كربونيل فيتم معالجتها بواسطة هيدروكسيل الأمينات أو الهيدرازين لتكوين الأكزيمات أو الهيدرازونات .كما يمكن تحديد عدد مجموعات الميثوكسيد ($-OCH_3$)بتفاعل الالكالويدات مع حامض اليوديد HI وبواسطة الغلي يتكون ميثيل اليود CH_3I الذي يعالج بواسطة نترات الفضة مكونا راسب يوديد الفضة الذي يوزن ومنه تقدر بذلك عدد مجموعات الميثوكسيد , هذا التفاعل يعرف بتفاعل زيسيل .Zeisel method .

$$R\text{-}OMe + HI = R\text{-}OH + MeI$$
$$MeI + AgNO_3 = AgI\downarrow + ...$$

3.12.II - الكشف عن مجموعات ذرة الأزوت

تكون ذرة الأزوت في الالكالويدات خارج الحلقة أو داخلها وهي إما أن تكون أمينات أولية RNH_2 أو ثانوية R_2NH أو ثالثية R_3N والتي يمكن أسيلتها بواسطة انهيدريدات الأحماض أو مثيلتها بواسطة الكيلات اليود RI أو تفاعلها مع حامض النيتروز Nitrous acid و كذلك تفاعلها حسب هوفمان مخطط (2) أو طرق أخرى .

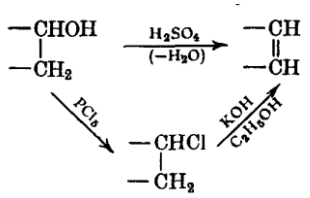
مخطط (2)



4.12.II - أكسدة الالكالويدات

تعتبر هذه الطريقة من أهم الطرق لمعرفة صيغ الالكالويدات وتتم بعدة طرق ومنها الأكسدة اللطيفة باستخدام فوق أوكسجين الهيدروجين H_2O_2 أو الأزون O_3 وكذلك محلول اليود الكحولي أو محلول قلوي لحديدوسيانيد البوتاسيوم , كما تستخدم الأكسدة المتوسطة عن طريق برمنغانات البوتاسيوم في وسط حامضي كما تستخدم طرق أخرى مخطط(3) .

مخطط(3)



13.II - الطرق الفيزيائية

تستخدم الطرق الفيزيائية الحديثة لتحديد الصيغة المفصلة للالكالويدات حيث تستخدم الأشعة تحت الحمراء IR لتحديد الزمر الوظيفية المرتبطة بالالكالويدات والأشعة فوق البنفسجية UV وكذلك الأشعة السينية X-ray ومطياف الرنين النووي المغناطيسي NMR و كذلك مطياف الكتلة MS .

الفصل الثالث

طرق التحضير ,

بعض الخصائص , الفيزيائية ,

الكيميائية , والفرماكولوجية

الكالويدات

بيتا–فينيل ايثيل أمين

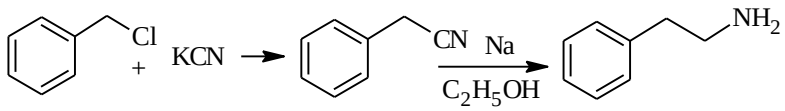
Alkaloids of β-Phenylethylamine

1.III –مجموعة فينيل ايثيل أمين Phenyl ethyl amine groups

تضم هذه المجموعة عدة مركبات نذكر منها الإيفيدرين , نورإيفيدرين , تيرامين , الأدرينالين الميسكالين , وكذلك نور أدرينالين ,Ephedrine, Adrenaline, Mescaline, Noradrenaline, Tyramine , هذه المركبات لها فعالية بيولوجية مهمة جدا حيث تسمى هذه المركبات بمنبهات الجملة العصبية الودية وهي مشتقات من بيتا – فينيل ايثيل امين كما أن بعض النباتات تحتوي على بعض هذه المركبات كنبات الايفدرا *Ephedra* التي تحتوي على مادة الايفدرين *Ephedrine* الذي يتمتع ببعض الخواص الفيزيولوجية المشتركة مع الادرينالين, هي مصنعة حيويا من الأحماض الامينية البسيطة مثل : فنيل الانين , التيروزين Phenylalanine , Tyrosine.

1.1.III- مجموعة بيتا ـ فينيل ايثيل امين β-Phenylethylamine

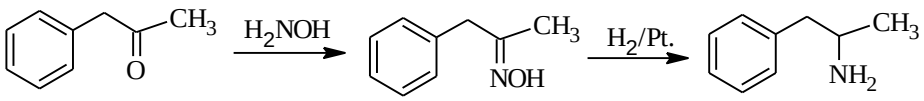
مادة سائلة ملونة درجة غليانها 197°م يتوفر في اللحوم الفاسدة (المتحللة) وذلك من فقد مجموعة الكربوكسيل من الحامض الاميني فينيل الانين , يمكن تحضيره بالطريقة التالية:



2.1.III– أمفيتامين Amphétamine

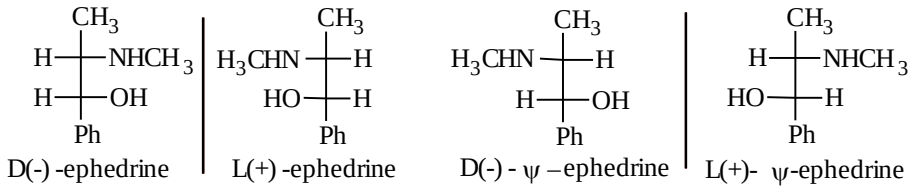
سائل عديم اللون ,ذو رائحة امينية وطعم محرق , يتبخر ببطء , قليل الانحلال في الماء , ينحل في المذيبات العضوية , أملاحه بلورات بيضاء عديمة الرائحة طعمها مر خفيف , يدير الضوء المستقطب , يتمتع الامفيتامين بفعالية منبهة للجملة العصبية الودية في حالة هبوط الضغط الشرياني ويزيد قابلية الإنسان النفسية على بذل الجهد العضلي ويخفف الشعور بالتعب أو الحاجة

إلى النوم , مفقد للشهية, يمكن تحضيره انطلاقا من تفاعل هيدروكسيل الأمين مع بنزيل ميثيل كيتون ثم اختزال ناتج التفاعل كما يوضح المخطط التالي:



3.1.III- الإيفيدرين Ephedrine

مادة عضوية الكالويدية صلبة درجة انصهارها 38.1°م له دوران نوعي °6.3- =$[\alpha]_D$, كان يستخرج من نبات الايفدرا *Ephedra* أما الآن فلقد أصبح يحضر بالطرق الاصطناعية, يوضح الجدول(3) [27] بعض الخصائص الفيزيائية للإيفيدرين , يحتوي عل ذرتين كيراليتين وبالتالي له أربعة متماكبات ضوئية موضحة أدناه:

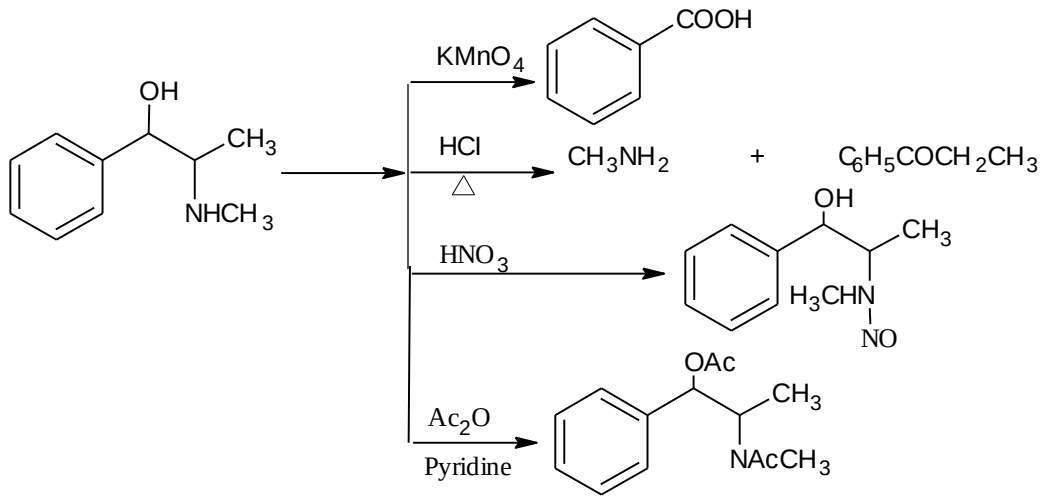


جدول(3):بعض الخصائص الفيزيائية للإيفيدرين

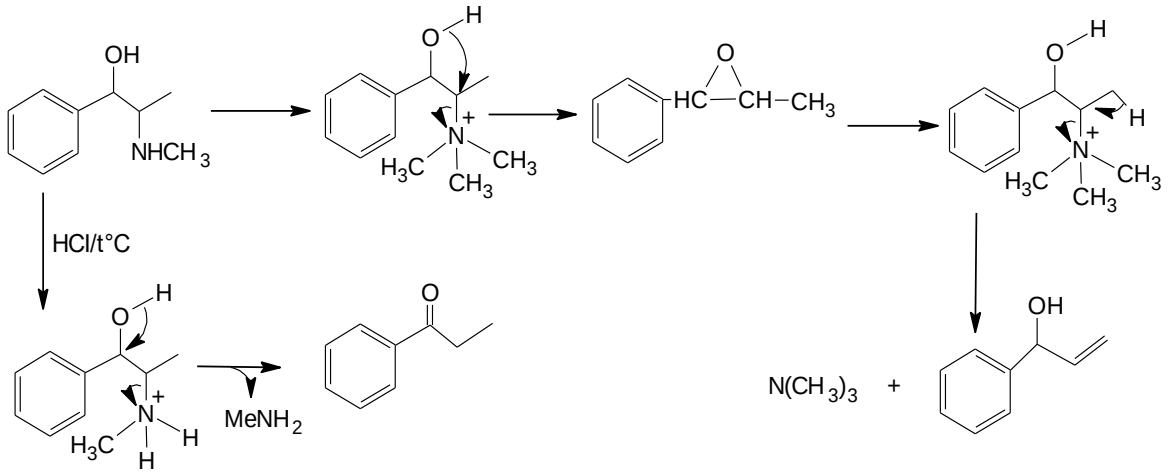
UV,λ_{max}, (ε), nm	IR : υ_{max} , cm^{-1}	^{1}H-NMR, (D_2O), δ ppm
250(170), 256(20), 262(165)	3330(-OH), 2480(NH_2^+), 1490,1450,(ArH), 750 and 699, C-H), cm^{-1}	7.53 (5H, s, Ar-H),5.28(d, OH), 3.60(m, $CHNH_2$), 2.9(s, NH-CH_3) and 1.20(d, CH-CH_3)

يلاحظ أن الإيفيدرين Ephedrine له التشكيل اريثرو *Erythro* أما بسي – ايفيدرين ψ–Ephedrine فله التشكيل ثريو *Threo* .يستعمل في وقاية ومعالجة نوبات الربو , منعش للقلب ينبه مركز التنفس , يستعمل أيضا بشكل قطرة عينية أي موسع للحدقة ,كما يستعمل ضد احتقان الجيوب الأنفية وموسع للقصبات الهوائية ,يعمل كمضاد للسمنة (مذيب للدهون) . يمكن

التعرف على صيغته البنيوية من خلال تفككه عن طريق الأكسدة بواسطة برمنغانات البوتاسيوم أو تسخينه مع حامض الكلور كما يمكن استعمال تفاعل هوفمان وفق المخططين أدناه [28].



مخطط تفكك الإيفيدرين حسب تفاعل هوفمان[29].

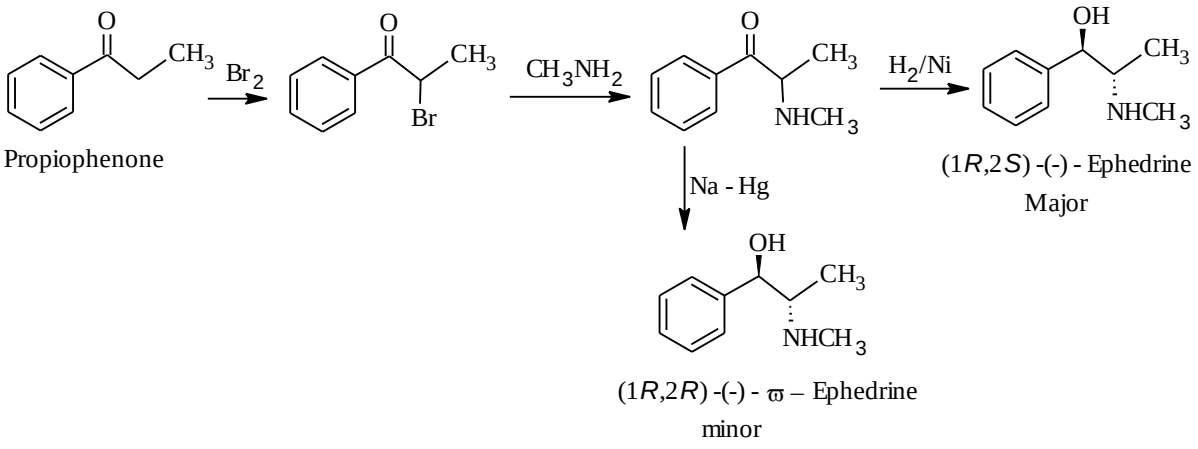


طرق تحضير الإيفيدرين Synthesis of Ephedrine

يحضر الإيفيدرين بعدة طرق مخبريه نذكر منها الطرق التالية:

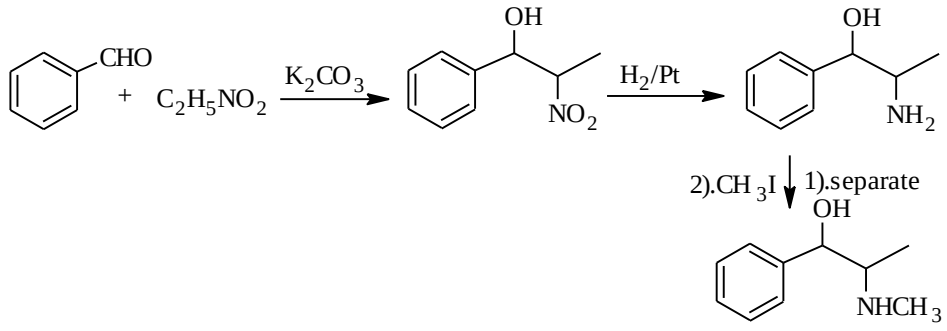
1- تفاعل Roger Adams

ينحصر هذا في تفاعل البروم مع بروبيوفينون Propiophenone , ناتج التفاعل يعالج بواسطة ميثيل أمين مكونا α-methylaminopropiophenone , تعطي هدرجة هذا الأخير الإيفيدرين أو تكوين بسودوايفيدرين بكمية قليلة جدا باستعمال مملغم الصوديوم كما هو مبين أدناه.



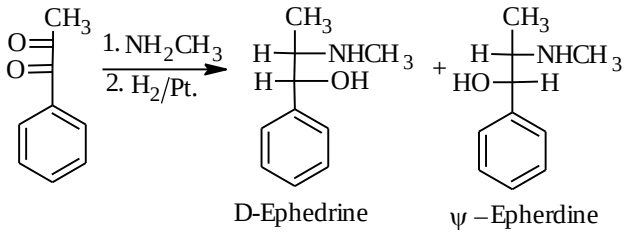
2-تفاعل Nagai et al.

يحضر انطلاقا من تكاثف البنزالدهيد مع نيتروايثان بوجود البوتاس ناتج التفاعل يختزل بواسطة الهيدروجين المحفز يقطر ناتج الاختزال ثم التفاعل مع ميثيل اليوديد لإعطاء الإيفيدرين كما يوضح المخطط أدناه.



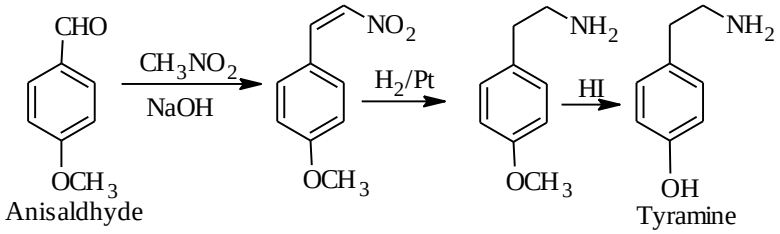
3–تفاعل Manske et al.

يتكون الإيفيدرين بمردود جيد أثناء تفاعل ثنائي الكيتون 1-phenylpropane-1.2-dione مع ميثيل امين ثم اختزال ناتج التفاعل والحصول على انانتيوميرين وفق التفاعل أدناه.



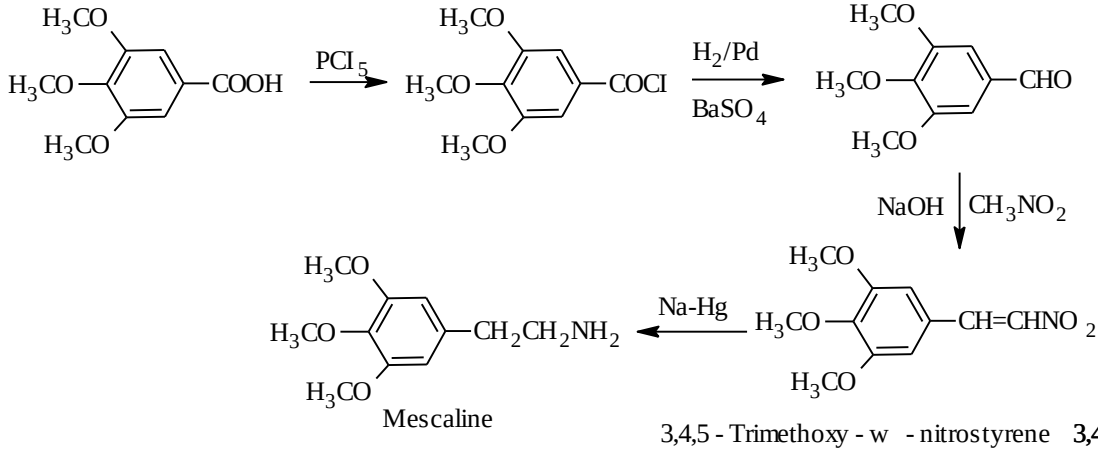
4.1.III-التيرامين β –p-Hydroxyphenylethylamine(Tyramine)

مادة صلبة درجة انصهاره 160°م يوجد في نبات مهماز الشيلم أو الارقوت هو فطر ينمو على نبات (الشيلم) *ergot* ويتكون نتيجة لتعفن البروتينات (أي خروج ثاني أكسيد الكربون من التيروزين (*tyrosine*). يحضر بتفاعل الانيزالدهيد مع نيتروميثان بوجود هيدروكسيد الصوديوم اختزال ناتج التفاعل يؤدي إلى تكوين بارا–ميثوكسي فينيل ايثيل امين , يعطي تفاعل هذا الأخير مع حامض اليود التيرامين كما هو مبين في المخطط الكيميائي أدناه :



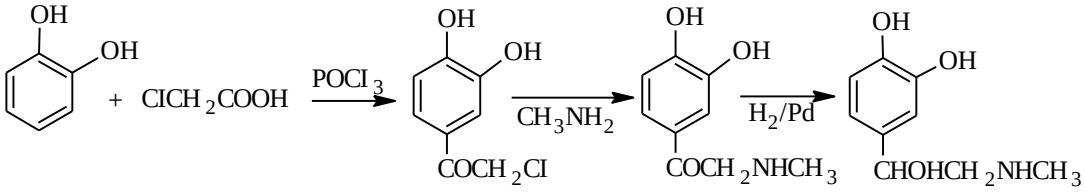
5.1.III- الميسكالين Mescaline

مادة طبيعية سائلة تغلي عند 180°م ,يوجد في براعم الصبار الطبيعي مع مركبات أخرى مثل N-Acetylmescaline. N-Methylmescaline, وهو من المواد المهلوسة , يحضر بالطريقتين التاليتين: انطلاقا من تفاعل ثلاثي ميثوكسي حامض البنزويك مع خماسي كلوريد الفوسفور اختزال ناتج التفاعل بواسطة الهيدروجين المحفز الذي يؤدي إلى تكون 3,4,5–ثلاثي ميثوكسي بنزالدهيد تكاثف هذا الأخير مع نيتروميثان بوجود هيدروكسيد الصوديوم مشكلا 3,4,5–ثلاثي ميثوكسي بسي–نيتروستيرين اختزال هذا الأخير بواسطة مملغم الصوديوم يعطي الميسكالين كما يبين مخطط التحويل الكيميائي أدناه:



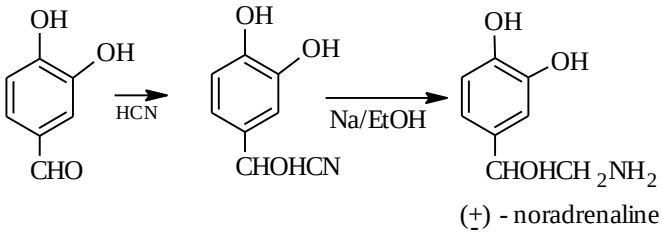
6.1.III– الأدرينالين Adrenaline

الادرينالين مادة صلبة ملونة درجة انصهاره 211°م يذوب في الأحماض , لا يذوب في الماء , فعالا ضوئيا له دوران نوعي $[\alpha]_D$=-53.5° وهو الهرمون الوحيد الذي فصل على هيئة مادة صلبة, عديم الرائحة, مر الطعم, توجد مركبات أخرى مشابهة مثل نور–ادرينالين و والايزوبرينالين. يستعمل كمقلص للأوعية موسعا للقصبات (أي تستعمل كمنشطات) ,يحضر الأدرينالين انطلاقا من الكاتيكول مع كلور حامض الإيثانويك حيث يتكون كلور– 3,4-ثنائي هيدروكسي اسيتوفينون هذا الأخير يتفاعل ميثيل امين , اختزال ناتج التفاعل يعطي متماكبين من الأدرينالين كما هو مبين أدناه.



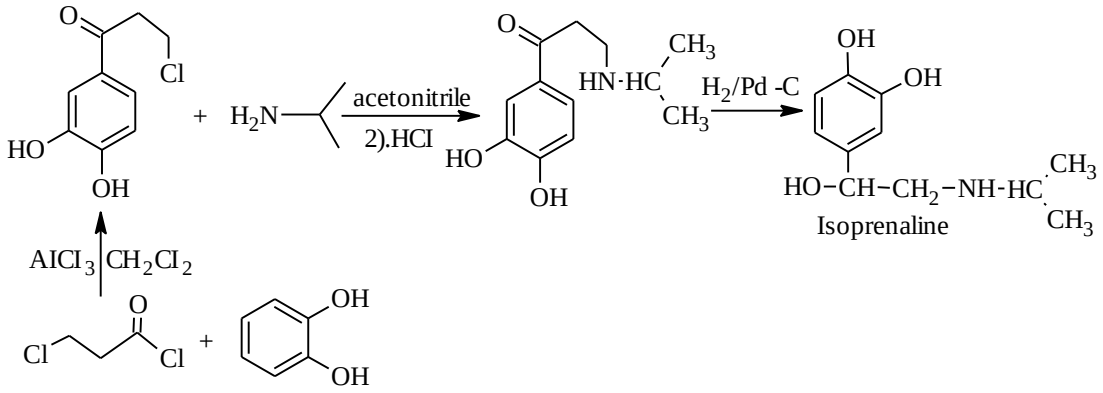
III.1.7- نور أدرينالين Noradrenaline

هرمون مشتق من الأدرينالين , حيث انه لا يحتوي على مجموعة الميثيل المرتبطة مع مجموعة الأمين , يعمل على إعادة ضغط الدم أو ارتفاعه لمستواه الطبيعي , يحضر بالطريقة التالية:



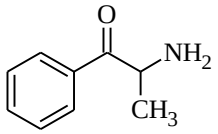
III.1.8- الايزوبرينالين Isoprenaline

يحضر الايزوبرينالين انطلاقا من تفاعل 2-أمينو بروبان مع 3-كلور -1-(3,4-ثنائي هيدروكسي فينيل)-1-بروبانول مشكلا 3-isopropylamino-ω،4-dihydroxyacetophenone, يعطي اختزال هذا الأخير الايزوبرينالين كما هو موضح أدناه , يعتبر دواء يستخدم لعلاج بطء واحصار القلب بزيادة في القوة الانقباضية لعضلة القلب و زيادة استهلاك الأكسجين لعضلة القلب .

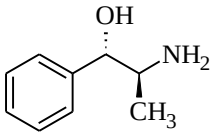


III.1.9–الكاثينون والكاثين Cathinone and Cathine

توجد هذه الالكالويدات في أوراق شجرة القات (الشاي الحبشي) , كما يعزل من نبات الإيفيدرا , يسمى الكاثين أيضا باسم (+)– نور بسودوايفيدرين , أو فينيل بروبانول أمين , مواد مخضرة , مسببة للإدمان , وسيلة للتغلب على التعب , منبه للجهاز العصبي مما يؤدي إلى زيادة نبضات القلب .

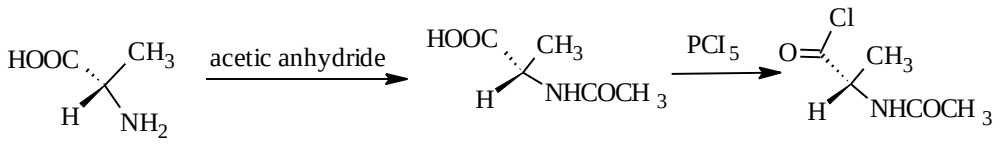


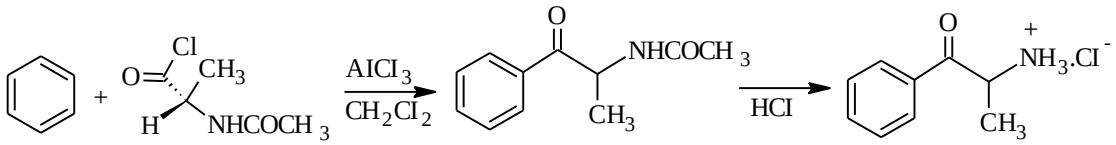
Cathinone



Cathine

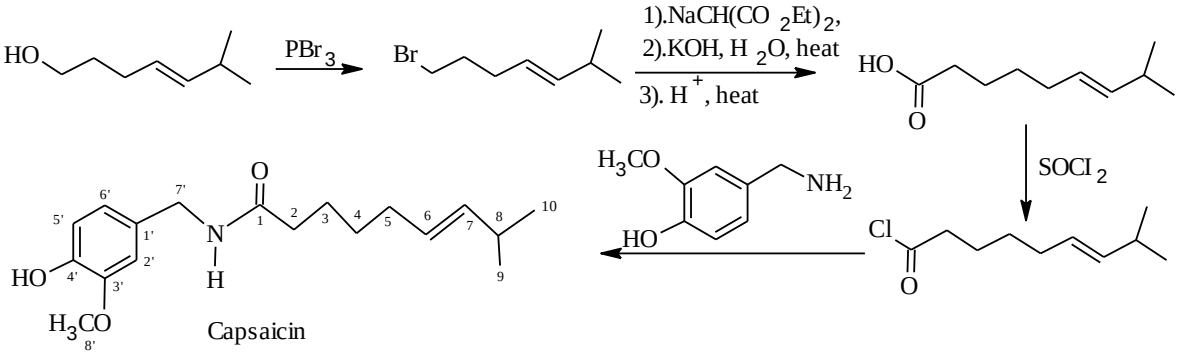
يحضر الكاثينون انطلاقا من أسيلة الانين بواسطة الانهيدريد مشكلة استيل الانين تعطي معالجة هذا الأخير بواسطة PCI_5 استيل الانين كلوريد , يؤدي تفاعل هذا الأخير مع البنزين ثم الحلمهة بواسطة حامض الكلور الى تشكيل الكاثينون وفق المخطط أدناه :





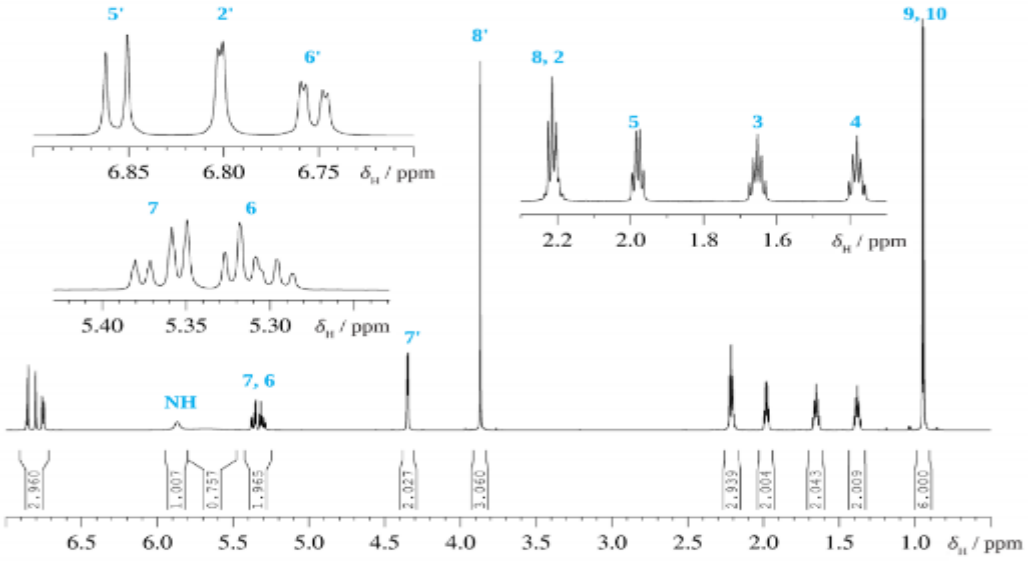
III.1.10–الكابسيسين Capsaicin

الكابسيسين مادة طبيعية يعزل من الفلفل الحار المجفف , له الصيغة $C_{18}H_{27}NO_3$, بلورات عديمة اللون ذات درجة انصهار 174-175°C , له دوران نوعي مقداره $[\alpha]^{22}_D$ -68° تكون ذرة الأزوت خارج الحلقة (أميد) ,يوضح الجدول (4) شكل(1) قيمة الإزاحات الكيميائية لبروتونات الكابسيسين , يحضر الكابسيسين بالمخطط الكيميائي المبين أدناه [76] .



جدول(4): الازاحات الكيميائية لبروتونات الكابسيسين في مذيب الكلوروفورم

^{1}H-NMR (700 MHz, δ, ppm , *J* Hz)	5.37(J_{76} 15.3, H_7), 5.31(J_{67} 15.3, H_6), 6.75($J_{6',5'}$ 8.06 , $H_{6'}$), 6.86($J_{5',6'}$ 8.03, $H_{5'}$), 6.80($J_{2',6'}$ 1.71, $H_{2'}$), 3.87(-OCH_3), 6.86($J_{5',6'}$ 8.03, $H_{5'}$), 4.35(J_{NH} 5.20, $H_{7'}$), 2.2(H_2), 1.98(H_5), 2.22(H_8), 1.38(H_4), 1.65(H_3), .95(J8.9 6.83, $H_{9.10}$), 5.87(NH).



شكل(1): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكابسيسين في مذيب الكلوروفورم

الكالويدات

البيروليدين

Alkaloids of Pyrrolidine

III.2– مجموعة البيروليدين Pyrrolidine Groups

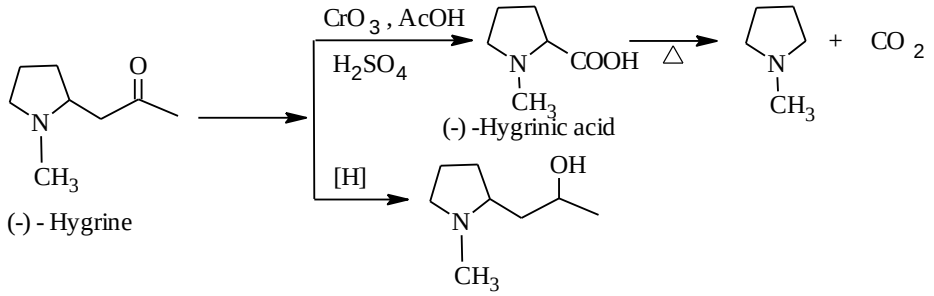
تضم هذه المجموعة الهيقرين Hygrine , الهيقرولين Hygroline وكذلك الكيسكوهيقرين Cuscohygrine تستخلص من أوراق الكوكا .

III.2.1– الهيقرين Hygrine

مادة الكالويدية سائلة زيتية ذات لون أصفر فاتح , له طعم ورائحة نفاذة .لها دوران نوعي $[\alpha]_D$=-1.3° ودرجة غليان 193-195°م , يوجد في أوراق الكوكا عائلة *Erythroxylum coca,* (Fam. *Erythroxylaceae*) وكذلك *Convolvulus hanadae* (Fam. *Convolvulaceae*) .

يحتوي على مجموعة كربونيل وذرة نيتروجين ثلاثية أثناء أكسدته بواسطة حامض الكروم يتحول إلى حامض الهيقرين و1- ميثيل بيروليدين كما يمكن اختزاله وتحويله إلى

1-(1-methylpyrrolidin-2-yl) propan-2-ol كما يبين المخطط الكيميائي أدناه.



الخصائص الفيزيائية

أدناه موضح البيانات الطيفية للهيقرين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراءIR والأشعة فوق البنفسجية UV وطيف الرنين النووي المغناطيسي NMR وكذلك مطياف الكتلة MS [30,37].

جدول (5).

جدول(5):بعض الخصائص الطيفية للهيقرين

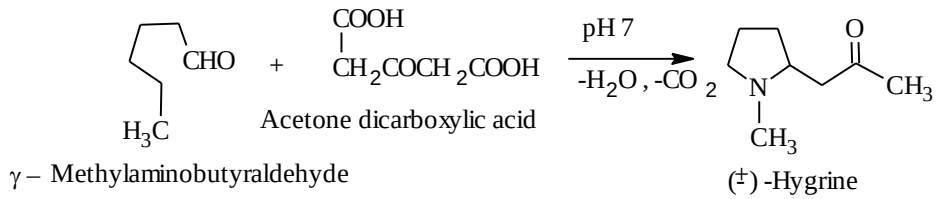
MS	^{13}C NMR 100 MHz ,$CDCI_3$, δ)	^{1}H -NMR (400 MHz, $CDCI_3$, δ ppm)	IRυ_{max}
M^+ at *m/z* 141.1	22.2, 31.2, 31.4, 40.5, 48.5, 56.9, 61.9, 208.8	1.69-1.80(m,4H), 2.16(s,3H), 2.31(s, 3H), 2.40-2.45(dd,1H), 2.53-2.56(m,1H), 1.78-2.83(dd, 1H), 3.03-3.07(m, 1H)	1731 cm^{-1}

طرق التحضير Synthesis

هناك عدة طرق كيميائية يمكن استخدامها في تحضير الهيقرين نذكر منها.

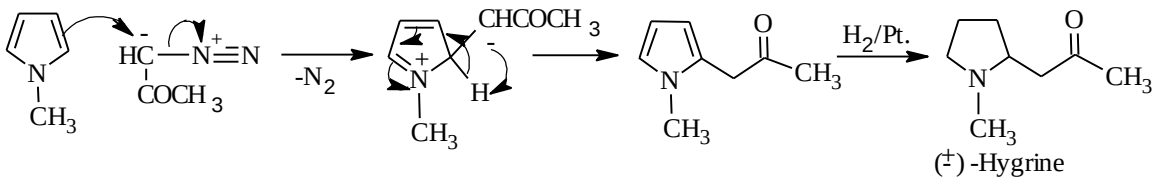
1–طريقة أنت Anet's synthesis

يؤدي تكاثف قاما–ميثيل امينو بيوتايرالدهيد مع زيادة من اسيتون ثنائي الكربوكسيل إلى تكوين الهيقرين [31] وفق المخطط أدناه.

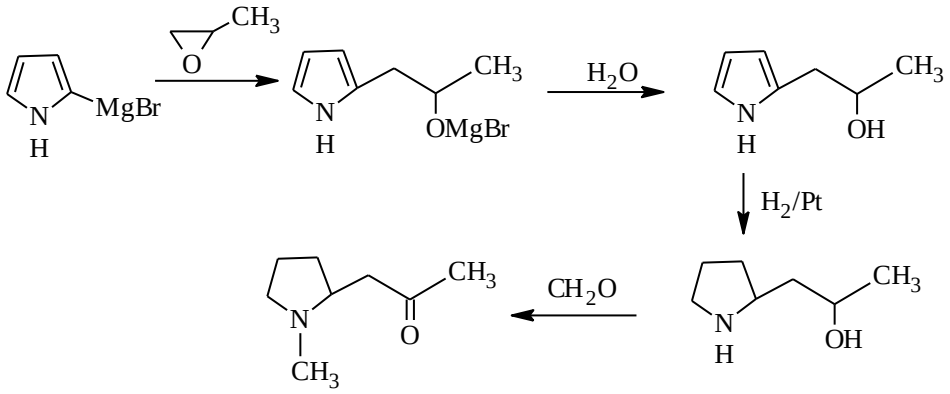


2– طريقة صورم Sorm's two-step synthesis

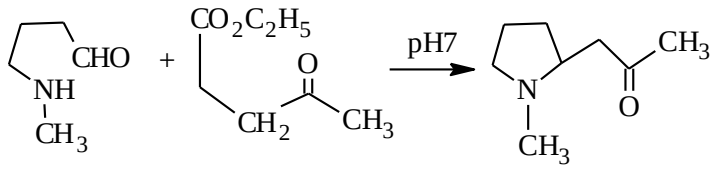
يتم بخطوتين أحدهما تفاعل 1-ميثيل بيرول مع أنيون دييازوكيتون وفي الخطوة الثانية إختزال ناتج التفاعل مشكلا الهيقرين [32] كما يبين المخطط أدناه.



3– يحضر الهيقرين انطلاقا من تفاعل البيرول مع ميثيل مغنيزيوم بروميد ناتج التفاعل يتكاثف مع ميثيل ايبوكسيد ثم الإماهة واختزال حلقة البيرول إلى البيروليدين تفاعل هذا الأخير مع الفورمالدهيد يؤدي إلى تكوين الهيقرين كما يبن مخطط الكيميائي أدناه

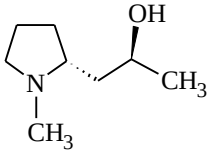


4– يحضر الهيقرين Hygrine كذلك بتكاثف 4- ميثيل امينوبيوتانال مع ايثيل أسيتوأسيتات عند pH=7



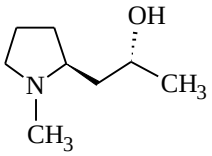
III.2.2– الهيقرولين وبسودوهيقريولين Hygroline and Pseudohygroline

مادة ذات صيغة عامة $C_8H_{17}NO$ ذو درجة انصهار 29°C ودوران نوعي $[\alpha]^D$=50 تم استخلاصه من أوراق *Carallia bradiata*(Fam. *Rhizophoraceae*) [34] له الصيغة المفصلة موضحة أدناه.



(±) -Hygroline

(2*S*)-1-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]propan-2-ol



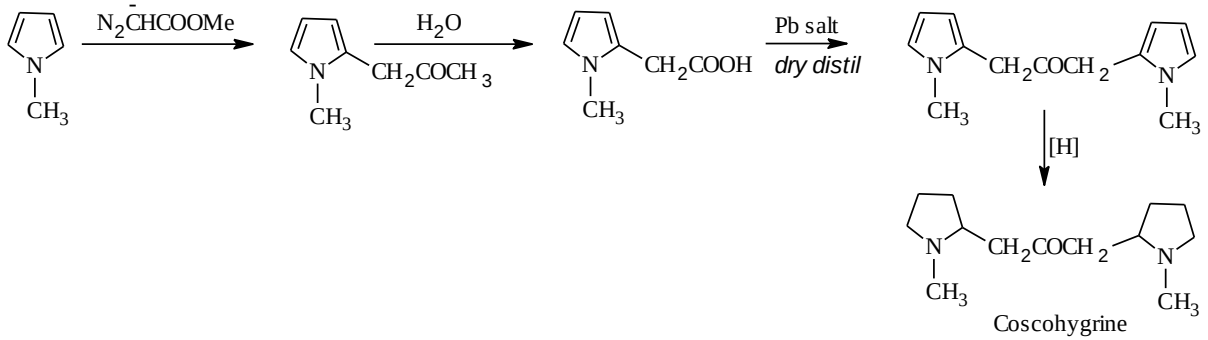
(±) -Pseudohygroline

(2*R*)-1-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]propan-2-ol

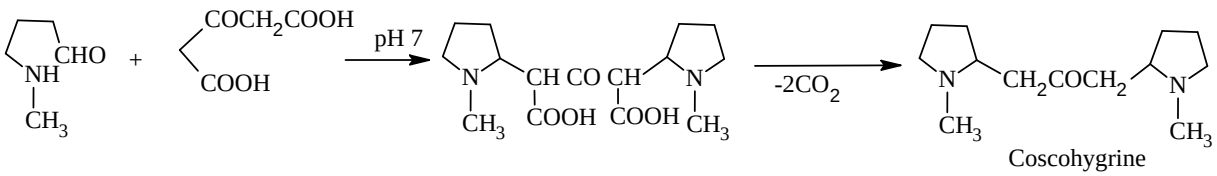
III.2.3– كوسكوهيقرين Cuskohygrine

مركب الكوسكوهيقرين *Cuskohygrine* ذو الصيغة $C_{13}H_{24}N_2O$ سائل ذو درجة غليان 170°م عند ضغط 23ملم الموجود في أوراق *Convolvulus hamadae(Fam. Convolvulaceae)* تم تحضيره انطلاقا بطريقتي Rapoport's synthesis [33] و Anet's synthesis [31] كما هو موضح أدناه.

طريقة ريبورت Synthesis Rapoport and Jorgensen



طريقة انت Ant's synthesis



الالكالويدات

البيبيريدين

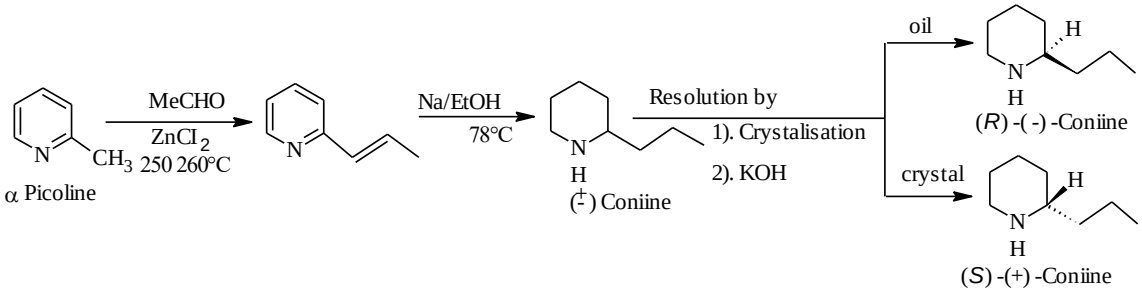
Alkaloids of Piperidine Groups

III.3.– مجموعة البيبيريدين Pipéridine groups

تضم هذه المجموعة عدة مركبات نذكر منها الكونين Coniine, كونهيدرين Conhydrine وكذلك بسودوكونهيدرين Pseudoconhydrine [35, 36,38-40] و الكالويدات أخرى .

III.3.1– الكونيين Coniine

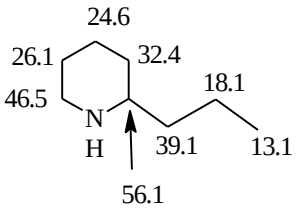
مادة سائلة زيتية عديم اللون ذو رائحة نفاذة ذو درجة غليانه 166°م له دوران نوعي $[\alpha]_D$=+15.7° يتم استخراجه من نبات *Conium Maculatum* وكذلك كونهيدرين و بسودوكونهيدرين .تم تحضير هذه المادة من قبل Albert ladenburg عام 1886 كما هو مبين في المخطط أدناه.



بعض الخصائص الفيزيائية

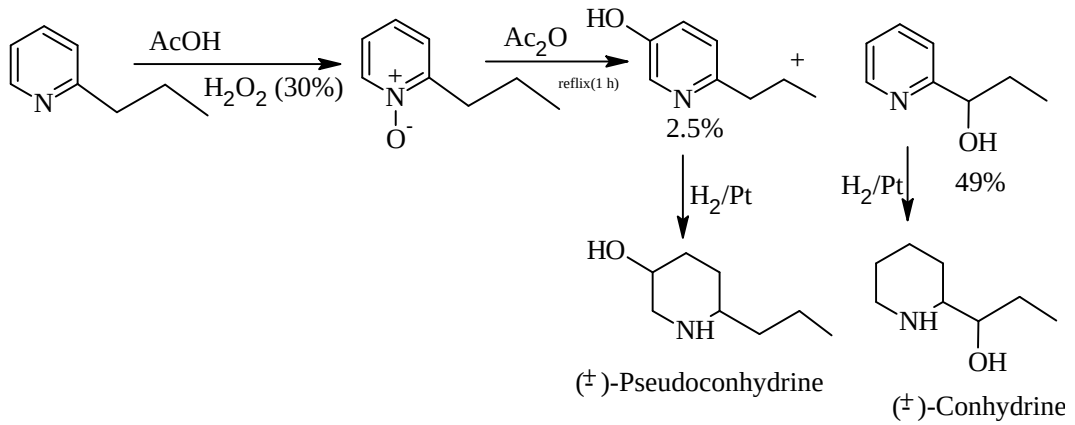
أدناه موضح البيانات الطيفية للكونيين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء والاشعة البنفسجية وطيف الرنين النووي المغناطيسي وكذلك مطياف الكتلة موضحة في الجدول(6) أدناه.

جدول(6):بعض الخصائص لطيفية لكونيين

MS	^{13}C NMR	^{1}H- NMR ($CDCl_3$, δ)	IR :υ_{max}, (liquid film)
M^+ at *m/z* 127 α-Cleavage *m/z*84		2.87-3.31(1H,m,NCH_3), 2.22-2.87(2H,m,NCH_2), 1.67(1H,s,NH), 0.90(3H,br.1CH_3), 2.53-2.56(m,1H), 1.78-2.83(dd, 1H), 3.03-3.07(m, 1H)	3275(w),2915(s), 2850(s),2800(w) 1440(m), 1380(w), 1327(m),1314(w),1121(m), 1055((w),750 cm^{-1}

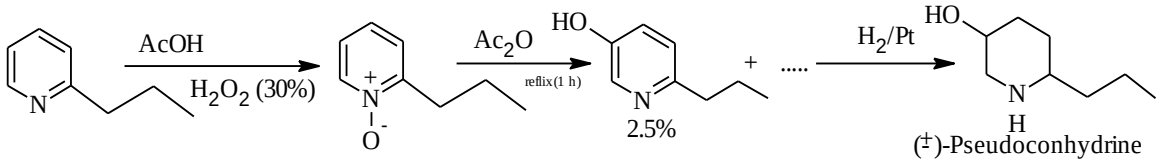
III.3.2– الكونهيدرين Conhydrine

كونهيدرين ذو الصيغة العامة $C_8H_{17}NO_2$, مادة صلبة , ذو درجة انصهار 121°م , له دوران نوعي قيمته $[\alpha]^D$+10 في الايثانول , ذو قاعدة قوية , يستخلص من نبات *C.Maculatum* , يحضر حسب المخطط الكيميائي التالي.



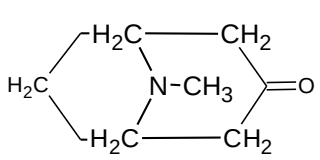
III.3.3– بسودوكونهيدرين Pseudoconhydrine

بسودوكونهيدرين ذو الصيغة العامة $C_8H_{17}NO$, مادة صلبة , ذو درجة انصهار 106–105 °م , له دوران نوعي قيمته $[\alpha]^D$+ 11 في الايثانون , يحضر كما هو مبين في المخطط أعلاه , له الصيغة المفصلة موضحة أدناه.

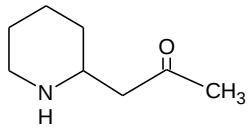


تحتوي أشجار الرومان على الكالويدات عديدة منها Pelletierine, Isopelletiérine Pelletrine, Methylisopelletierine معظم هذه الالكالويدات سوائل ماعدا Pelletrinepseudo

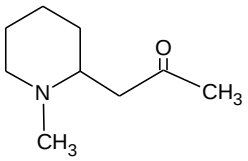
فهو مادة صلبة يستعمل البيلترين Pelletrine في علاج الديدان الشريطية بشلها أو قتلها وهي تحتوي على حلقة البيبيريدين .



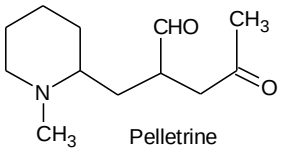
Pseudopelletierine



Isopelletierine



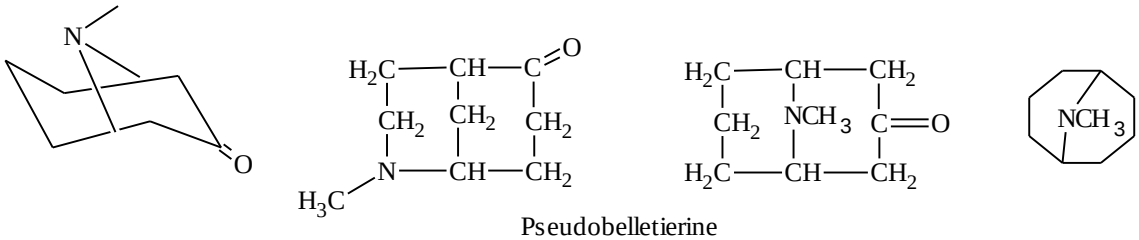
Methylisopelletierine



Pelletrine

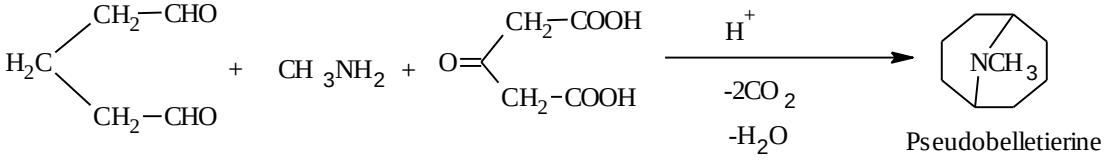
4.3.III بسودوبليتيرين Pseudopelletierine

يسمى9-Methyl-9-azabicyclo[3.3.1] nonan-3-one(Granatonine) أو ψ-Pelletierine له الصيغة العامة,$C_9H_{15}NO$, مادة صلبة ذات درجة انصهار 54°C يستخرج من لحاء جذور الرومان مع الكالويدات أخرى , يمكن كتابة صيغته المفصلة بعدة طرق كما هو موضح أدناه.



Pseudobelletierine

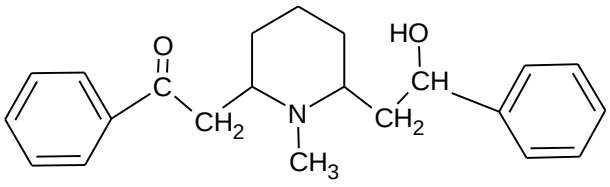
يحضر بسودوبليتيرين بالطريقة الموضحة أدناه



Pseudobelletierine

III.3.5-اللوبيلين Lobeline

يعزل من نبات *Lobelia inflate(Campanulaceae)*, يستعمل في معالجة الربو ,والتهاب القصبات الهوائية تستعمل حقنة من اللوبيلين هيدروكلورايد لإنعاش الرضع حديثي الولادة, له الصيغة المفصلة موضحة أدناه.



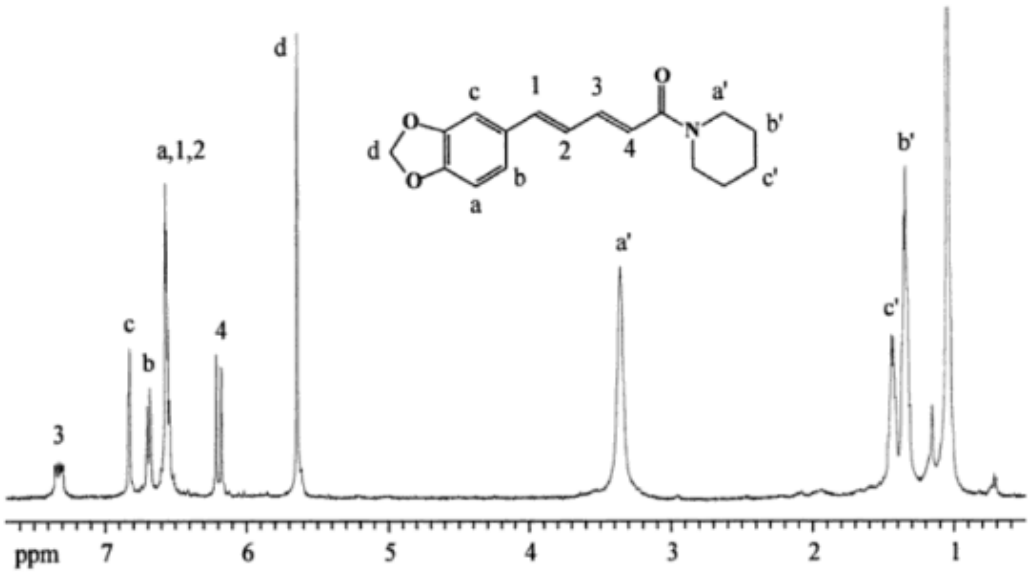
Lobeline

III.3.6-البيبرين Piperine

له الصيغة العامة $C_{17}H_{19}NO_3$ ذو درجة انصهار 128-129°C , يستخلص من ثمرة الفلفل الأسود ***Piper nigrum (Piperaceae)*** ، يحتوي على الحلقة البيبيريدينية, منشط الإفرازات الهضمية, مضاد للجراثيم, يستعمل كتوابل, يوضح الجدول (7) و الشكل(2) طيف $^1H-$ NMR للبيبيرين [77] , يخضر البيبيرين حسب المخطط الكيميائي الموضح أدناه [78] .

جدول(7): بعض الخصائص الفيزيائية للبيبيرين

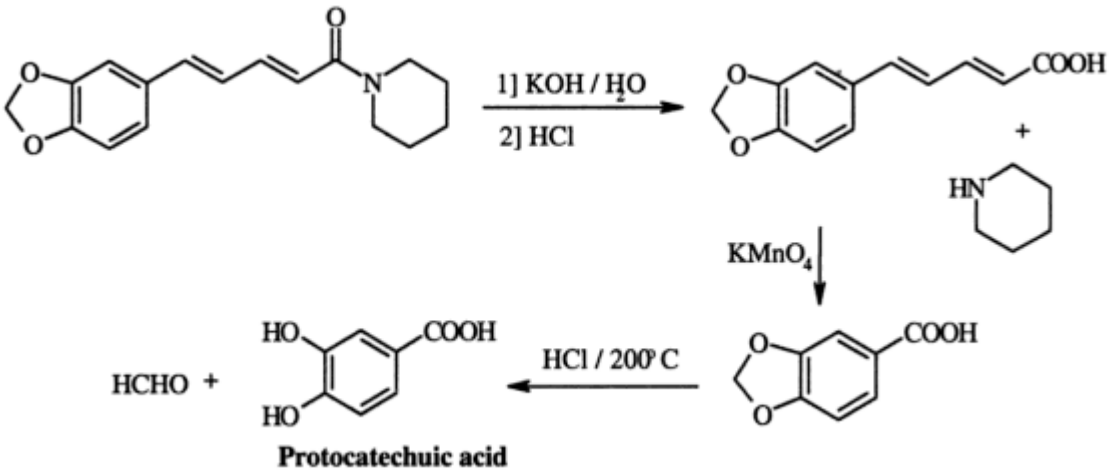
UV : λ_{max} (log ε), EτOH	IR(KBr) : υ_{max} , cm^{-1}	^{1}H-NMR δ_{ppm}	MS : (:m/z)
245(4.4) nm	3000(C-H, aromatic), 1635,1608(sym and asym C=C), 1635(amide carbonyl)	5.93(2H,$H_{7'}$), 7.40(1H,H-3), 6.43(1H, H-2), 3.57(4H, H-c), 1.62(4H, H-b), 1.62(2H, H-a)	285(M^+,65%), 202(29%), 201(100%), 174(25%), 173(42%), 171(26%), 143(32%), 115(92%)



شكل(2): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبيبيرين المستخلص من الفلفل في مذيب الكلوروفورم

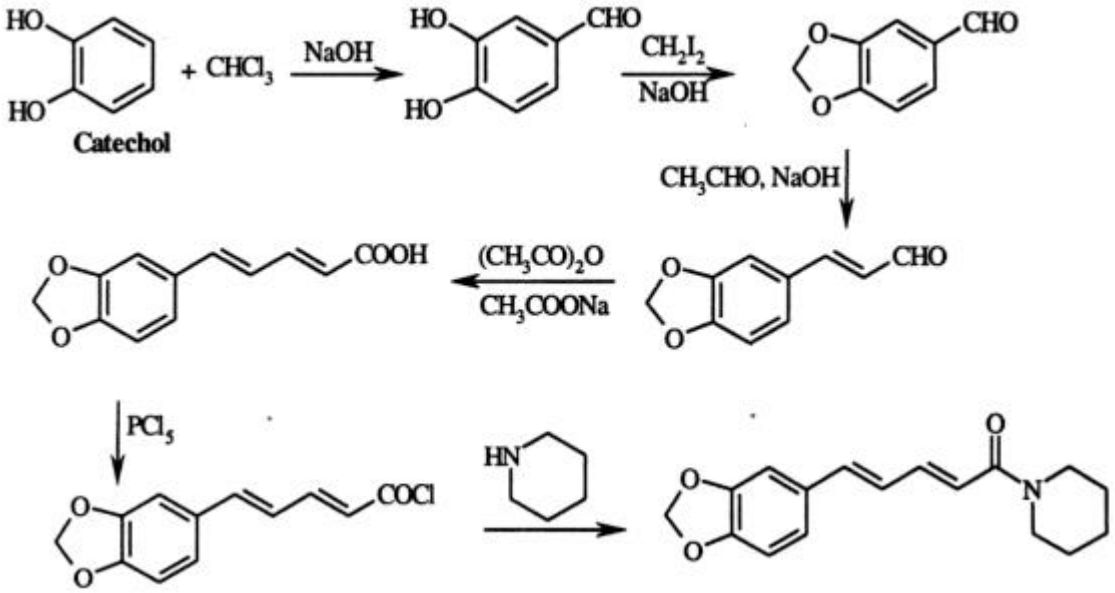
التفاعلات الكيميائية

يعطي تفكك البيبيرين بواسطة الحلمهة ثم الأكسدة عدة مركبات موضحة حسب المخطط الكيميائي أدناه:



طرق التحضير:

يحضر البيبيرين وفق المخطط الكيميائي أدناه:



الكالويدات

البيريدين–والبيروليدين

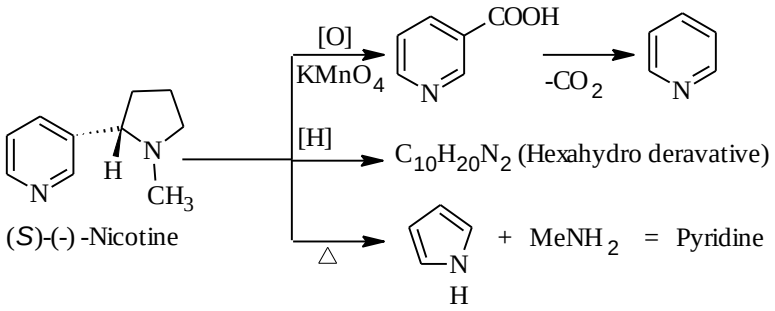
Pyridine- Pyrrolidine Alkaloids

III.4.– مجموعة البيروليدين والبيريدين Pyrrolidine –Pyridine groups

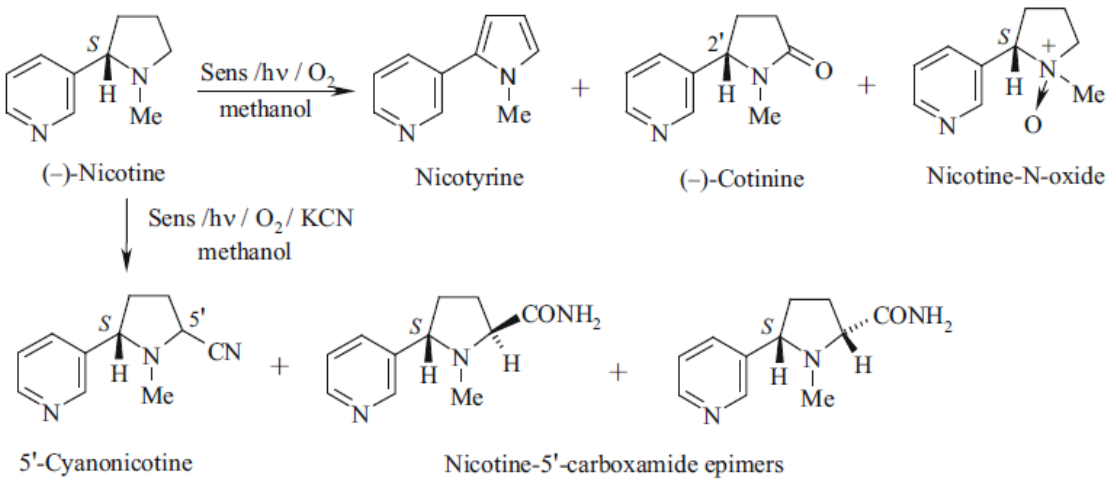
أهم الكالويدات هذه المجموعة النيكوتين ,النيكوتيمين , والنورنيكوتين Nicotimine, Nicotine, Nornicotine المستخلصة من أوراق التبغ و الانابازين Anabasine الذي يوجد فيها بشكل غير رئيسي و كذلك الكوتينين Cotinine [41, 42] .

III.4.1– النيكوتين Nicotine

النكوتين مادة سائلة طبيعية ذات درجة غليان 247°م و دوران نوعي $[\alpha]_D$= -169° ، يتم أكسدته بواسطة حامض النيتريك أو برمنغانات البوتاسيوم حيث يتشكل حامض النيكوتين [43] كما يبين المخطط أدناه .



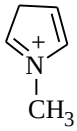
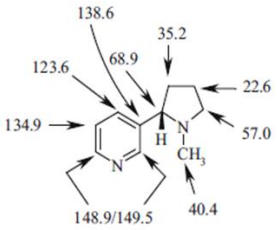
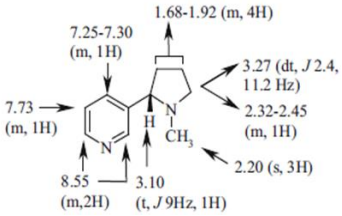
لوحظ أثناء تشعيع محلول ميثانولي يحتوي على النيكوتين بوجود الأكسجين وكذلك الميثيلين الأزرق وبوتاسيوم سيانيد أن الحلقة البيروليدينية هي التي تتأثر كما هو موضح في مخطط التفاعل الكيميائي أدناه.



بعض الخصائص الفيزيائية

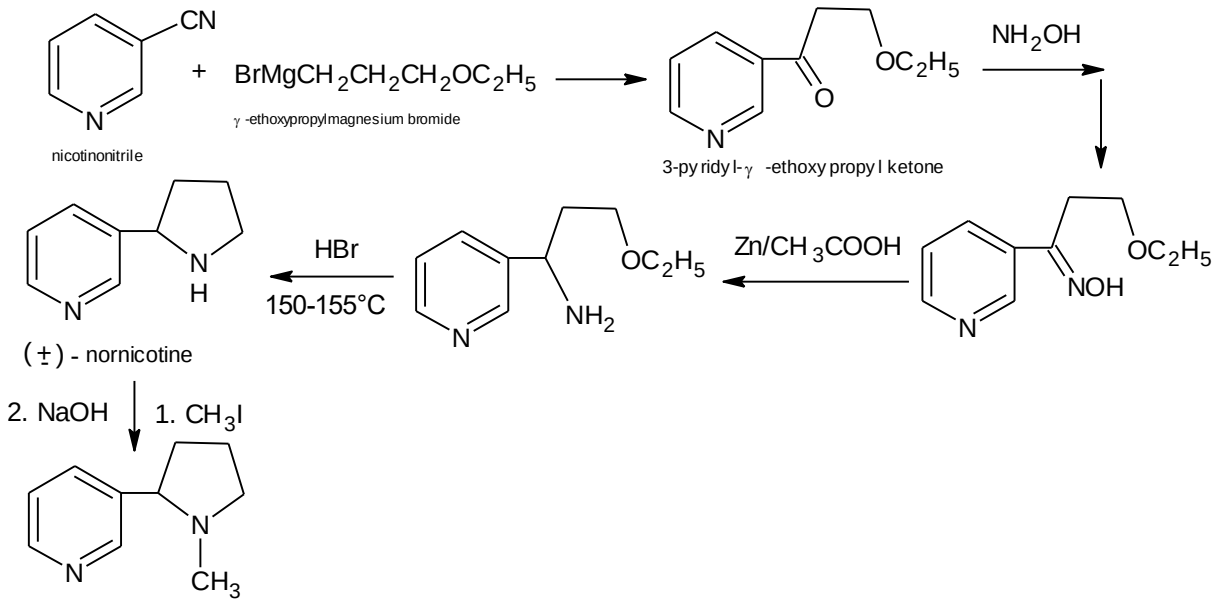
أدناه موضح البيانات الطيفية للنيكوتين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء والاشعة البنفسجية وطيف الرنين النووي المغناطيسي وكذلك مطياف الكتلة [44-47] جدول (8) .

جدول(8):بعض الخصائص الطيفية للنيكوتين

MS	^{13}C NMR	^{1}H NMR
M^+(*m/z*162.1)  *m/z84*		(250 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 

يستعمل النيكوتين في صناعة مبيدات الحشرات , يؤدي استعماله إلى فقدان الذاكرة والتهاب الحنجرة وكذلك سرطان الشفة والرئتين. يوجد النيكوتين في الكثير من النباتات ولكن المصدر الطبيعي هو أوراق التبغ – ينتمي هذا النبات إلى الفصيلة الباذنجانية يحضر بالطريقة التالية:

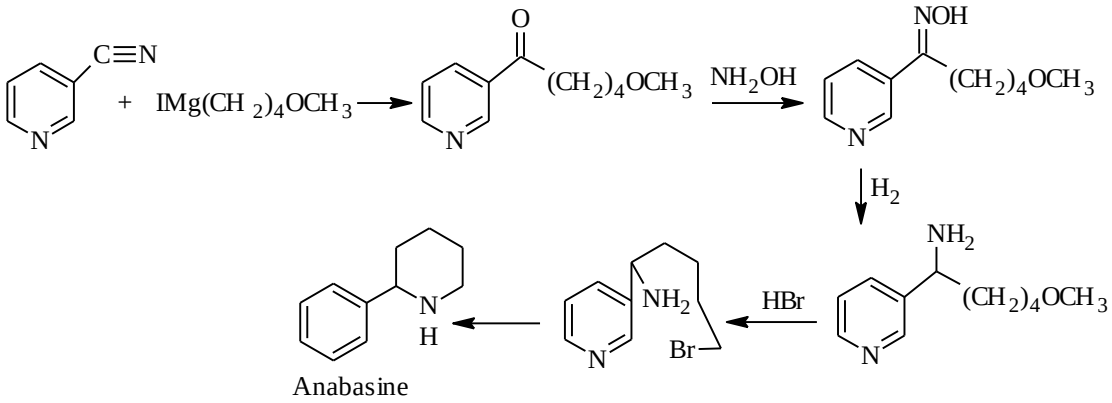
طرق التحضير:



III.2.4– الانابازين Anabasine

يعتبر الانابازين (Anabasine (*Neonicotine* أحد ايزوميرات النيكوتين يستخرج من نبات *Nicotiana glauca* أو نبات *Anabasis aphylla* . من الناحية الفسيولوجية يشبه النيكوتين.

يحضر الانابازين وفق المخطط الكيميائي أدناه (Synthesis of G.P.Menchikov)



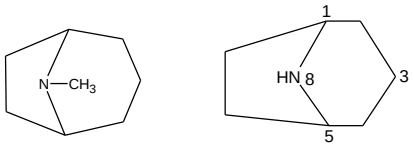
الكالويدات

الاتروبين

Alkaloids of Atropine

III.5.– الكالويدات الباذنجان Solanaceae alkaloids

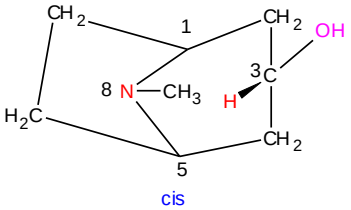
تضم هذه المجموعة الأتروبين , والسكوبولامين , التروبين (التروبانول) Atropine Tropine ,Hyoscyamine ,Scopolamine(hyoscine) تستخلص من نبات *Datura stramonium* وكذلك *Atropa belladonna (Fam. Solanaceae).* (*Fam. Solanaceae)* الهيكل الأساسي لهذه المجموعة هو 8-methyl- *8*-aza-bicyclo[3,2,1]octane يحتوي التروبان Tropane على حلقتين متصلتين مع بعضهما البعض احدهما ميثيل بيروليدين وميثيل بيبريدين كما يبن الشكل أدناه:



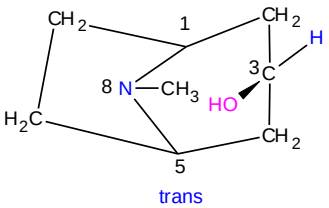
tropane 8 -azabicyclo[3,2,1]octane

III.5.1–التروبين (Tropanol) Tropine

مشتق من نواة التروبان ويسمى كذلك تروبانول ذو الصيغة العامة $C_6H_{15}NO$ مادة صلبة , يملك سطحا متناظرا . الكيمياء الفراغية للتروبين تظهر بأن له متماكبين أحدهما تكون فيه ذرة الهيدروجين المرتبطة مع ذرة الكربون C_3-H في جهة واحدة مع الجسر الرابط لذرة النيتروجين الموجودة في الهيكل الأساسي بحيث يكون لهما الشكل سيس *cis* بينما في الأخر تكون ذرة الهيدروجين C_3-H في اتجاه معاكس للجسر على هيئة *trans* كما هو موضح في الشكلين أدناه.

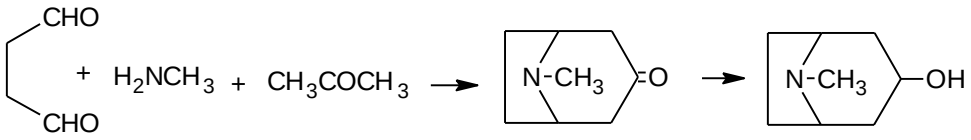


cis

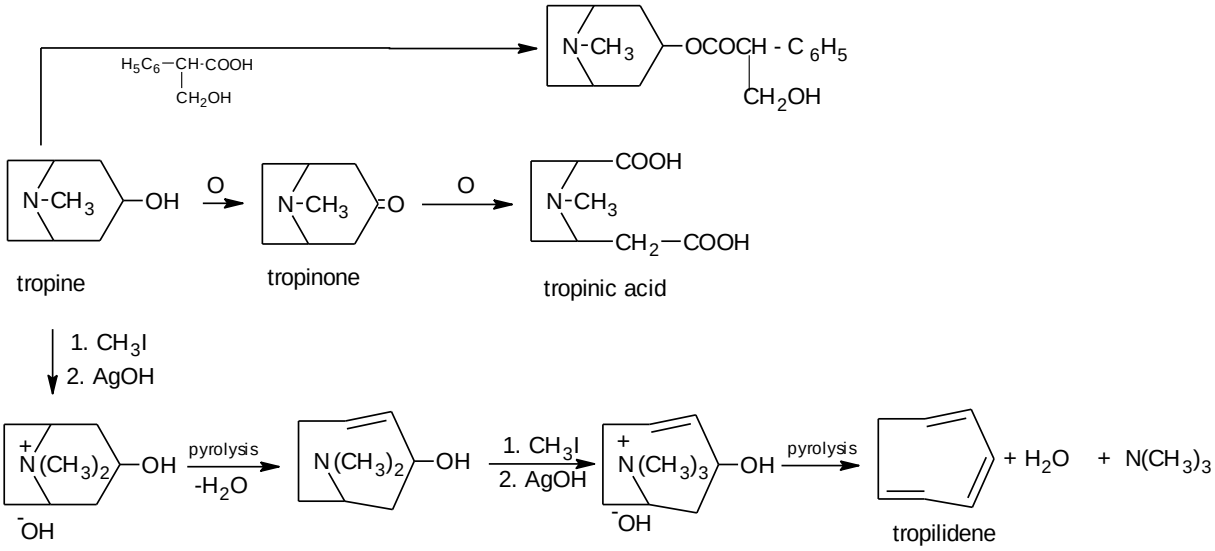


trans

يحضر التروبين انطلاقا من تفاعل سكسينيك ثنائي الألدهيد Succinic dialdehyde مع ميثيل امين بوجود الأسيتون مكونا التروبينون اختزال هذا الأخير يؤدي إلى تكوين التروبين كما يبين المخطط أدناه:



يتأكسد التروبين إلى حامض التروبينيك ,كما يؤدي تفاعل هوفمان ويتكاثف مع حامض التروبيك مشكلا الأتروبين كما هو موضح أدناه .



III.2.5– الاتروبين Atropine

مادة الكالويدية صلبة ابرية عديمة اللون ذات طعم مر , قليلة الانحلال في الماء , تذوب في المذيبات العضوية له الصيغة العامة $C_{17}H_{23}NO_3$, درجة انصهارها 118°م , يستخلص من نبات *Atropa belladonna* , يوسع حدقة العين , له القدرة على تثبيط تشنج العضلات , مضاد للإفراز,

بعض الخصائص الفيزيائية

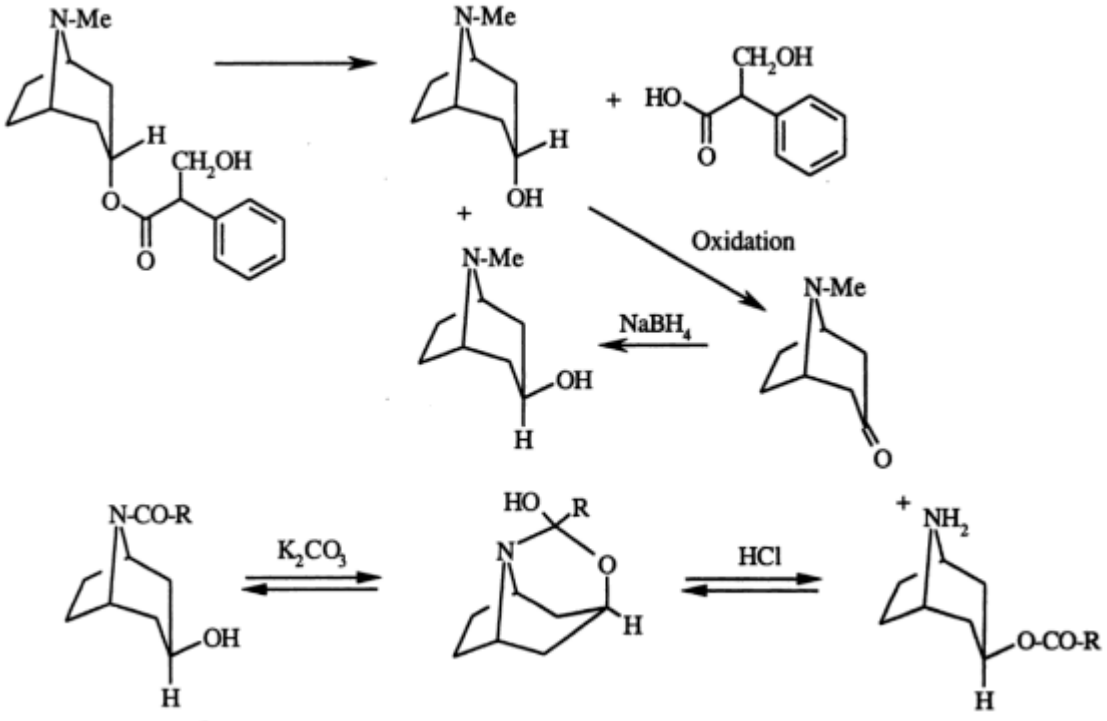
أدناه موضح البيانات الطيفية للأتروبين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء والاشعة البنفسجية وطيف الرنين النووي المغناطيسي وكذلك مطياف الكتلة [48, 49] جدول(9) .

جدول(9):بعض الخصائص الطيفية للأتروبين

UV:λ_{max} (ε) , (EtOH)	^{1}H- NMR (CDCl$_3$, δ ppm)	IRυ_{max} ,(KBr,)
246(147.6), 251.6(175.1), 257(209.8), 263.5143.3), 271(24.6) nm	7.23(5H. Ar*H*s), 4.96(1H,t,H_3), 3.9(1H,m,$H_{2'}$),2.93(2H,bs,H_1 and H_5), 2.34(3H, s, NCH_3), 1.66(8H, m, H_2,4,6,7)	3070(H-bonded OH), 2810(N-CH_3 stretch), 1725(ester carbonyl), 1155-1030(C-O-C), 770, 725, 690 (monosubs Ar) cm^{-1}

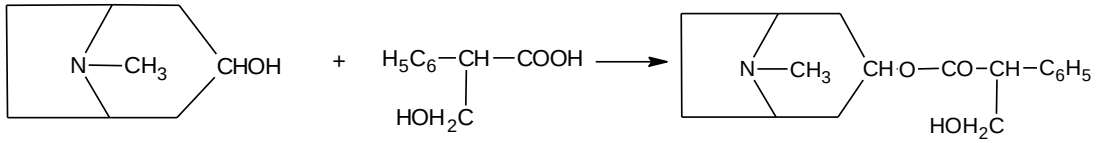
التفاعلات الكيميائية

أثناء حلمهة الاتروبين يتكون حامض الاتروبيك وكذلك التروبين الذي يمكن أكسدته متحولا إلى تروبنون ناتج هذا الأخير يتم اختزاله مكونا ايبيمر التروبين المعروف باسم بسي–تروبين كما يبين المخطط أدناه.



طريقة تحضير الاتروبين Synthesis of Atropine

تؤدي أسترة التروبين مع مخلوط راسمي لحامض التروبيك إلى تكوين الأتروبين وفق المخطط الكيميائي التالي:

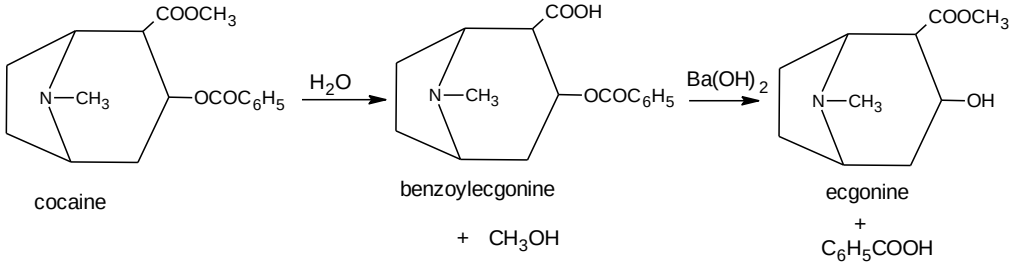


III.3.5– الكالويدات الكوكا Coca Alkaloids

تشمل هذه المجموعة الكوكايين بنزوايل اكونين وتروبا كونين Hygrine،Cocaine,
Tropaconine Bezoylecgonine, وغيرها من المشتقات

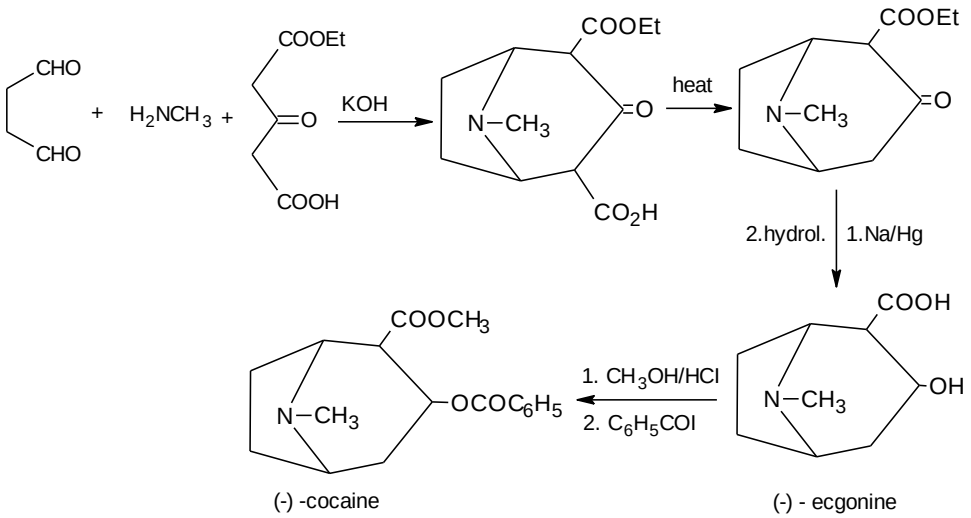
III.3.5.1– الكوكايين Cocaine

مادة صلبة ذات بلورات أو كتل عديمة الشكل واللون ذات درجة انصهار 98°C ذات طعم مر ودوران نوعي مقداره $[\alpha]_D$-16° ($CHCl_3$) , $[\alpha]_D$-72° (H_2O) قليلة الانحلال في الماء , تنحل في المذيبات العضوية ,قاعدي , يعطي أملاحا تنحل في الماء وفي الكحول ,تم استخلاصه لأول مرة من أوراق الكوكا *Erythroxylon coca (Fam. Erythroxylaceae* سنة 1855 من قبل الكيميائي الألماني Friedrich Gaedcke, يحفز الكوكايين الجهاز العصبي المركزي ، يزيد من القدرة على التحمل البدني. مخذر موضعي العيوب الرئيسية لاستخدامه هي نشاطه المفرط لتضيق الأوعية الدموية وأحيانا حدوث تسمم في القلب والأوعية الدموية, لذا تم استبعاده من الطب إلى حد كبير. تعطي حلمهة الكوكايين Benzoylecgonine , Ecgonine كما هو مبين أدناه .



طريقة تحضير الكوكايين Synthesis of Cocaine

تم تحديد الصيغة الكيميائية للكوكايين الأول مرة بواسطة Willstatter في عام 1898. يمكن تصنيعه من التروبينون. يحضر الكوكايين حسب تفاعل Willstatter و كذلك طريقة Robinson كما هو مبين أدناه.



(-) -cocaine (-) - ecgonine

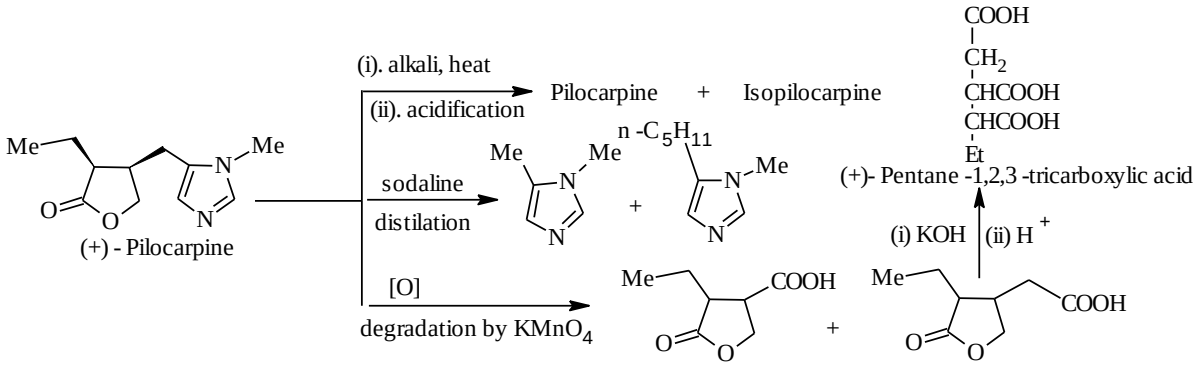
الكالويدات

الايميدازول

Imidazole Alkaloids

III.1.6 –البيلوكاربين Pilocarpine

تم عزل بيلوكاربين لأول مرة في عام 1875 على شكل سائل لزج عديم الرائحة عديم اللون, نشط ضوئيا . يشكل بلورات ذات درجة انصهار 100.5°م , ذات دوران نوعي$[\alpha]^{D}$+34, غير قابل للذوبان في القلويات الباردة، لكنه يذوب عند التسخين.هيكل البيلوكاربين اقترح عام 1900 , من أهم الكالويدات الايميدازول , يستخلص من أوراق أنواع مختلفة من *Pilocarpus.(Fam. Rutaceae* في أمريكا الجنوبية.تم تأكيد صيغته الكيميائية من خلال دراسات التفكك الكيميائي وفق المخطط أدناه.



يعمل البيلوكاربين كمنشط وعلى إبطال تأثير الأتروبين على الحدقة , يزيد من إفراز العرق , اللعاب الدم في العين , ويمكن إعطاؤه لفترة طويلة دون آثار جانبية كمحلول قطرة للعين, تنشيط نمو الشعر لذلك يستخدم في مستحضرات ترطيب الشعر [50-52] .

بعض الخصائص الفيزيائية

أدناه موضح البيانات الطيفية للبلوكاربين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء والاشعة البنفسجية وطيف الرنين النووي المغناطيسي وكذلك مطياف الكتلة [53, 54] جدول(10) .

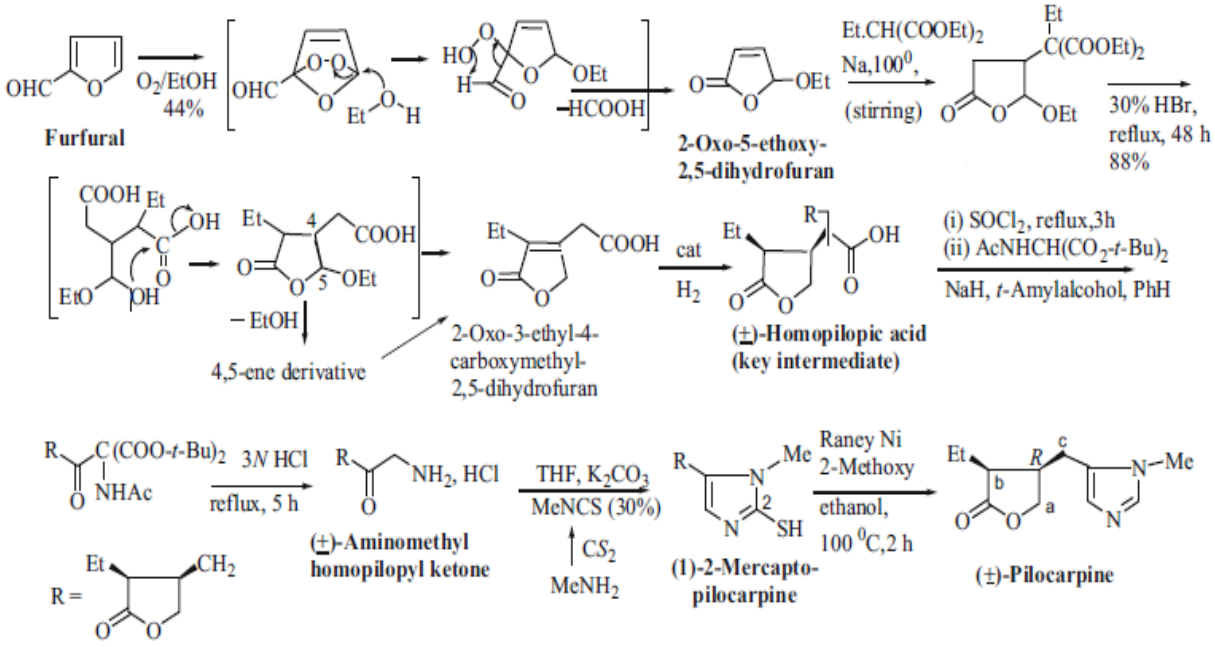
جدول(10):بعض الخصائص لطيفية للبيلوكاربين

UV:λ_{max} (EtOH)	MS	^{1}H NMR (CDCI$_3$, δ, ppm)	IR :υ_{max} (CHCI$_3$)
217 nm	m/z 208 (M+,8), 95(M+-113)(100%)	1.12(t,3H,*J*7.2Hz),1.58(m,1H),1.92(m,1H,*J*9.1,2.5Hz),4.11(dd,1H,*J*9.1,2.5Hz),4.20(ddd,1H, J9.1,5.4,1.8Hz), 6.81(br, s,1H),7.43((br, s, 1H)	2995,1770, C=O), 1500,11801cm^{-1}

طرق التحضير

طريقة Synthesis by DeGraw

يتم تحضير البيلوكاربين انطلاقا من فورفورال عبر عدة خطوات [53,54] وفق المخطط الكيميائي أدناه.



الكالويدات

الكينولين

Quinoline Alkaloids

III.7– مجموعة الكينولين Quinoline Group

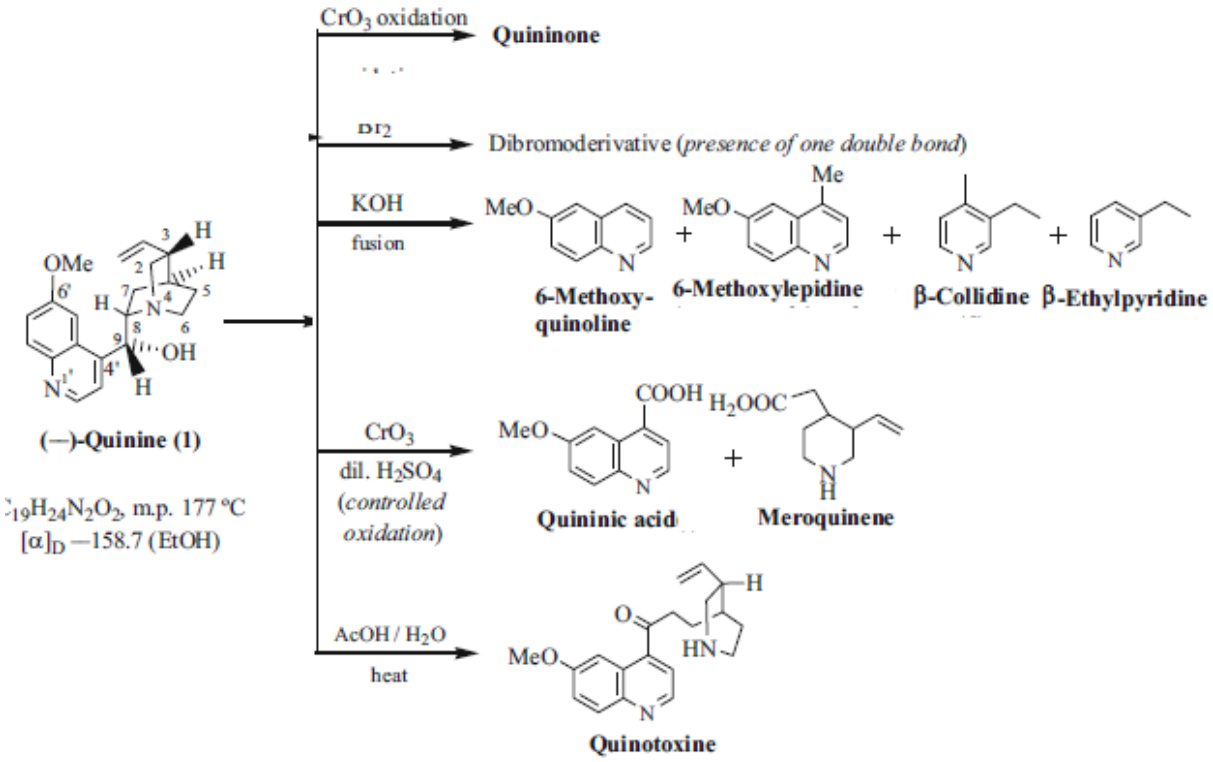
تحتوي هذه المجموعة على الكالويدات عديدة , عادة ما تستخلص من اللحاء الجاف لجذور وسيقان نبات الكينا *Cinchona bark* وخاصة من قشور الكينا . من بين هذه الالكالويدات كسبارين , قالبولين, قلبين,سينكونين ,كينين ,كنيدين ,اتوفان , قلافين وغيرها كثير

Glaphene , Cinchophine , Cinchonine, Quinine , Galipoline, Galipine, Cusparine,

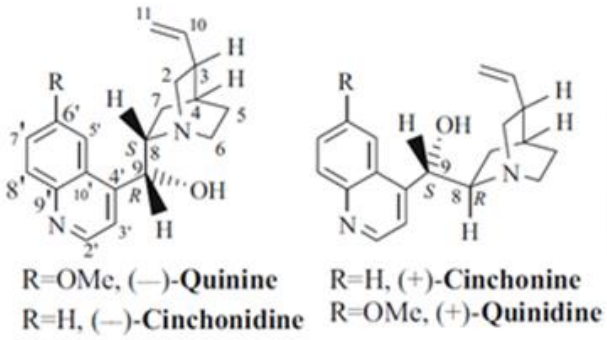
تعتبر مركبات الكينين والكينيدين والسينكونين Cinchonine, Quinine, Quinidine العلاج المثالي لمرض الملاريا [55,56] . يستعمل الكينيدين Quinidine كمقوي, يسهل عملية الولادة بتأثيره على عضلات الرحم لكن الزيادة منه تؤدي إلى الإجهاض, مواد مرة المذاق, مضادة للحمى, تستخدم خلاصة الكينا في تحضير بعض أنواع الشامبو المقوية للشعر,لها تأثير مثبط للقلب .

III.7.1– الكينين Quinine

تم استخلاص العديد من الالكالويدات من لحاء أنواع الكينا منها الكينين Quinine (الالكالويد الرئيسي) والكينيدين Quinidine والسينكونيدين Cinchonidine , تمت معرفة البناء الكيميائي للكينين عن طريق بعض التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى تفكيكه .[57,58] وفق المخطط الكيميائي أدناه.



التشكيل المطلق للذرات الكيرالية لالكالويدات السنكونا *Cinchona Alkaloids* موضحة في الجدول (11) أدناه.

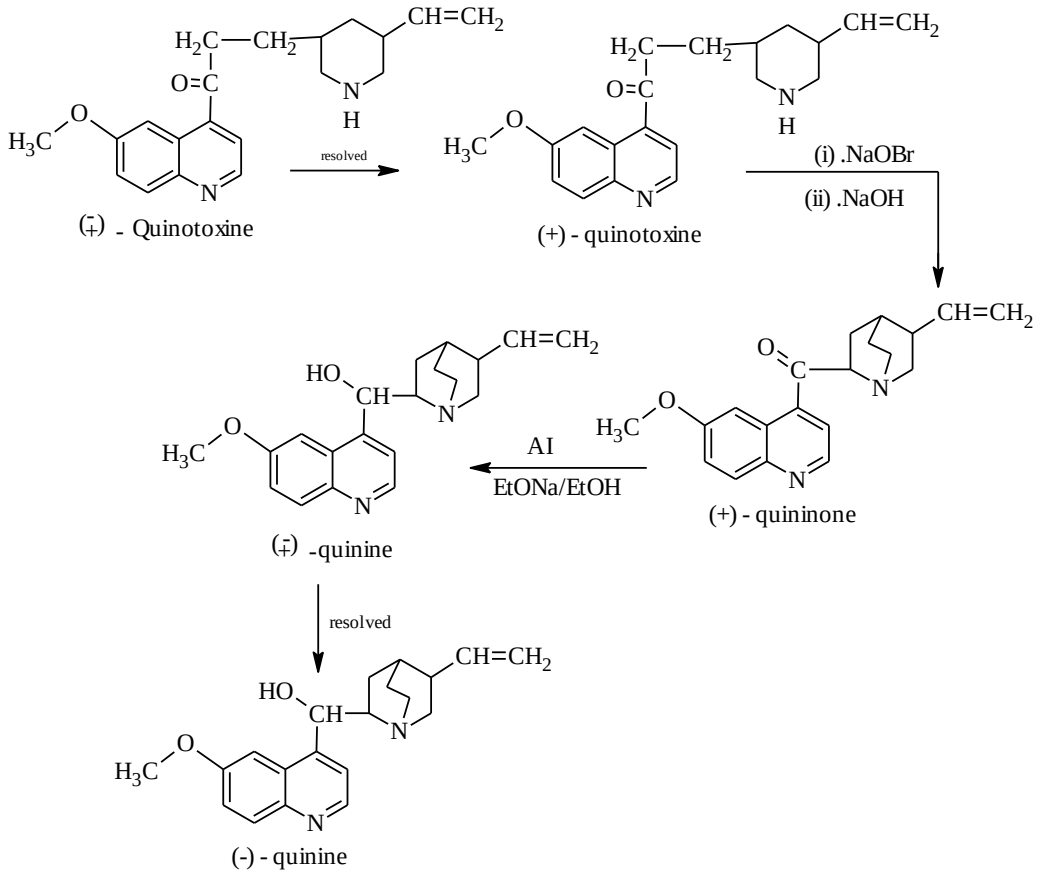


جدول (11): تشكيل الذرات الكيرالية في الكالويدات السنكونا

	C3	C4	C8	C9
(−)-Quinine	*R*	*S*	*S*	*R*
(−)-Cinchonidine	*R*	*S*	*S*	*R*
(+)-Cinchonine	*R*	*S*	*R*	*S*
(+)-Quinidine	*R*	*S*	*R*	*S*

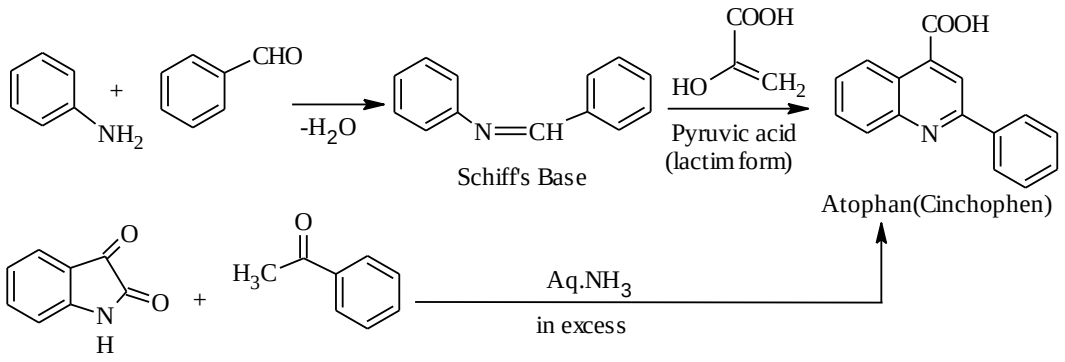
طرق التحضير

تم الإعلان عن التحضير الكلي للكينين من طرف الباحثين Woodward and Doering [59-61] باستعمال كينوتوكسين [62] كوسيط مستهدف والذي تم الحصول عليه من قبل الباحث باستور Pasteur [63] عام 1853 والذي تم تحويله عام 1918 إلى الكينين من قبل الباحث راب Rabe [64] وفق المخطط أدناه.



III.2.7– السينكوفين Atophan(Cinchophene)

مسحوق ابيض مصفر, مر الطعم ,قليل الذوبانية في الماء , يذوب في المذيبات العضوية , مسكن للألم , وخافض للحرارة , تم استخدامه بشكل رئيسي في علاج النقرس المزمن وحالات الروماتيزم ولكن بسبب سميته العالية وضرره على تلف الكبد الناتج عن اليرقان الحاد ، تم سحبه بالكامل واستبداله بمركبات آمنة أخرى , يتم تحضير الاتوفان حسب المخططين الموضحين أدناه [80] .



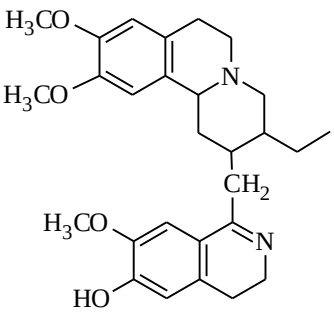
الكالويدات

الايزوكينولين

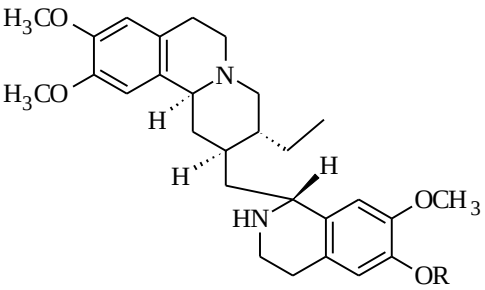
Isoquinoline Alkaloids

III.8– مجموعة الأيزوكينولين Isoquinoline Groups

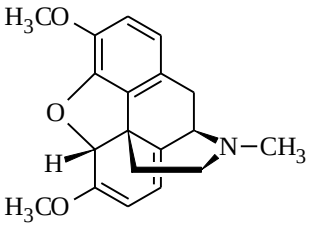
تضم هذه المجموعة المستخلصة من الأفيون نبات الخشخاش *Opium* البابافيرين , ناركوتين , المورفين Morphine , Narcotine , Papaverine وكذلك كوديين والثيبايين Thebaine , Codeine, كما توجد مركبات أخرى مثل الايميتين Emetine السيفالين Cephaline, Psychotrine المستخرجة من عرق الذهب هذه الأخيرة لها تأثير سام على الخلايا ,مضادة للسرطان وكذلك الفيروسات.



Psychotrine



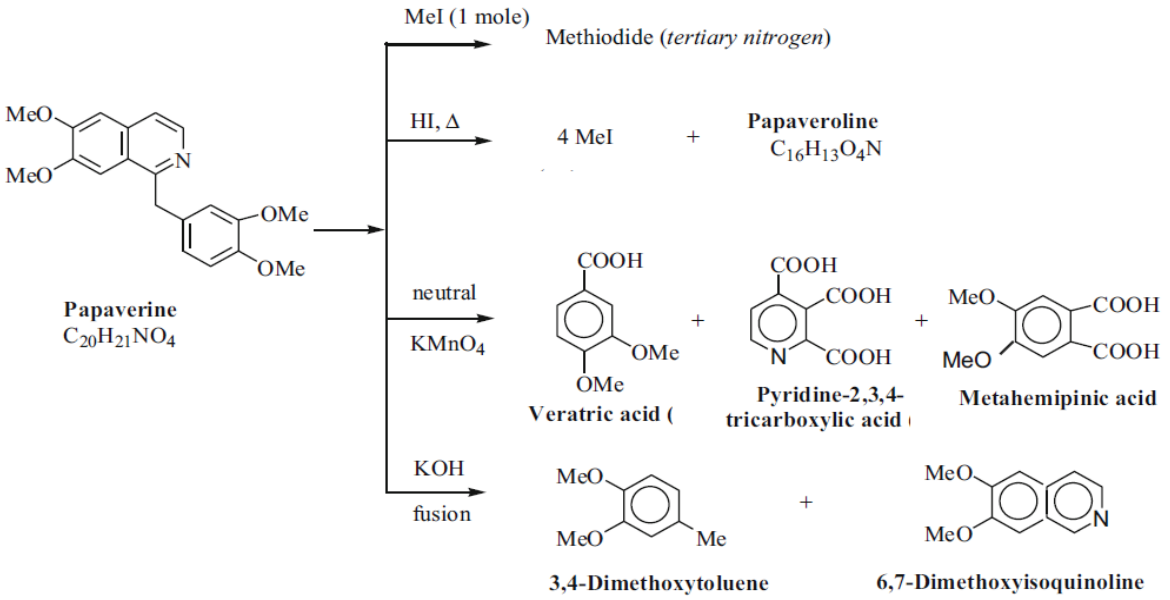
Cephaeline (R=H)
Emetine (R=CH 3)



Thebaine

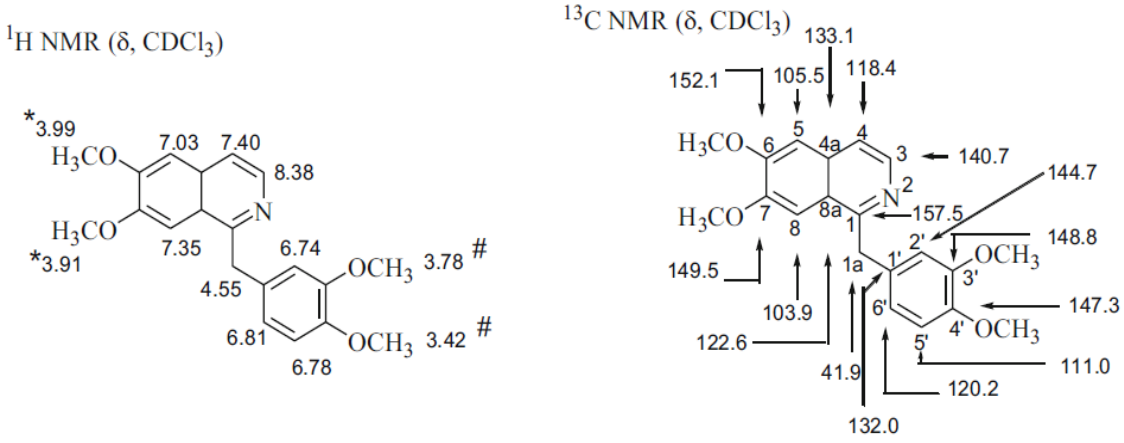
III.8.1- البابافيرين Papaverine

مادة عضوية غير فعالة ضوئيا صلبة درجة غليانها 147°م , تم عزله من الافيون *Papaver somniferum (Fam. Papaverace)* بنسبة 1-0.5% [65] , تم تحديد بناء هيكله من قبل الباحث Goldschmidt وزملائه عام 1883-1885 بإجراء عدة تفاعلات عليه كما هو موضح في المخطط الكيميائي أدناه.



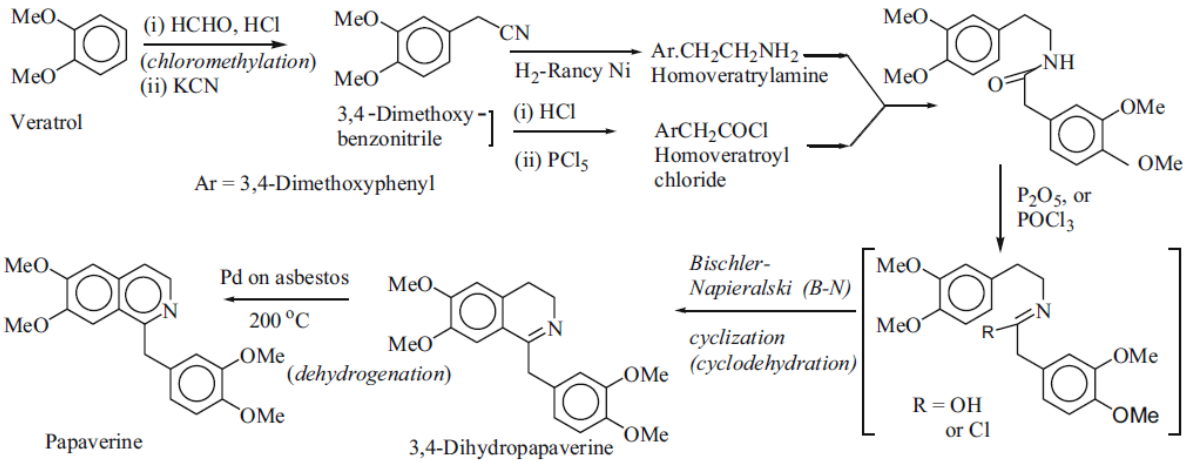
مطياف الرنين النووي المغناطيسي ^{1}H NMR Spectral Data of Papaverine

أدناه موضح البيانات الطيفية للبابافيرين من خلال طيف الرنين النووي المغناطيسي [66].



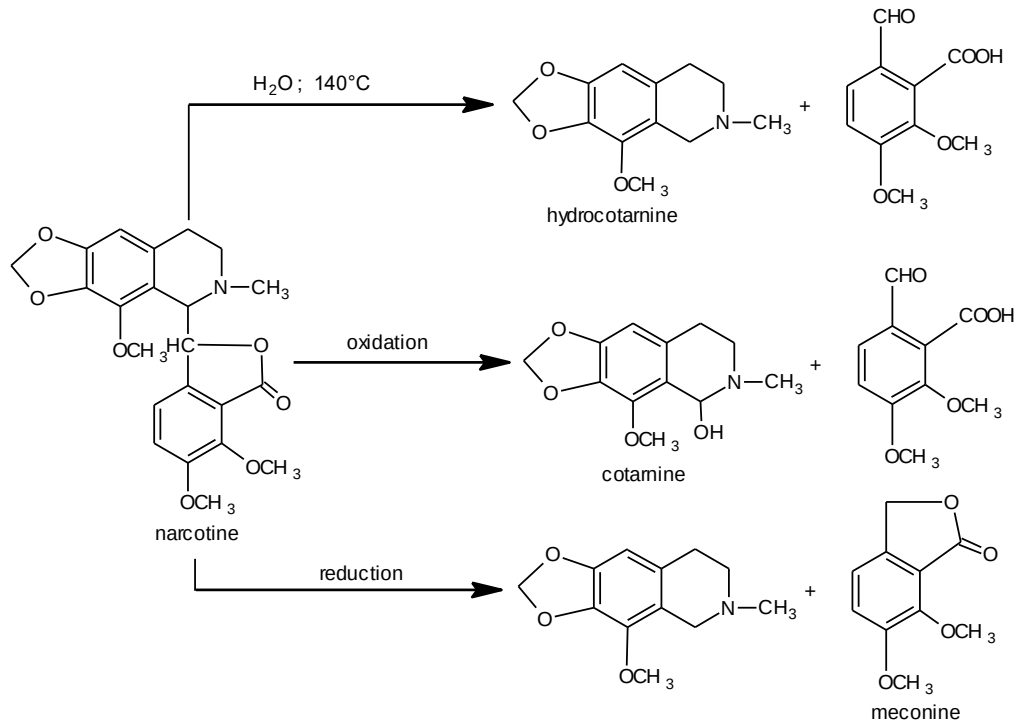
طرق التحضير Synthesis of Papaverine

حضر البابافيرين من قبل بيد و ويلكينصون Bide and Wilkinson عام 1945 [67] وفق المخطط الكيميائي أدناه .



III.2.8- الناركوتين Narcotine

ينتمي الناركوتين إلى القسم الأعظم الألكالويدات الأفيون حيث يحتوي على حوالي 10% ينصهر عند 176°م له دوران نوعي $[\alpha]_D$= -200° قليل الذوبانية في الماء يشبه من الناحية الفسيولوجية المورفين غير انه ضعيف . لأجل التأكد من بناء الناركوتين الذي يتفكك بسهولة إلى مركبين وذلك باستعمال تفاعلات الأكسدة والاختزال والتحلل كما يبن مخطط التفاعل الكيميائي أدناه .



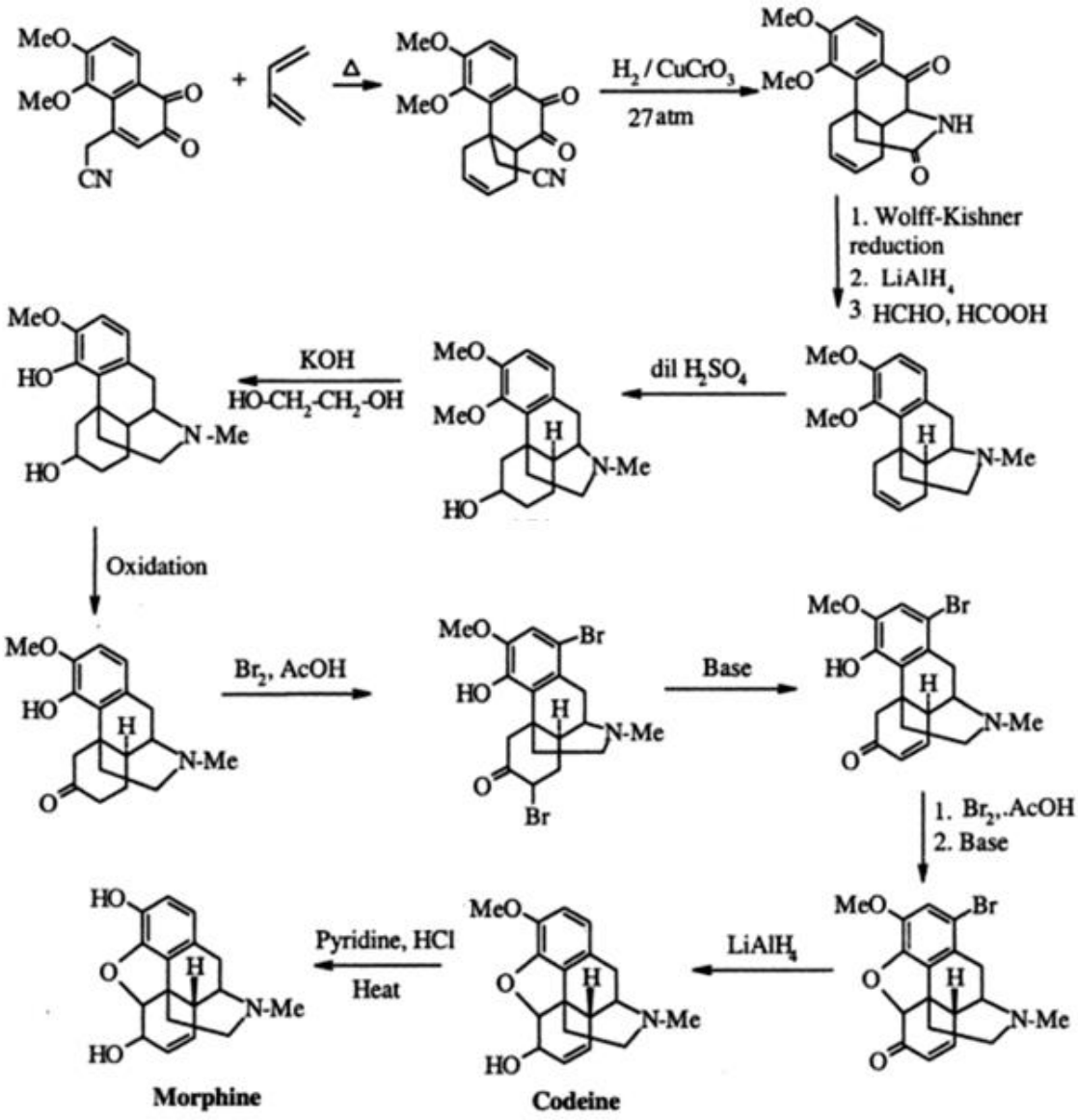
III.3.8-المورفين Morphine

يعتبر المورفين أول الكالويد يستخلص من الأفيون الخشخاش ذو الصيغة العامة $C_{17}H_{19}NO_3$ له دوران نوعي $[\alpha]_D$= -131° (c 1%, MeOH) ودرجة انصهار 254°م يتبلور المورفين الطبي مع جزيء ماء واحد ويوجد بشكل بلورات عديمة اللون مرة الطعم تفقد مائها البلوري بالدرجة 110°م قليلة الانحلال في الماء الايثر تذوب في الكحولات محاليله تحرف الضوء المستقطب . يؤثر على الجملة العصبية مسكن للألم منوم مضاد للسعال يسبب الاغياء الإمساك يسبب التسمم بالإدمان عليه. تستعمل بعض المورفينات كمسكنات للسعال ومضادات للتسمم مثل الميتورفان Methorphane وليفالورفان Levallorphane وكذلك الكوديين Codéine مضاد للسعال ومسكن للألم بشكل اضعف , يوضح الجدول(21) بعض الخصائص الطيفية له و يحضر المورفين بالخطوات الموضحة في المخطط الكيميائي أدناه .

جدول (21) : بعض الخصائص الفيزيائية للمورفين

UV :λ_{max}, (log ε),(EtOH), nm	^{1}H-NMR, δ, ppm, (HCI)	IR: υ_{max} , (KBr), cm^{-1}
286(3.25), 250(3.72), 298(3.36)	6.76(d, H-1), 6.68(d, H-2), 5.75(d, H-7), 5.40(d, H-8), 5.05(d, H-5, J=15.6 Hz), 4.37(m, H-9), 4.20(d, H-14), 3.0(s, N-Me), 2.16(d, H-10)	3480, 3350(-OH), 2940, 2920(CH, stretch), 2840(CH_3-N^+H), 1640(C=C alkene), 1605(C=C, Ar), 1250, 1090(X-O-stretch), 760(monosubstituted Ar)

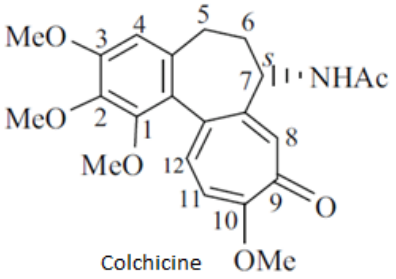
طرق التحضير:



III.4.8- الكولشيسين Colchicine

للكولشيسين الصيغة العامة $C_{22}H_{25}O_6N$, ذو درجة انصهار 157°م , يتبلور من ثنائي كلور الميثان الايثر , له دوران نوعي مقداره $[\alpha]^D$ –143.5 (c 0.58 $CHCl_3$) , يعزل من نباتات مختلفة من عائلة *Liliaceae/Colchicaceae* أو نبات *Colchicium autumnale*. تم استخلاصه في صورة نقية عام 1820 من قبل الباحثين Pelletier and Caventau ومن قبل ديوسكوريد بيدانيوس

Pedanius Dioscoride لعلاج النقرس , مضاد للالتهابات والجراثيم ,ومضاد للسرطان , **مركب سام** , له الصيغة المفصلة موضحة أدناه.



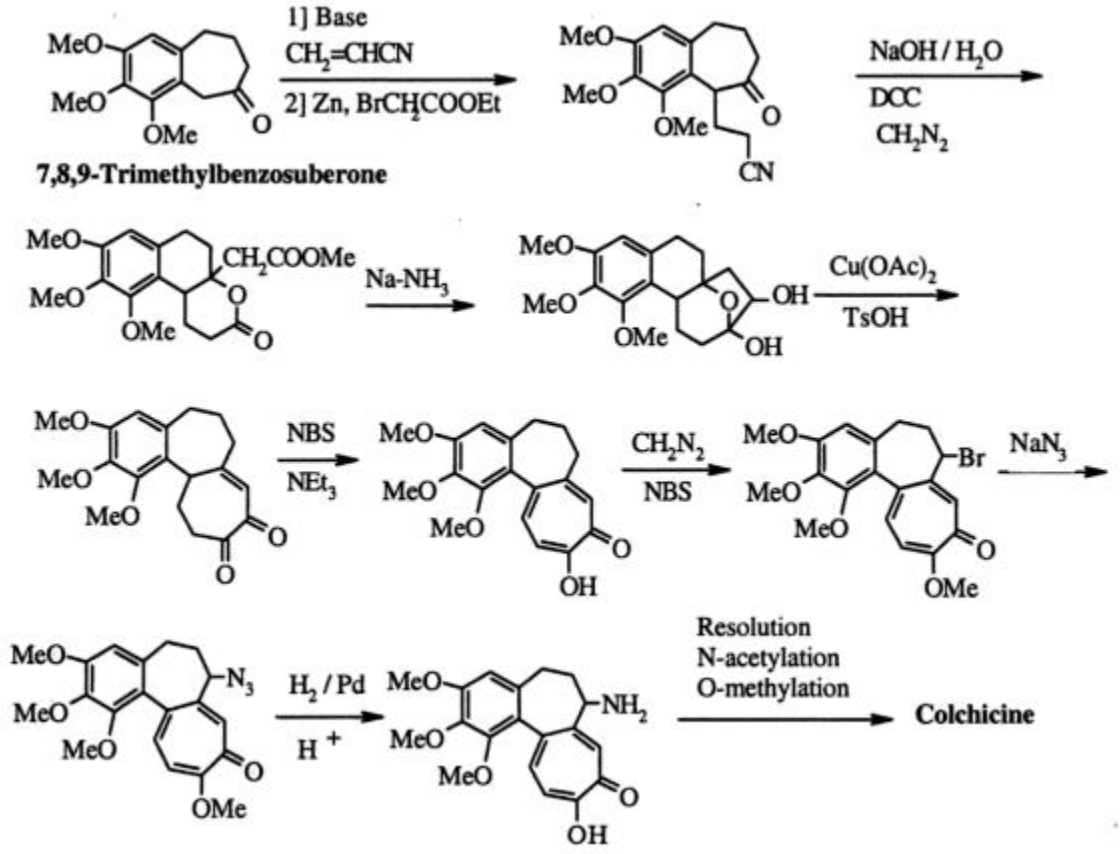
البيانات الطيفية للكولشيسين Spectral Data of Colchicine

أدناه موضح البيانات الطيفية للكولشيسين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء IR والاشعة البنفسجية UV وطيف الرنين النووي المغناطيسي H^1 NMR و كذلك مطياف الكتلة MS [68-70] جدول (12) .

جدول(12):بعض الخصائص لطيفية للكولشيسين

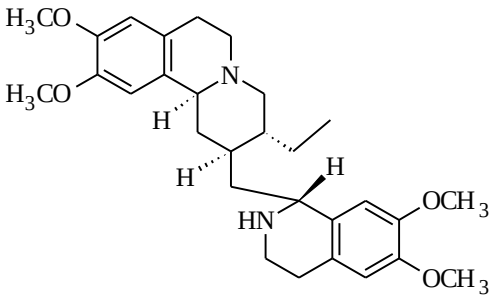
UV : λ_{max} (EtOH)	MS	^{1}H- NMR (360 MHz, $CDCl_3$, δ)	IR :υ_{max} ($CHCl_3$,)
234(log ε 4.46), 246(4.49), 357(4.22) nm	m/z at. 399(M^+) 371 (M^+ -CO), 356 (M^+ -$COCH_3$), 328 (M^+ -CO-$COCH_3$)	7.79 (d,*J* 6.4Hz. 1H, N*H*), 7.59(s, *H*8), 7.34 (d,*J* 10.8 Hz, *H*12), 6.88 (d, *J* 10.8 Hz, *H*11), 6.53 (s,*H*4), 4.69-4.62(dt, *J* 6.4, 12.2Hz, 1H, H7), 4.01, 3.94, 3.90 and 3.65 (each s 3H, probably 10 –O*CH*$_3$, 1-O*CH*$_3$, and 2-O*CH*$_3$)), 1.91-1.80 (m, 1H, probably *H*1)	3285 (NH), 1725 (COMe)

يحضر الكولشيسين حسب المخطط أدناه .



III.5.8- الايميتين Emetine

له الصيغة العامة $C_{29}H_{40}N_2O_4$ ذو درجة انصهار 74°C ودوران نوعي $[\alpha]^D$-50° يستخلص من نبات (*Cephaelis ipecacuanha-Brotero*)(Fam. *Rubiaceae*) , تم عزله لأول مرة من قبل Pelletier and Magendie سنة 1817, وفي عام 1912 وجد أن هذا المركب فعالا ضد amoebic dysentery الزحار الأميبي, والجدول(13) أدناه يوضح بعض الخصائص الفيزيائية للإيميتين[78] .



Emetine

جدول(13): بعض الخصائص الفيزيائية للايميتين

UV :λ_{max}, (EtOH)	IR : $\upsilon_{max,}$ (KBr)	1H-NMR :δ ppm	MS :m/z
235, 285, 360 nm	1514, 1463, 1256 and 1228 cm^{-1}	6.4-7.2 (aromatic H), 3.8 (-OCH_3)	480(M^+), 465, 451, 288, 274, 246,206

الكالويدات

الاندول

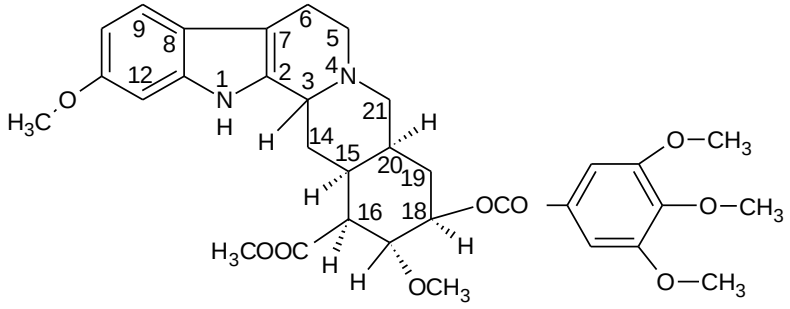
Alkaloids of Indole

III.9-مجموعة الاندول *In*dole Groups

تم استخدام أنواع مختلفة من نباتات (*Rauvolfia Rauwolfia)* في علاج ارتفاع ضغط الدم والاضطرابات النفسية وغيرها , تعتبر نبتة *Rauwolfia Serpentina* غنية بالكالويدات الاندول والتي تنمو في الهند وباكستان وبورما و تايلاند . تضم هذه المجموعة عدة مركبات فعالة بيولوجيا نذكر منها ريزاربين , الاجمالين , ارقوتامين Gramine, Reserpine, Ajmaline , Physostigmine Ergotamine Strychnine, تستخلص من جذور الارقوت *Ergot roots* وجذور الروالفيا وهي عبارة عن الجذور الجافة لنبات *Serpentina Ruawolfia* .

III.9.1- الريزاربين Reserpine

له الصيغة العامة $C_{33}H_{40}O_9N_2$, ذو درجة انصهار 256–257°_C ودوران نوعي $[\alpha]^D$ -118° ($CHCl_3$) يعزل من نبات الروالفيا *Rauwolfia serpentina* على حوالي 20 الكالويد كلها تنتمي إلى عائلة الكالويدات الاندول, يستعمل كخافض للضغط, مطمئن كونه مثبط للجهاز العصبي كما يستعمل لمعالجة الصرع يوضح الجدول (14) [75, 78] بعض الخصائص الفيزيائية.



Reserpine

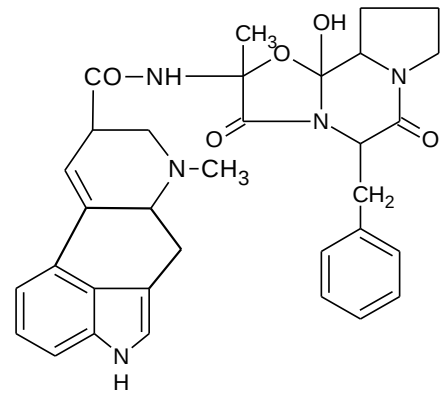
جدول(14): بعض الخصائص الطيفية للريزاربين

UV :λ_{max} (logε), nm	IR (υ_{max}, $CHCI_3$, cm^{-1}	^{1}H-NMR δ, ppm, ($CDCI_3$)
296(9660), 267(15700), 216(55700)	3480(N-H), 2840-3030(CH stretch), 1732 and 1713(C=O)	7.85(s, NH), 6.7-7.3 (indole Ar-H), 7.34 (2H, s, trimethoxybenzene Ar-H), 5.05 (H-18,m), 4.43(H-3, t), 3.92(6H, s, -OCH_3), 3.29(3H, s, -CH-OCH_3), 3.79(3H, s, -C_{16}-OCH_3), 3.46(s, -C_{17}-OMe)

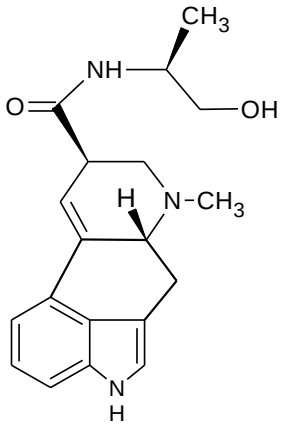
III.2.9- الارقوتامين Ergotamine

له الصيغة العامة $C_{33}H_{35}N_5O_5$, ذو درجة انصهار 212-213°C له دوران نوعي مقداره $[\alpha]^D$ -160 ($CHCl_3$) , يذوب في المذيبات العضوية $CHCl_3$, EtOH, MeOH, Me_2CO , يعتبر احد الاكالويدات المهمة المستخلصة من نبات الارقوت *Ergot* وكذلك *Claviceps Purpurea*, يوضح الجدول (15) بعض الخصائص الطيفية, يستعمل في علاج الصداع النصفي .يعتبر الايرقومترين *Ergometrine* ذو الصيغة العامة $C_{19}H_{23}N_3O_2$ ودرجة انصهار 193-194°C

له دوران نوعي $[\alpha]^D$ +412° (EtOH) من بين الالكالويدات المهمة طبيا , يذوب بشكل جيد في المذيبات MeOH, EtOH, Me_2CO, ولا يذوب في الكلوروفورم والماء , تستعمل أملاحه على المحافظة على ضغط الدم قابض للرحم كما يستعمل لمعالجة النزف بعد الولادة وأثناء الحمل .



Ergotamine

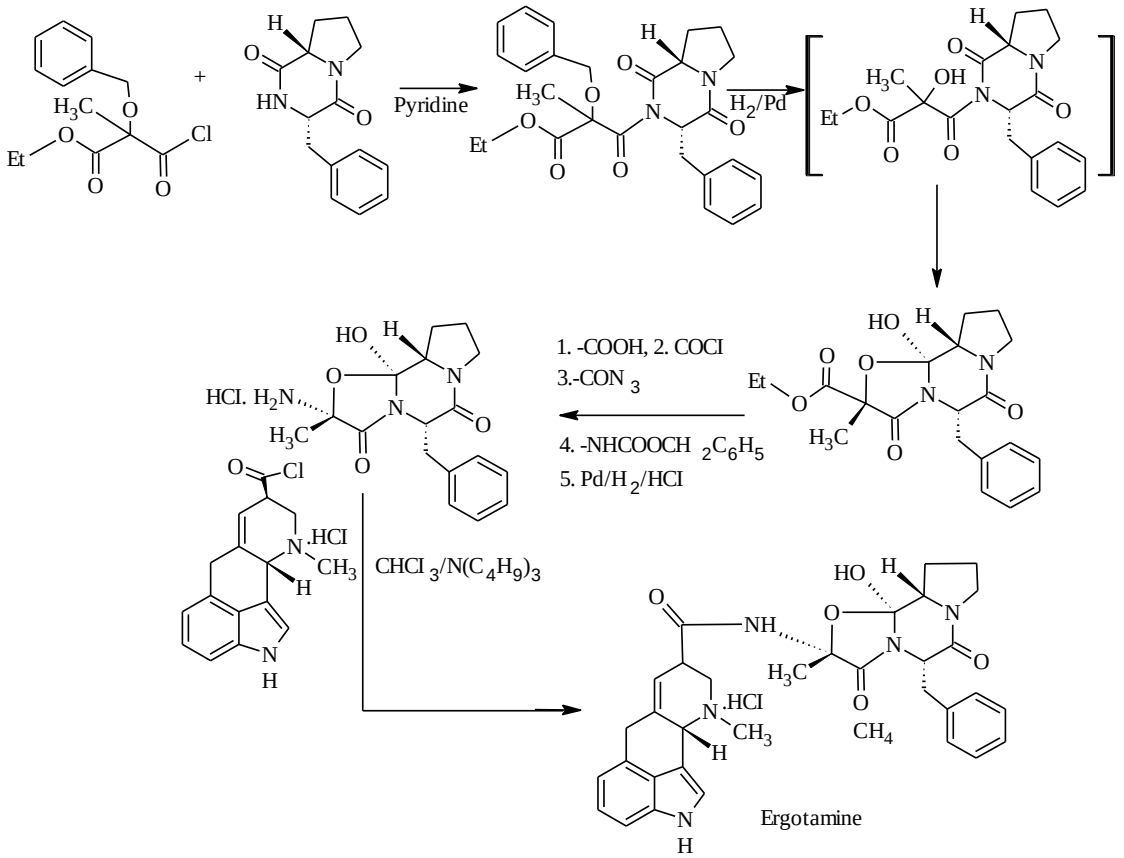


Ergometrine

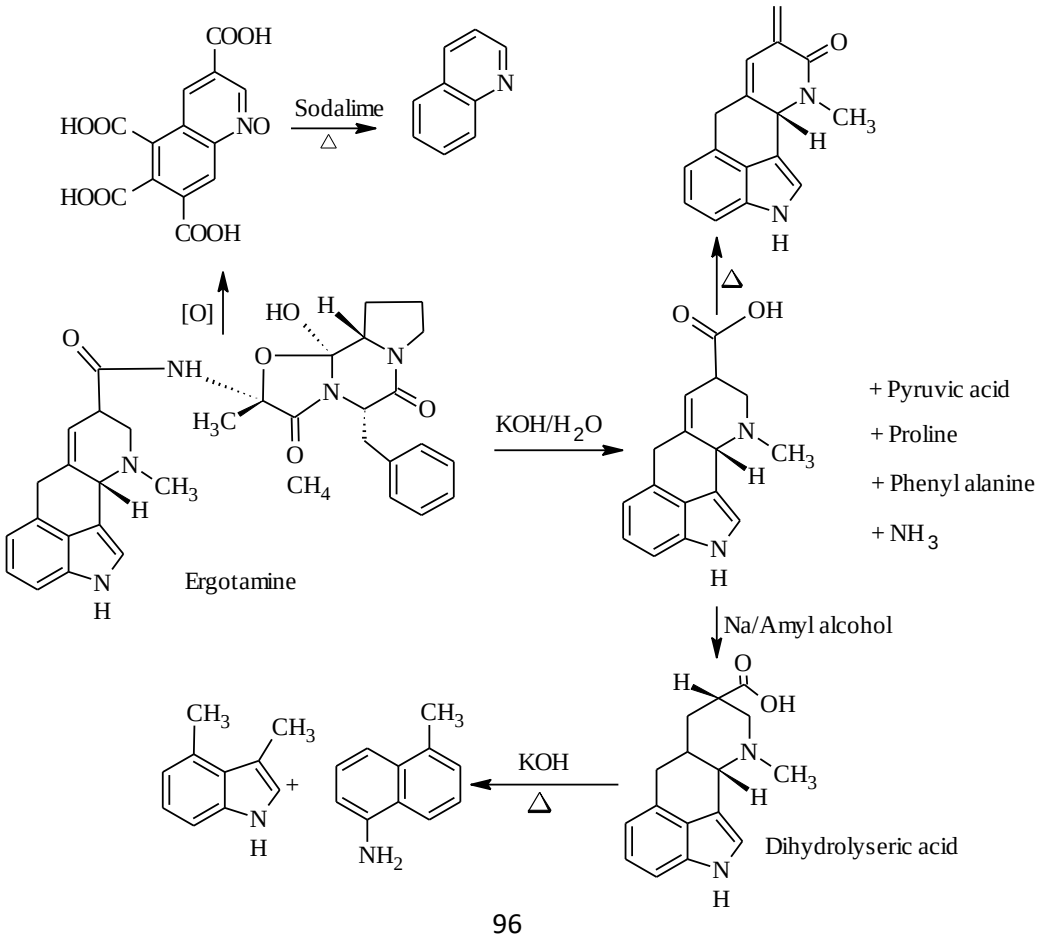
جدول(15): بعض الخصائص الطيفية للأرقوتامين [75, 79].

UV λ_{max} (logε), nm	IR : υ_{max}, (LIF) cm^{-1}
240(4.33), 312(3.99)	3520, 3375, 3230

يحضر الارقوتامين وفق المخطط الكيميائي أدناه:

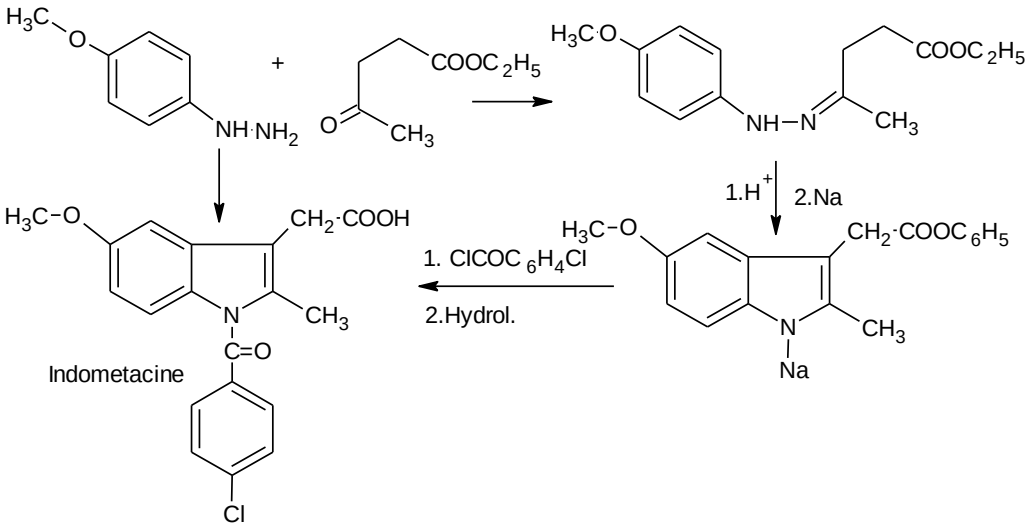


تفاعلات الارقوتامين موضحة في المخطط التالي:



III.3.9- الاندوميتاسين Indometacine

يسمى {1-[(4-chlorophenyl)carbonyl]-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl}acetic acid بلورات عديمة اللون أو مسحوق مصفر ذو رائحة خفيفة ينصهر عند 162°م ينحل في الماء والكحول مضاد للالتهاب ومسكن للألم وخافض للحرارة يستعمل في معالجة الرثية والنقرس. يحضر الاندوميتاسين بطريقة فيشر كما يبين مخطط التحويل الكيميائي ادناه و الجدول (16) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية .

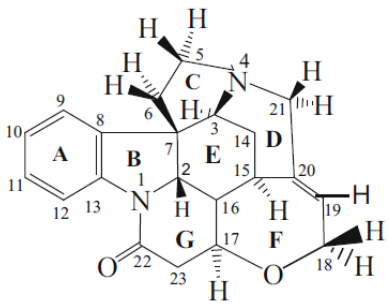


جدول(16): بعض الخصائص الطيفية للأنوميتاسين[79]

UV λ_{max}, (MeOH), nm	IR : υ_{max}, (KBr) , cm^{-1}	^{1}H-NMR :(300 MHz, DMSO d_6), δ(ppm)
316	3400bis 2500, 1715, 1695, 1600, 1450, 1230, 925, 900, 750	2.2(s, 2CH_3), 3.66(s,3 CH_2COOH), 3.76(s, 5-OCH_3), 6.69 bis 6.73(q, 6-H), 6.91bis 6.94(d, 7 H), 7.04bis 7.05(d, 4 H), 7.62bis7.70(m, arom. H 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H)

III.4.9- ستريكنين Strychnine

للسترکنين الصيغة العامة$C_{21}H_{22}N_2O_2$, بلورات عديمة اللون ، ذات درجة انصهار 290°م ودوران نوعي $(CHCl_3)$ $[\alpha]^D$-139 , تم عزله عام 1818 من نبات *Strychnos ignatii* *(Loganiaceae)* وكذلك *Strychnos species and Strychnos-nuxvomica* منبه للجهاز العصبي منشط للجهاز التنفسي فاتح للشهية مساعد في عملية الهضم مقيئ في حالات التسمم, إلا انه **عقار سام جدا** وجرعته العلاجية تحدث آثارا سمية أهمها الاختلاجات لذلك لا يستخدم في الوقت الحاضر كعلاج. تحتوي بذور فول الكالابار *Physostigma seeds* الكالويد فيزوستقمين *Physostigmine* الذي يستعمل في تضييق حدقة العين , ينشط حركة الأمعاء الدودية , ينشط إفراز الغدد اللعابية .



Strychnine

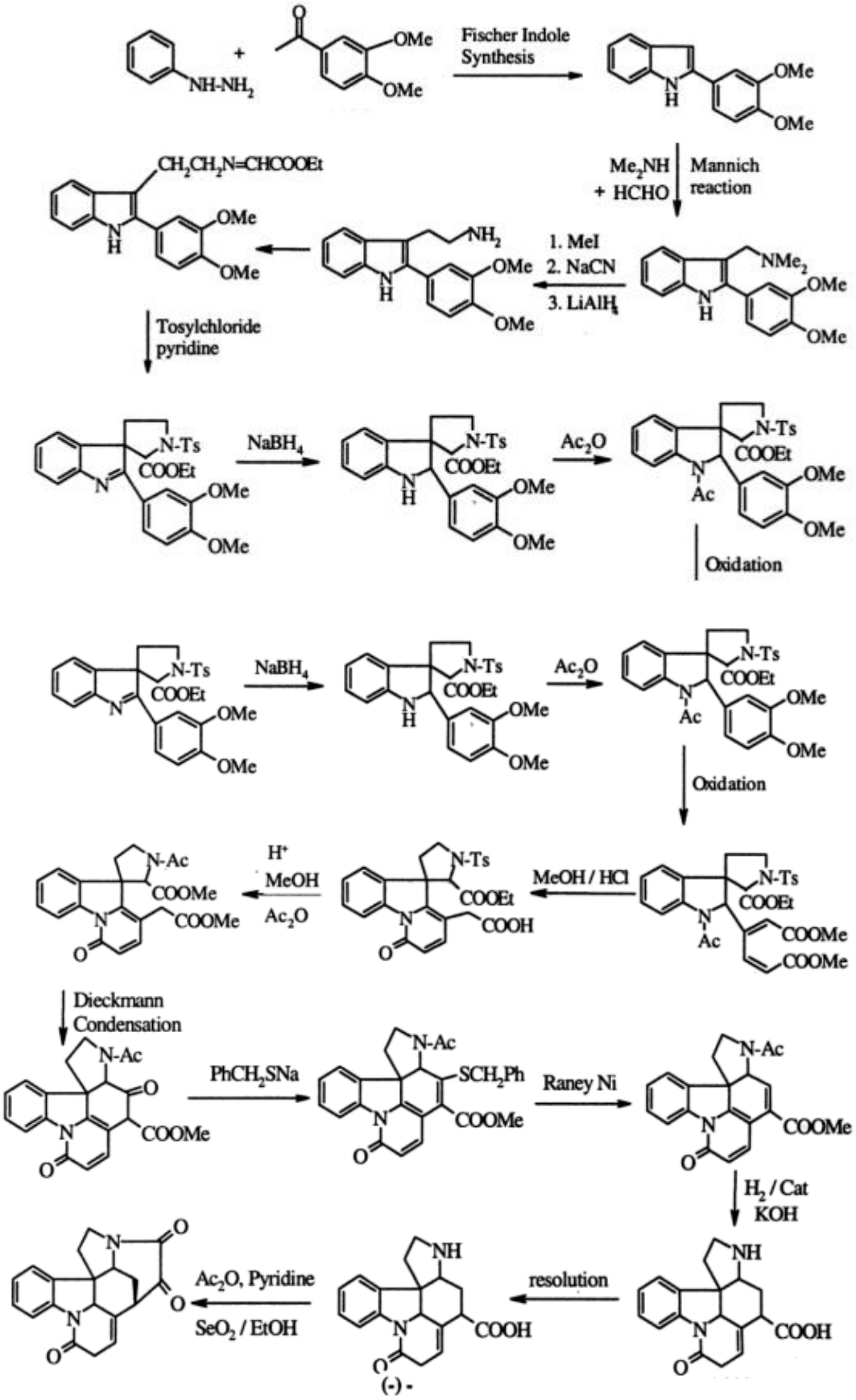
البيانات الطيفية للستريكنين Spectral Data of Strychnine

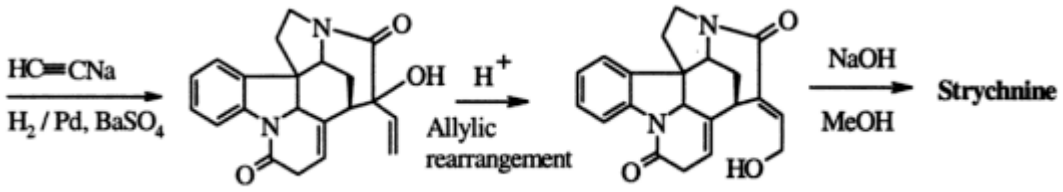
أدناه موضح البيانات الطيفية للستريكنين من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء IR والاشعة البنفسجية UV وطيف الرنين النووي المغناطيسي H^1 NMR وكذلك مطياف الكتلة MS [71-73] جدول(17) .

جدول(17):بعض الخصائص لطيفية للستريكنين

UV:λ_{max} (EtOH)	MS	^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, δ)	IRυ_{max} (KBr, υ_{max})
288, 286, 254, 206 nm	m/z at. 335(20), 334(M+,91), 183(7), 167(18)161(20), 149(17), -	8.10 (d,*J* 8Hz. 1H,), 7.27(m, *H*1), 7.16 (d,*J* 6 Hz, *H*1), 7.09 (t, *J* 7 Hz, *H*1), 5.89 (t *J* 7Hz, *H*1), 4.28(m, 1*H*), 4.12(dd, *J* 7.14Hz, 1*H*), 4.06(dd ,*J* 6.14Hz, 1*H*), 3.94(s, 1*H*), 3.86(d,*J* 11Hz, 1*H*), 3.70(d *J* 15, Hz, 1H,), 3.15 (m 3H), 2.87(dd, *J* 10.18Hz, *H*), 2.72(d, *J* 15Hz, 1*H*), …	2492, 2895, 2886, 2813, …

طريقة تحضير للستريكنين



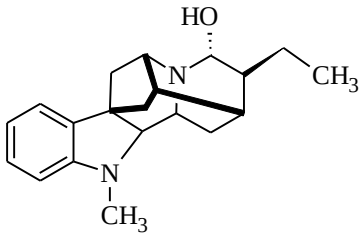


III.5.9- الأجمالين Ajmaline

له الصيغة العامة $C_{20}H_{26}N_2O_2$ ودوران نوعي $[\alpha]_D^{18}$ +131 ($CHCl_3$) , الكالويد طبيعي يستخلص من جذور الروالفيا *Rauwolfia serpentina* , مادة صلبة تنصهر عند 158-160°C , له بعض الخصائص الفيزيائية موضحة في الجدول (18) [75,78] , يذوب في الإيثانول , ايثيل اسيتات الكلوروفورم له دوران نوعي , يستعمل الأجمالين في معالجة اضطرابات القلب الصيغة المفصلة موضحة أدناه .

جدول(18): بعض الخصائص الطيفية للأجمالين

UV : λ_{max} , nm	IR ($CHCl_3$), cm^{-1}	MS m/z
248(3.96), 291(3.50)	3620, 2960, 1612, 1468, 1358, 1068, 985	326(M^+, 42), 311(11), 298(4), 297(7)….



Ajmaline

الكالويدات

البيورين

Alkaloids of Purines

III.10-مجموعة الكالويدات البيورين Purine Alkaloids

يعتبر البيورين هو الحلقة الأساسية في تركيب الالكالويد , يحتوي على حلقتين غير متجانستين متكاثفتين مع بعضهما البعض,أحدهما الايميدازول والأخرى البيريميدين .تشمل الكالويد الكافيين و ثيوفيلين و كذالك الثيوبرومين المصادر الرئيسية لهذه المركبات هي مواد المشروبات مثل الشاي والقهوة والكاكاو والكولا، منشطة , قابلة للذوبان في الماء , قواعد ضعيفة.

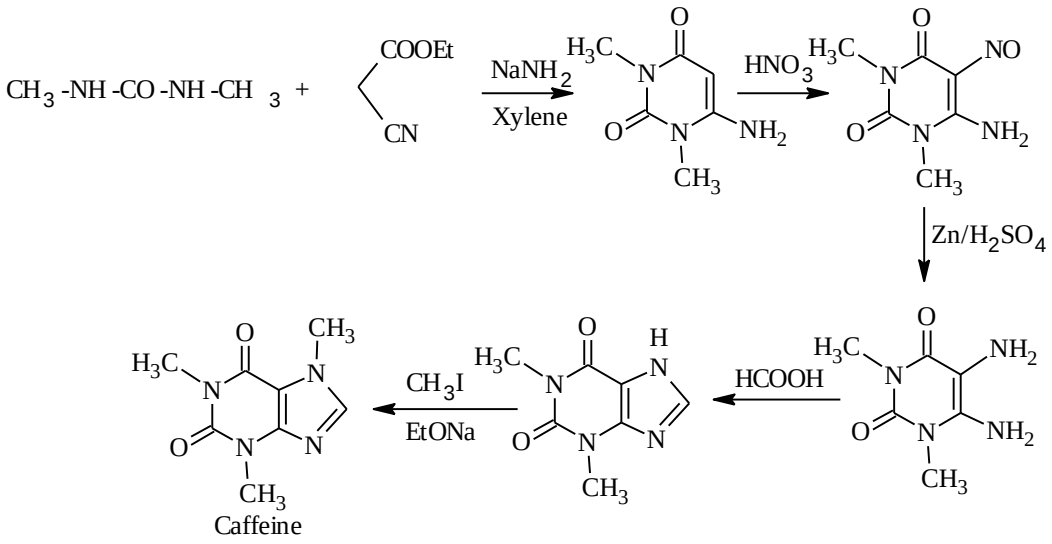
III.10.1- الكافيين Caféine

هو مادة طبيعية ذات طعم مر، يمكن استخلاصها طبيعياً من ستين نوعًا مختلفًا من النباتات مثل أوراق الشاي، عروق الكاكاو، حبوب البن وجوز الكولا,مادة صلبة درجة انصهارها 235-237°م مفيد للمخ ، حيث يبطئ من تدهور الخلايا ويحافظ على حدة العقل , يحمي خلايا المخ من تراكم البروتين المدمر على مدار السنين , يظهر الجدول(19) القيم الطيفية للكافيين و يحضر وفق المخطط الكيميائي أدناه .

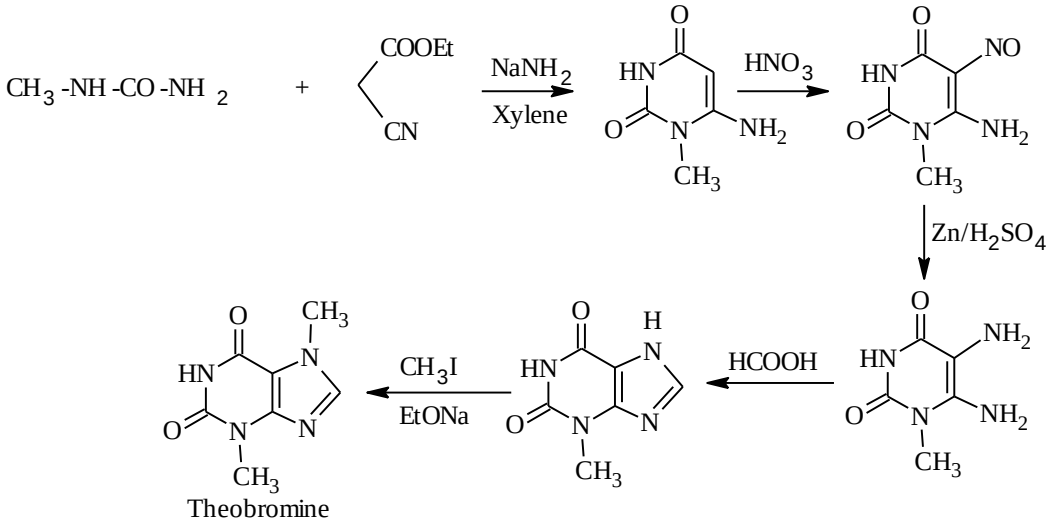
جدول(19):بعض الخصائص لطيفية للكافيين

UV :λ_{max} (EtOH)	MS	^{1}H NMR ($CDCI_3$, δ, ppm)	IR : υ_{max} CM^{-1}
278nm (log ε 4.03)	m/z 194 (M^+ 100% , base peak), 165(M+ - CO),109(C5H7N3, 66%), 82(37%), 67(54%), and 55(80%)	3.53(N_1– CH_3), 3.33(N_3CH_3), 3.98(N_7CH_3), 7.54(*H*8)	(KBr, ν_{max}) 3034, 2950, 1700(CO) 1660(CN), 1604, 1548, 1440(aromatic) 470(C-H)

مخطط تحضير الكافيين



مخطط تحضير ثيوبرومين



III.11- الالكالويدات الستيرويدية Steroidal Alkaloids

هي عبارة المركبات الستيرويدية التي تحتوي في هيكلها البنيوي ذرة أزوت أو أكثر أو تسمى ازاستيرويدات وهي موجودة بوفرة في العائلة الباذنجانية وعلى الأخص في عائلة سولانيم *Solinum* ومنها السولانيدين Solanidine وكذلك فيراترامين Veratramine .

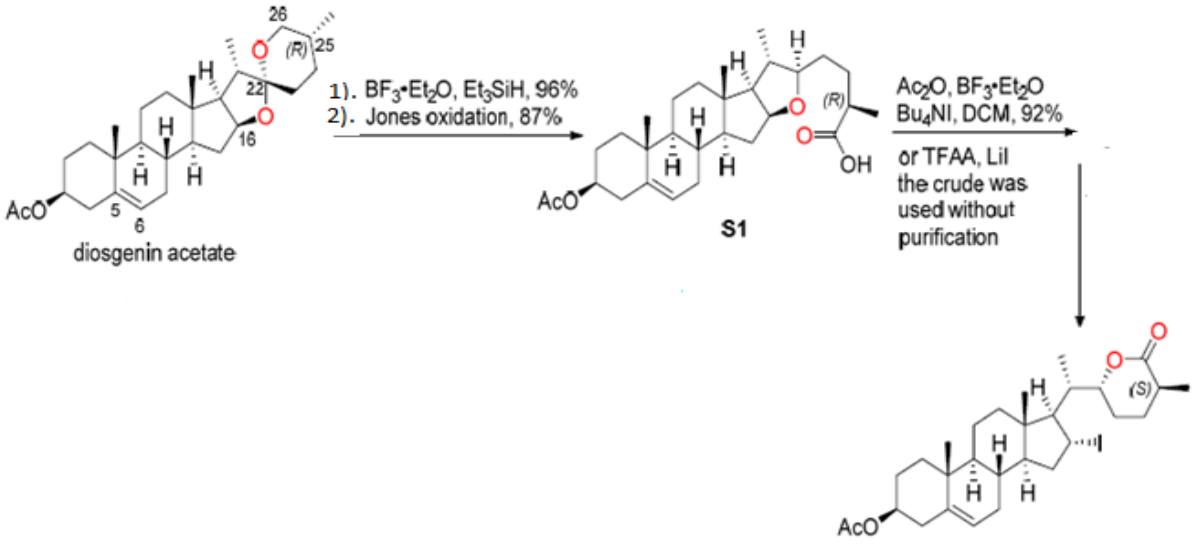
III.11.1 – السولانيدين Solanidine

ينتمي السولانيدين إلى الالكالويدات الستيرويدية السامة التي توجد في نباتات عائلة Solanaceae ، مثل البطاطس و Solanum americanum , هناك ثمانية خطوات لتكوين السولانيدين Solanidine انطلاقا من ديوسجينين أسيتات Diosgenin acetate [74] موضحة أدناه و الجدول (20) يوضح بعض الخصائص الفيزيائية .

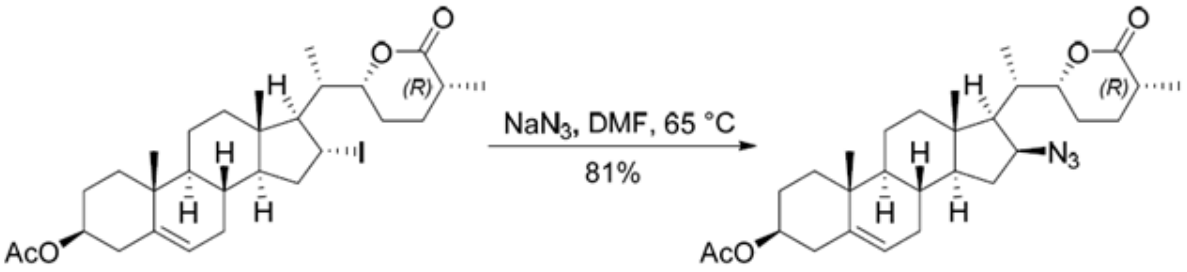
1–إختزال ديوسجينين أسيتات Reduction of diosgenin acetate

2– أكسدة جونسون Jones oxidation

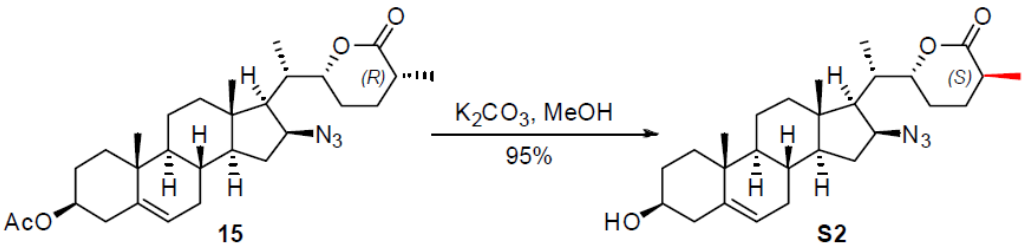
3– عملية الحلقنة لحامض فورستان: Ring-switching process of furostan-26-acid



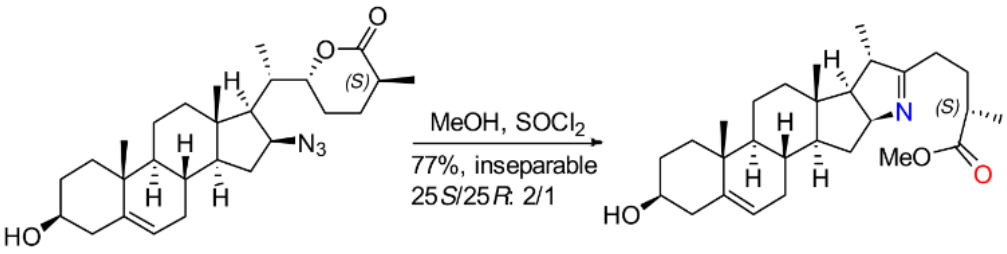
4- عملية الاستبدال وتكوين الازيد Azide substitution



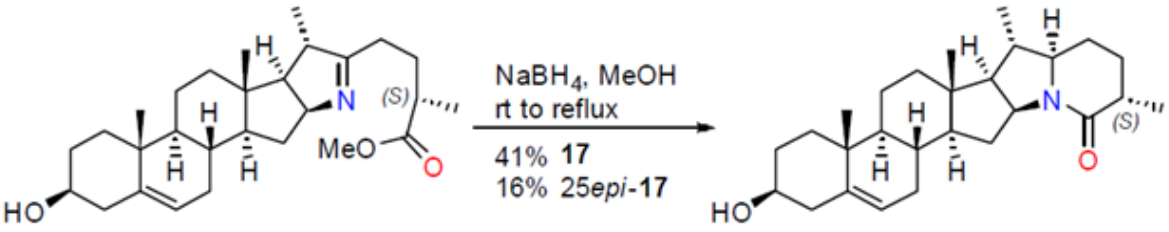
5-العملية الاييميرية لذرة الكربون 25- Epimerization of C25



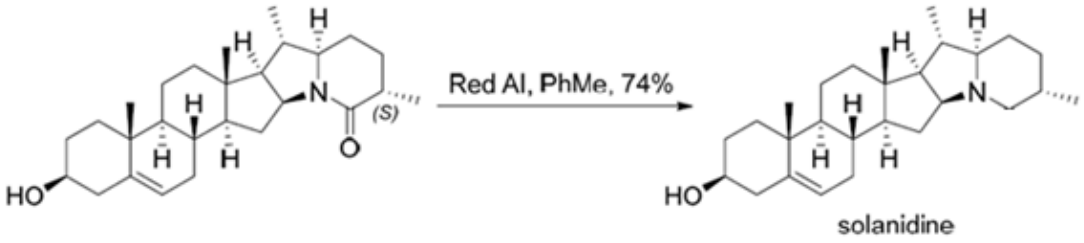
6-تفاعل شميدت وتكوين الايمين Schmidt reaction to form imine



7- اختزال الايمين وتكوين الاميد Imine reduction and amide formation



8-اختزال الاميد وتكوين السولانيدين Reduction of amide to give solanidine



جدول (20) : بعض الخصائص الفيزيائية للسولانيدين

R_f	MS	H-NMR δ ppm	IRν cm^{-1}	Mp °C
0.30 (silica gel, EA : MeOH 8 :1)	(m/z) 398.1 [$M^{+\cdot}$]	(400 MHz, $CDCI_3$) 5.35 (d, *J* 4.7Hz, 1*H*), 3.57-3.46 (m, 1*H*), 2.85 (d, *J* 7.8 Hz, 1*H*), 2.67-2.57 (m, 1*H*), 1.02(s, 3*H*), 0.92 (d, *J* 6.5 Hz, 1*H*), .083(d, *J* 6.6 Hz, 6H),	(film) 3424, 2927,1457, 1096, 803,474	217-219.3

الملخص

يهدف هذا البحث إلى دراسة المفاهيم الأولية الهامة عن الالكالويدات ، حيث اشتملت هذه المذكرة على ثلاثة فصول ففي أولها التحدث عن بعض النباتات الطبيعية التي تحتوي على الألكالويدات كالشاي ، والبن العربي ، والرمان والفلفل الأسود ، الإيفيدرا ، والكاكاو وغيرها , يليه الفصل الثاني وفيه , تعريف الالكالويدات ، استخلاصها , تسميتها , الكشف عنها ، مصدرها ,تصنيفها , ثم عملية فصلها وتنقيتها , أما الجزء الأخير فهو يتحدث عن بعض أنواع الالكالويدات تعريفها وخصائصها الفيزيائية والكيميائية وطرق تحضيرها و خصائصه الفرماكولوجية مثل النيكوتين , البيبيرين , الكونين , الكينين , البابافيرين وغيرها كثير .

Résumé

Cette recherche vise á étudier les concepts initiaux importants des alcaloïde , car cette notecomprenait trois chapitres, dont le premier est un exposé sur certaines plantes qui contiennent des alcaloïdes comme le thé , le café arabica ,la grande, le poivre noire, l'éphédra , le cacao et autres . suivi du deuxième chapitre dans lequel la définition des alcaloïdes est extraite, les nommer ,les détecter, leur source , puis le processus de leur séparation st de leur purification . la dernière partie parle de certains types d'alcaloïdes ,leurs définition ,leurs propriétiés physiques et chimiques , les méthodes de préparation et leurs propriétés pharmacologiques telles que la nicotine , la pipérine , la quinine ,
La papavérine et bien d'autres.

Reference

1.R linda, *Introductory botany plants, People, and environment*, **2008**

2.M M H. Mahdi, *Journal Of historical studies and archaeology 67*, **2008**.

3.N. A .Alhasani, *Journal of human sciences,1(14)*, **2013**.

4. أ.م .مجاهد، م .عبد العزيز، أ. الباز يونس، ع. أمين، *النبات العام*، **2004**.

5. ع .ح. عيسى الموسوي،*علم تصنيف النبات*،**1987**.

6. المركز العربي للدراسات المناطق الجافة والأراضي القاحلة أكساد، *أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي*، **2012**.

7.Hans-G-Boit, *ergebnisse der alkaloid-chemie* Bis, 1960. Akademie-verlag, berlin **,1961**.

8. H.Karl. *Overton. Isolation. Purification, and preliminary observations in elucidator of structures by physical and chemical methods*, Ed. R.W. bentley, Interscience publishers. New York. **1963**, vol. XL, part-I.

9. ت. بن سعود بن محمد آل سعود، العلوم والتقنية السنة (29) العدد (115)، *النباتات السامة* ،**2015.**

10.Sh. Funayama, Geoffey A. Cordell, *Alkaloids A treasury of poisons and medicines*, **2015.**

11. A. Crozier, M.N, clifford.and H.Ashirara, *plant secondary Metabolites occurrence, structure and role in the human diet*, **2006**.

12. ح. بن محمد أحمد الحازمي، *المنتجات الطبيعية*، **1422 هجري**.

13.ر.حوامدي،و.جديد، مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي *دراسة كمية ونوعية للقلويدات المستخلصة من نبات الحرمل* ،*جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي*،**2019/2018**.

14. S. Islam, J. A.banday, *chemistry of biologically potent natural products and synthetic compounds*, **2021**.

15.أ.جابر بن سالم موسى القحطاني، *موسوعة جابر لطب الأعشاب الجزء الرابع*، **1430هجري/2009**.

16. D. sicker, k. P. zeller, H.U. siehl, *natural products Isolation, Structure ,Elucidation , History*, **2018**.

17.J. George, *history and importance of cinchona bark as an anti-material febrifuge*, **1948.**

18. K.C. Nicolaou, *chimistry of plant natural products stereochemistry, conformation, synthesis, biology, and medicine*, **2015**.

19.أ.جابر بن سالم موسى القحطاني، *موسوعة جابر لطب الأعشاب الجزء الثاني*، **1429 هجري/2008.**

20. أ. جابر بن سالم موسى القحطاني، *موسوعة جابر لطب الأعشاب الجزء الثالث*، **1429 هجري/2008**.

21.أ.جابر بن سالم موسى القحطاني، *موسوعة جابر لطب الأعشاب الجزء الأول*، **1429 هجري/2008**.

22. م أحمد عبد الرحمن الشنواني ،*النباتات المستخدمة في الشعبي السعودي*، **1417 هجري**.

23. أمال بن بوط ، *مطبوعة دروس الجزيئات الحيوية الفعالة عند حقيقيات النواة ، كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعية والحياة، جامعة العربي بن أمهدي* ، **2018/2017**.

24. XU.Rensheng, Y. Ye, w. Zhao, *Introduction to natural products chemistry***, 2010**.

25. غ. مجاوي ، ح.الحسين الجسيمي، ر.محمد جميل قاسم ،*علم عقاقير والنباتات الطبية* ،**1999**.

26. S.K Talapata, *chemistry of plant natural products stereo chimistry, conformationsn, synthesis, biology and medicine*, **2015**.

27. V. Prelog and O. Hafliger, Uber China-Alkaloids. 9 Mitteilung. Uber den Einfluss den Konfiguration auf die Basiszitat and Uber die Relative Konfigurationan den Kohlenstoffatomen 8 and 9.***Helv.Chim.Acta,*****1950**.33,202162029.

28. A. Ladenburg and C. Oelschagel, Uber das Pseudo-Ephedrin,. ***Chem. Ber.*****1889**. 22, 182361827.

29. A. Catterjee, S. K. Srimany and B. Choudhury. On the Hydramine Fission, ***J. Chem. Soc.,*** **1961**, 4576-4579.

30. T.Ponpandin and S. Muthusubramanian, A New Method of Synthesizing (±)6Thalictrodine and (±)-Hygrine. ***Tetrahedron Lett***., **2011**. 52, 15200-1522.

31. E.Anet, G. K. Hughes and E. Ritchie, Syntheses of Hygrine and Cuscohygrine, ***Nature,*** **1949**. 163. 289.

32. F. Sorm, ***Coll. Czech. Chem. Comm***., **1947**, 12, 45.
33. H. Rapoport and E. Jorgensen, the synthesis of Cuscohygrine, ***J. Org. Chem*., 1949**, 14, 664-669.
34. J.S. Fitzgerald, (+)-Hygroline, The Major Alkaloid of *Carallia brachiata* (Rhizophoraceae), ***Aust. J. Chem.,*1965**, 18, 589-590.
35. T. Shono, T. Matsumura, K.Tsubata and K. Uchida, Synthesis of Opti- cally Active Piperidine and Pyrrolidine Alkaloids from L-Lysine, L-Ornithine, or L-Proline Using Anodie Oxidation as Key Steps,.***J. Org. Chem..*1986**, 51, 2590-2592.
36. G .Hans Boit, ***Ergebnisse der AlkaloidChemie bis*1960**, Academic-Verlag, Berlin **1961**. Pp.132-33, 145.
37. F. Margaret Roberts and T.Richard Brown, A New Alkaloid from South African Conium Species, ***Phytochemistry*. 1981**, 20. 447-449.
38. K.Maruokka. T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, Organoaluminium-Proted Beckmann Rearrangement of Oxime Sulfonates. ***J Am. Chem. Soc.,* 1983**, 105, 2831-2843. Pertinent pp. 2833, 2840.
39. E, Wenkert, J. S. Bindra, C. J Chang, D.W. Cochran, and F.M. Schell, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substance, A***cc. Chem. Res.,*1974**,7,46-51.
40. G. Stork. R. M. Jacobson and R. Levitz. Substitution at the α-position of Amines. Alpha Cyanoamines at Latent Alpha Aminocarbanion, ***Tetraherdom Lett,*1979**, 771-774.
41. K. W. Bentley, ***The Alkaloids***, in The Chemistry of Natural Products, Vol I, (ed. K. W. Bentley). Interscience Publishers, Inc New York, London, 1957, pp. 44-51.
42. M. Hesse, ***Alkaloids: Nature's Curse or Blessings***, Wiley-VCH**. 2002** (see Index).
43. P. Karrer and Rose Widmer, Die konfiguration des Nicotins. Optisch active Hygrinsaure. ***Helv. Chim. Acta***, **1925**, 8, 364-368.
44. C. Welter. R. M. Moreno. S. Streiff and G. Helmchen. Enantioselective Synthesis of (+)-R- and (-)-S-Nicotine based on Ir-Catalysed Allylic Amination. ***Org. Biomol. Chem.,* 2005**, 3,3266-3268.
45. G. Bashiardes. S. Picard and J.Pornet, Synthesis of Nicotine and Diverse Analogues Using Intermolecular [3+2] Cycloaddition. ***Synlett.,*2009**, 2497-2499.
46. H. Budzikiewicz, C. Djerassi and D. H. Williams, ***Interprelation of Mass Spectra of Organic Compounds,*** Holden-Day Inc., San Francisco, **1964**. P.105.
47. Q. N. Porter and J. Baldas, ***Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds***, Wiley-Interscience, New York, **1971**, p.396.
48. P. Hanisch, A. J. Jones, F.Alan Casey, , Carbon-13 magnetic Resonance: Evidence for Non-Chair Conformations of Tropane Derivatives, ***J. Chem. Soc., Perkin Trans*** II, **1977**. 1202-1208.
49. M.Ansarin and J. G. Woolley, The Biosynthesis of Tropic Acid. Part6. Enantioselective Intact Incorporation of (R)-(+)-3-Phenyllactic Acid into Tropic Acid Ester Alkaloids of *Datura*,***J. Chem. Soc., Perkin Trans,*1995**. 487-490.
50. A. R. Battersby and H. T. Openshaw, ***The Alkaloids***, (Ed. R. H. F. Manske and H. L. Holmes), Academic Press: New York, 1**953**. Vol III, p. 201-246
51. L. Maat and H. C. Beyerman, The Imidazole Alkaloids. In The ***Alkaloids***, Academic Press. New York, Ed. A. Brossl, **1983**. 22. P. 282-333.
52. J. I. DeGraw. An Improved Synthesis of Pilocarpine. ***Tetrahedron,*1972**, 28,967-972.
53. D. A. Horne. B.Fugmann, K.chi Yakushijin and G. Buchi, A Syntheisis of Pilocarpine, ***J. Org. Chem.,*1993**.58.62-64.
54. S.Reinaldo Compagnone and Henry Rapoport, ChirospecificSyntesis of (+)-Pilocarpine, ***J. Org. Chem.,*1986**,51,1713-1719: and pertinent references cited.
55. R. K. Hill and S. Barcza. Stereochemistry of the *Jaborandi* Alkaloids, ***Teetrahedron.*1966**. 22,2889-2893.
56. Ph. Ball, What a tonic, ***Chem. Brit***., **2001**. October issue, 26-29.
57. B.Richard Turner and R. B. Woodward, The Chemistry of *Cinchona* Alkaloids in The ***Alkaloids***, Vol III, Ed. R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Academic Press, New York, **1953**, Chapter 16. Pp. 1-63.

58. P. Rabe. ***Ber***..**1908**, 41.62.
59. R. B. Woodward and W. E. Doering. The Total Synthesis of Quinine.***J. Am. Chem. Soc.,*****1944**.66,849.
60. R. B. Woodward and W. E. Doering. The Total Synthesis of Quinine.***J. Am. Chem. Soc.,*****194**5, 67,860-874.
61. R. B. Woodward and W. E. Doering. The Total Synthesis of Quinine.***J. Am. Chem. Soc.,*****1945**, 67,1425-1429.
62. P. Rabe. ***Annalen***. **1909**. 365,366.
63. L, Pasteur, ***Compt, rend***., **1853**, 37, 110.
64. L. Pasteur, ***Annalen***, **1853**, 88.209.
65. D. Ginsburg, ***The Opium Alkaloids***, Interscience Publishers, New York**, 1962**. Pp. 97-108.
66. H.A. Richard. J. Robert , Assignment of ^{1}H and ^{13}C NMR Resonances of Some Isoquinoline Alkaloids, ***Phytochemistry***, **1989**. 28. 2833-2839.
67. I. L. Finer, Organic Chemistry, Vol 2:***Sterochemistry and the Chemistry of Natural Products.*** ELBS/Longman. 5th Edition. **1975**. P747.
68. J. Chol Lee and . Cha. Total Synthesis of (-)-Colchicine by an Oxyallyl [4+3] Cycloaddition ***Tetrahedron*****2000**, 56. 10175-10184.
69. U.Berg and H. Bladh. The Absolute Configuration of Colchicine by Correct Application of CIP Rules. ***Helv. Chim. Acta***. **1999**, 82, 323-325.
70. K-H. Lee and Brossi, The Absolute Configuration of Optically Active Colchicinoids and Allocolchicinoids: A Correction. ***Helv. Chim. Acta***. **1999**. 82. 1223-1224.

.71.E.Martin Kuehne and F. Xu. Total Synthesis of Strychnan and Aspidosperman Alkaloids. 3. The Total Synthesis of (±)-*Strychnine*. ***J. Org. Chem***., **1993**. 58, 7490-7497.

72. H.Viresh Rawal, General Strategy for the Stereocontrolled Synthesis of *Strychnos* Alkaloids: A Concise Synthesis of (±)-Dehydrotu-bifoline,***J.Am.Chem.Soc***.**1993**. 115. 3030-3031.
73. E.Wenkert. H. T. Andrew Cheung, Hugo E. Gottlieb, Michael C. Koch. Alain Rabaron. And Michael M. Plat, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. 56. *Strychos* Alkaloids. ***J. Org. Chem***., **1978**. 43. 1099-1105.
74. Z.D.Zhang, Y.Shi, and all. Synthesis of Demissidine and Solanidine, ***Organic Letters*** Vol.18, Isue12, **2016**, Pages 3038-3040
75. Sh.S.Azimova, *Natural Compounds Alkaloids, Plant Sources, Structure and Properties,* **2013**
76. A.Burrows, J.Holman, *Chemistry 3, Introducing inorganic, Organic, and physical chemistry,* **2021**
77. U.Holzgrade, I.Wawer, B.Diehl, *NMR Spectroscopy in drug development and analysis,* **1999**
78. S.V.Bhat, B.A.Nagasampagi, M.Sivakumar, *Chemistry of Natural Products* **,2006**
79. F.V.Bruchhausen, G.Dannhardt, A.Ebel, *Hagers Handbuch der Pharmazeutschen Praxis* Band II 8Stoffe E-O, **1993**
80. Ash.Kar, *Medicinal Chemistry*, Fourth Edition, **2007**