المحور الرابع

القلويدات (Les Alcaloides)

IV. القلويدات (Les Alcaloides) :

1.IV. تعريف :

هي مركبات حلقية غير متجانسة تحتوي على ذرة او عدة ذرات آزوت وهي متواجدة في النباتات ، و كلمة قلويدات (Alcaloide) اصلها كلمة (Alcali) يعني قلوي ، لأنها عبارة عن قواعد عضوية نجدها في النبات مرتبطة مع الاحماض بصورة أملاح ،فيتحد المركب القلوي مع الحمض مثل احماض: (acétique ; oxalique ; citrique ; lactique) مشكلا ملح .

- يشتق اسم القلويد غالبا من اسم النبات و تحتوي في معظم الأحيان على النهاية " ine " مثل : cocaine من ورق coca و مثل quinine من لحاء quinquina .

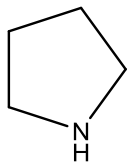
- بالرغم من بنيتها التي تكون معقدة في اغلب الأحيان , الا انه يتم العثور عليها بسهولة و تلعب دور مهم نظرا لفعاليتها الفيزيولوجية و السمية و العلاجية .

2.IV. التصنيف :

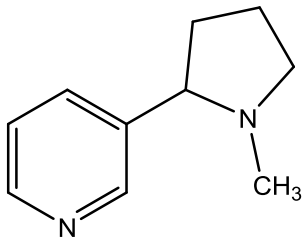
-هناك عدة الاف من المركبات القلويدية في الطبيعة و من الصعب تصنيفها ، و لكن يمكن إيجاد مجموعات تعتمد بشكل أساسي على الحلقات الغير متجانسة ، و من القلويدات الأكثر أهمية هي التي تنتمي لعائلة الاندول Indole و من اهم العائلات القلويدية نجد :

1.2.IV عائلة Pyrolidine :

و من بين المركبات المعروفة لهذه العائلة النيكوتين Nicotine من (ورق التبغ) ، و هي تتميز باحتوائها على حلقة pyrrolidine.



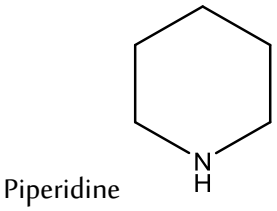
Pyrrolidine



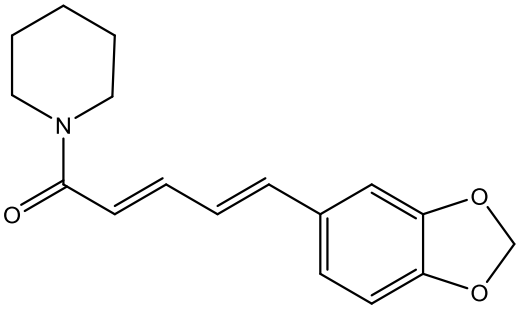
Nicotine

2.2.IV عائلة Piperidine :

و هي عائلة تحتوي بشكل أساسي على piperidine , و كمثال على ذلك piperine من نبات (الفلفل الأبيض) .



Piperidine

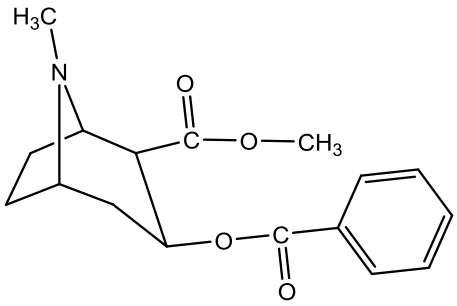


Piperine

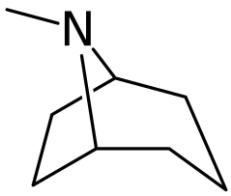
3.2.IV عائلة Tropane :

هو مركب عضوي قلويدي ثنائي الحلقة يحوي النيتروجين، وهي التي تكون العديد من الأدوية والسموم ، أساس التركيب الكيميائي لها أي تحتوي بشكل أساسي على Tropane وهي حلقة piperidine ترتبط في الموضع C1 و c 5 بجسر إيثيل ، ويمكن أن نقول أيضا حلقة pyrolidine ترتبط في الموضع C1 و C 4 بجسر بروبيل .

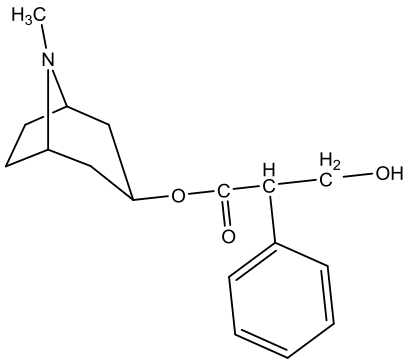
ومن أمثلة ذلك : الكوكايين Cocaine من (ورق الكوكا coca) و Atropine من نبات(atropan belladonna) وهي تتميز بإحتوائها على هيكل Tropane .



Cocaine



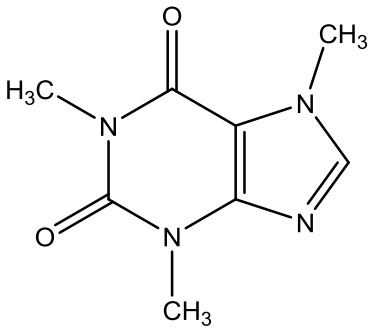
Tropane



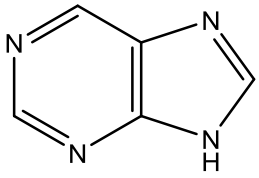
Atropine

4.2.IV عائلة Purine :

و هي تحتوي بشكل أساسي على مركب purine و نذكر منها : الكافيين coféine من (حبوب القهوة و أوراق الشاي) و هي من المنبهات المعروفة .



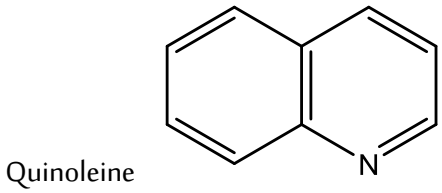
Coféine



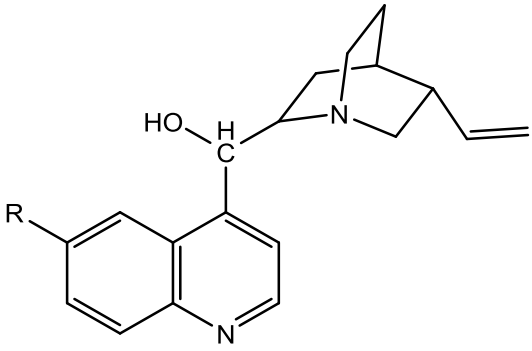
Purine

5.2.IV Quinoleine :

-يتكون بشكل أساسي من مركب عضوي حلقي غير متجانس وهو quinoleine , و من امثلة ذلك : quinine (مضاد قوي ضد الملاريا) , و cinchonine (من لحاء نبات quinquina) .



Quinoleine



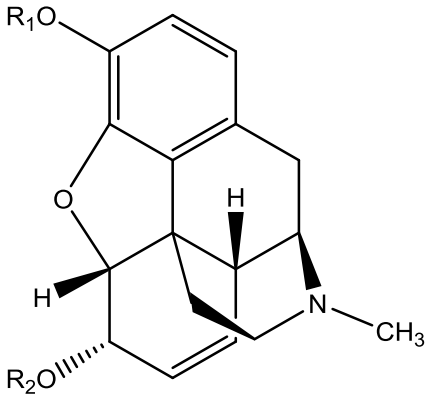
$R = OCH_3$: Quinine / R = H : Cinchonine

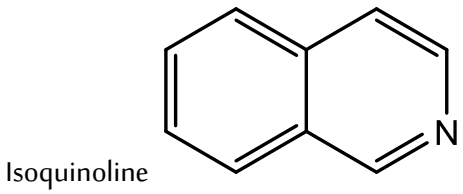
6.2.IV Isoquinoleine :

يتكون بشكل أساسي من مركب حلقي غير متجانس و هو isoquinoleine و من امثلة ذلك : mophine ; heroine ; codeine و هذه المركبات تتواجد في مادة الافيون opium , و هو عصير نتحصل عليه من كبسولات الخضراء لنبات الخشخاش (pavot) ثم نقوم بتجفيفه .

المورفين هو القلويد الأكثر تواجدا (10% من الافيون) و يستعمل كدواء مخدر و مساعد على النوم (Narcotique) ; لكن الهروين المشتق من المورفين الذي يحوي (R_1 وR_2) ثنائي الاستيل له فعالية اقوى من المورفين و هو مخدر جد قوي و معروف.

و هذه القلويدات تسبب الإدمان ، على عكس المورفين الذي هو أقل تخديرا ، و لا يسبب الإدمان و هو يستعمل كمسكن للآلام و مضاد للسعال .





Isoquinoline

$R_1 = R_2 = H$: Morphine / $R_1 = R_2 = COCH_3$: Heroine

$R_1 = CH_3$ / $R_2 = H$: Codeine

كوديين Codeine : مستحضر أفيوني يستخدم كمسكن للآلام ودواء للكحة ومضاد للسعال ، يتواجد في الأفيون بنسبة 3% ، يعتبر الكوديين المركب الأساسي للأفيونات الضعيفة والمتوسطة مثل (ترامادول) .

7.2.IV عائلة الاندول Indole :

تتكون بشكل أساسي من مركب Indole و يتواجد هذا النوع من القلويدات بشكل كبير و وافر ، مما إستدعى وجود تحت التصنيف (sous classification) الى :

أ - الأندولات البسيطة Les Alcoloides Indolique Simple :

في مجموعة الاندولات البسيطة ولنجد مثلا مركب Tryptamine ، و نجد أيضا Serotonine و هو متواجد في الدماغ و يلعب دور مهم في التوازن العقلي عند الانسان يسمى أيضا بهرمون السعادة ، في جسم الانسان يصنع ضمن الجهاز المركزي و في الخلايا الداخلية للجهاز الهضمي ، نقصه في الجسم يسبب مرض الصداع النصفي و مرض الكآبة لنقصه عن مستواه الطبيعي في الدماغ .

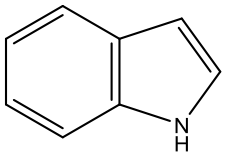
- يتواجد السيروتونين في النباتات أيضا ، خاصة الجوز حيث يحوي 300ug/g ، و كذلك في الاناناس و في الموز و الكاكاو ..... الخ .

ب . الأندولات من نوع الفطري Les Alcoloides Indole Ergot :

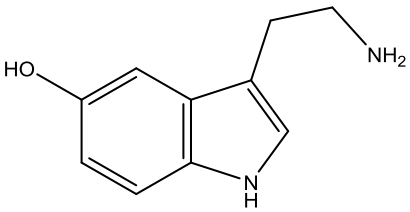
في مجموعة الاندولات الفطرية نجد مثلا حمض Lysergique و هو مشتق من فطر الشقران , و هذا الأخير إذا إحتوى على ثنائي ايثيل اميد (Diethylamide) يعطي مخد ر يعرف تحت اسم LSD (Lysergique Diethyle amide) ، و إستهلاكه يؤدي حالة الهلوسة ، و هي ناتجة عن انخفاض السيروتونين في الدماغ ، و يؤدي أيضا الى احداث إضطرابات في الرؤية و المزاج ، تم منعه منذ سنة 1971 في أغلب دول العالم ، مع السماح به فقط للإستخدام في مجال البحث العلمي .

- **اهم الفروق بينهما :**

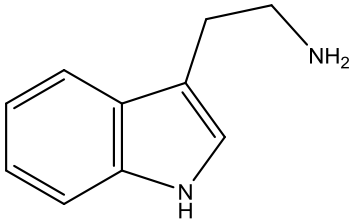
- تنتمي قلويدات الاندول البسيطة إلى قلويدات الاندول الغير الايزوبرينويدات وتنتمي قلويدات الاندول الفطرية الى قلويدات الاندول الايزوبرينويدات .
- قلويدات الاندول البسيطة هي واحدة من ابسط مشتقات الاندول و الأكثر انتشارا هي الامينات الحيوية التربتامين و السيروتونين , كلاهما موجود في النباتات و الحيوانات على سبيل المثال السيروتونين هو ناقل عصبي مهم في الثديات .
- اما بالنسبة لقلويدات الاندول الفطرية الموجودة في و الفطريات على سبيل المثال يحتوي فطر السيلوسيبين على مشتقات التربتامين , يشمل الارغولين مثل حمض الليسرجيك على عناصر هيكلية لكل من التربتامين و الفينيل ايثيل امين , و هو مخدر شبه اصطناعي و له تاثير قوي .



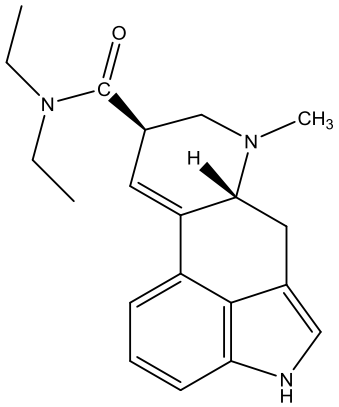
Indole



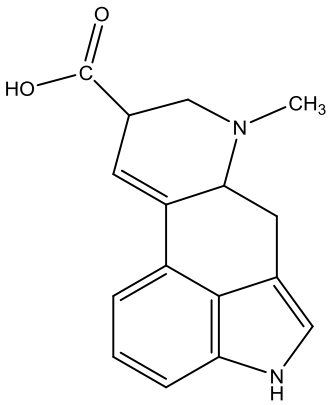
Sèrotonine



Tryptamine



LSD (Lysergique Diethyamide)



Acide Lysergique

3.IV. الخواص العامة للقلويدات :

- تحتوي القلويدات بالإضافة الى الآزوت N على عنصري (C,H) وبعضها يحتوي على عنصري (O).
- معظم القلويدات الغير الطيارة صلبة الملمس، أما القلويدات الطيارة فهي تحفظ على شكل سائل (في درجة حرارة منخفضة) ولا تحتوي على عنصر (O).
- معظم القلويدات عديمة الرائحة غير طيارة متبلورة، مرة المذاق لونها أبيض ، عدا القلويدات التالية لها لون مختلف:
  - قلويدات Berberine, colchicine صفراء اللون.
  - قلويدات caradine برتقالي اللون .
  - قلويدات Sanguinarine عديم اللون.
- القلويدات عديمة اللون يمكن ان تكون املاح ملونة مثل:
  - Sangunarine salt احمر اللون.
  - Hydrastuinine salt اصفر اللون.
- معظم القلويدات لا تذوب في الماء وقد تذوب لكن بشكل جزئي ، ماعدا قلويد colchicine يذوب جيدا في الماء، أما معظم القلويدات فهي تذوب في الكحول والكلورفورم.
- معظم القلويدات لها تأثير فيزيولوجي ومنها ماهو سام.
- من الممكن ترسيب القلويدات بإستعمال الكواشف التالية: كاشف ماير (Mayer Reagen) والكاشف وانر(wagner) وكاشف دراجندروف (dragendorff).

4.IV. بعض الإستعمالات العلاجية والعامة للقلويدات :

- رافعة للضغط مثل: Ephedrine، أو خافظة للضغط مثل: Reserpine.
- موسعة لحدقة العين مثل atropine أو مضيقة لحدقة العين مثل pilocapic
- طاردة للديدان مثل pelletierine.
- منبهة للدماغ مثل Caffeie.
- مدرة للبول مثل xanthines.

5.IV. الدراسة الكيميائية للقلويدات :

أ- الكشف عن القلويدات: للكشف عن هذه القلويدات هناك عدة طرق منها:

❖ **الطريقة الأولى (القلويدات العامة):**

نأخذ 1غ من المسحوق الجاف لمختلف أعضاء النبات، ونضيف لها 5مل من حمض الكلور (HCl ,1%) ثم نرشحها، ونضيف الى الرشاحة محلول الامونيك (NH_3) حتى يصل الى درجة قاعدية (PH=9).
نستخلص المحلول بواسطة الكلورفورم ($CHCl_3$) من 2-3 مرة، ثم نقوم بتبخير الكلورفورم ($CHCl_3$) والراسب نضيف له 2 مل من حمض الكلور (HCl, 1%).

نقوم بإضافة ثلاث قطرات من كاشف ماير، نلاحظ تعكر المحلول أو وجود راسب ابيض يدل على وجود القلويدات .

❖ **الطريقة الثانية (أملاح القلويدات):**

نأخذ 1غ من مسحوق الجاف لمختلف أعضاء النبات، ونضيف لها 10 مل من الإيثانول (C_2H_5OH)، نرج لمدة ساعة ثم نرشح، نبخر 2 مل من محلول الايثانول (C_2H_5OH)، نضيف لراسب 5 مل من حمض الكلور (HCl ,10%) نسخن قليلا ونرشح، المحلول الناتج نضيف له قطرات من هيدروكسيد الأمنيوم (NH_4OH) حتى يصبح المحلول قاعدي (PH=9).
نستخلص المحلول بثنائي ايثيل ايثير ($(C_2H_5)_2O$) ثم نبخر المذيب، ونضيف للراسب قليل من حمض الكلور (HCl ,2%) ثم نضيف قطرات من كاشف ماير (mayer) وكاشف واجن (wagner) ان ظهور الراسب يدل على وجود القلويدات.

<u>ملاحظة:</u> الكواشف تحضر كالتالي:

1- كاشف ماير (يتكون من محلولين أ و ب):

محلول (أ): 13.55غ من الكلور الزئبق ($HgCl_2$) + 20 مل من الماء المقطر.

محلول (ب): 49.8 غ من يوديد البوتاسيوم (KI) +20 مل من الماء المقطر.

نخلط محلولين أ و ب ونخفف بالماء المقطر حتى 1 لتر.

2- كاشف وانر (wagner) : نضع 2غ من يوديد البوتاسيوم (KI) و1.27 من اليود (I_2) في 75 مل من الماء المقطر، يخفف الخليط حتى 100 مل من الماء المقطر.

- **نتيجة التفاعل الحاصل عند إضافة الكواشف للقلويدات:**

1- اختبار ماير :

تم تأكيد النتيجة الإيجابية لاختبار ماير بظهور راسب أبيض. المتكون من مركب من البوتاسيوم القلويدي اللازم في تكوين كاشف ماير،حيث تمت إضافة محلول كلوريد الزئبق (II) بواسطة يوديد البوتاسيوم وأنتج راسبًا أحمر من يوديد

الزئبق (II). تؤدي الزيادة في إضافة يوديد البوتاسيوم إلى تكوين رباعي يودو زئبقات البوتاسيوم (II). تتكون القلويدات من ذرات نيتروجين لها إلكترونات زوجية وحيدة. يتم فحص إلكترونات الزوج الوحيد لتشكيل ترابط تساهمي مع أيون المعدن. في تحديد القلويد مع كاشف ماير، تم توقع تفاعل النيتروجين الموجود في القلويات مع أيون معدن البوتاسيوم (+ K) من رباعي يودو زئبقات البوتاسيوم (II) مما ينتج عنه مركب من بوتاسيوم القلويد المترسب .

$$HgCl_2 + 2KI \longrightarrow HgI_2 + KCl$$
$$HgI_2 + 2KI \longrightarrow K_2[HgI_4]$$

$$Alkaloid + K_2[HgI_4] \rightarrow Alkaloid^+ + K[HgI_4]^-$$

راسب أبيض من بوتاسيوم القلويد

2- اختبار Wagner :

تم تأكيد النتائج الإيجابية لاختبار القلويد في اختبار Wagner من خلال وجود رواسب بنية إلى صفراء. تم التنبؤ بالراسب على أنه قلويد البوتاسيوم. في تحضير كاشف واغنر ، يتفاعل اليود مع أيون من يوديد البوتاسيوم مما ينتج I^{3-} أيون (محلول بني). في اختبار Wagner ، سوف يرتبط أيون المعدن لـ K برابطة تساهمية تناسيقية مع النيتروجين القلويد مما ينتج راسبًا معقدًا من قلويد البوتاسيوم.

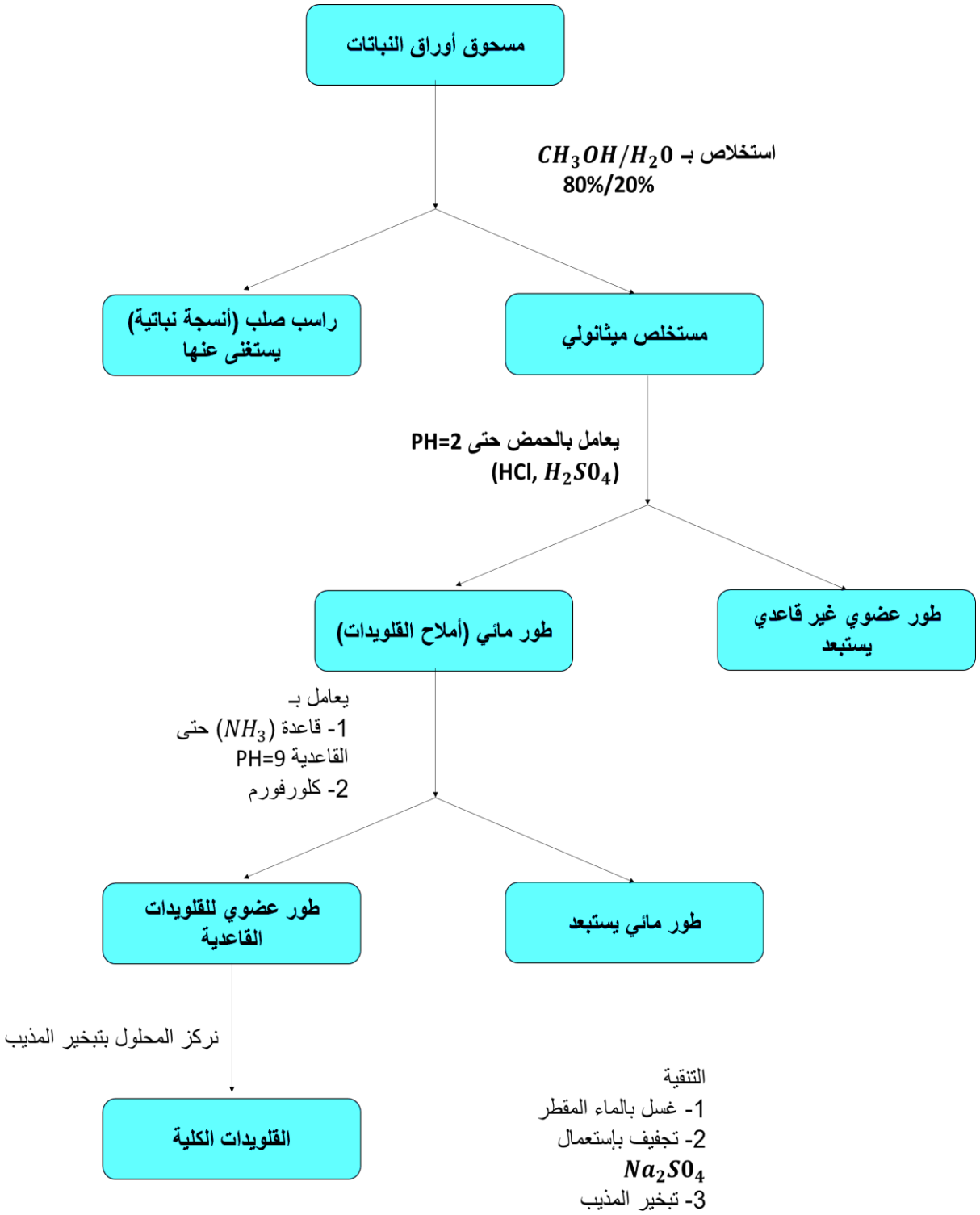
$$I_2 + I^- \rightarrow I_3^-$$

$$Alkaloid + KI + I_2 \rightarrow Alkaloid^+ + I_3^-$$

راسب بني من قلويد –بوتاسيوم

ب- إستخلاص القلويدات :

1- الاستخلاص بمذيب عضوي قطبي: لإستخلاص القلويات نتبع المخطط كما في **الشكل 19** التالي:



الشكل 19 : مخطط إستخلاص القلويدات بمذيب عضوي قطبي

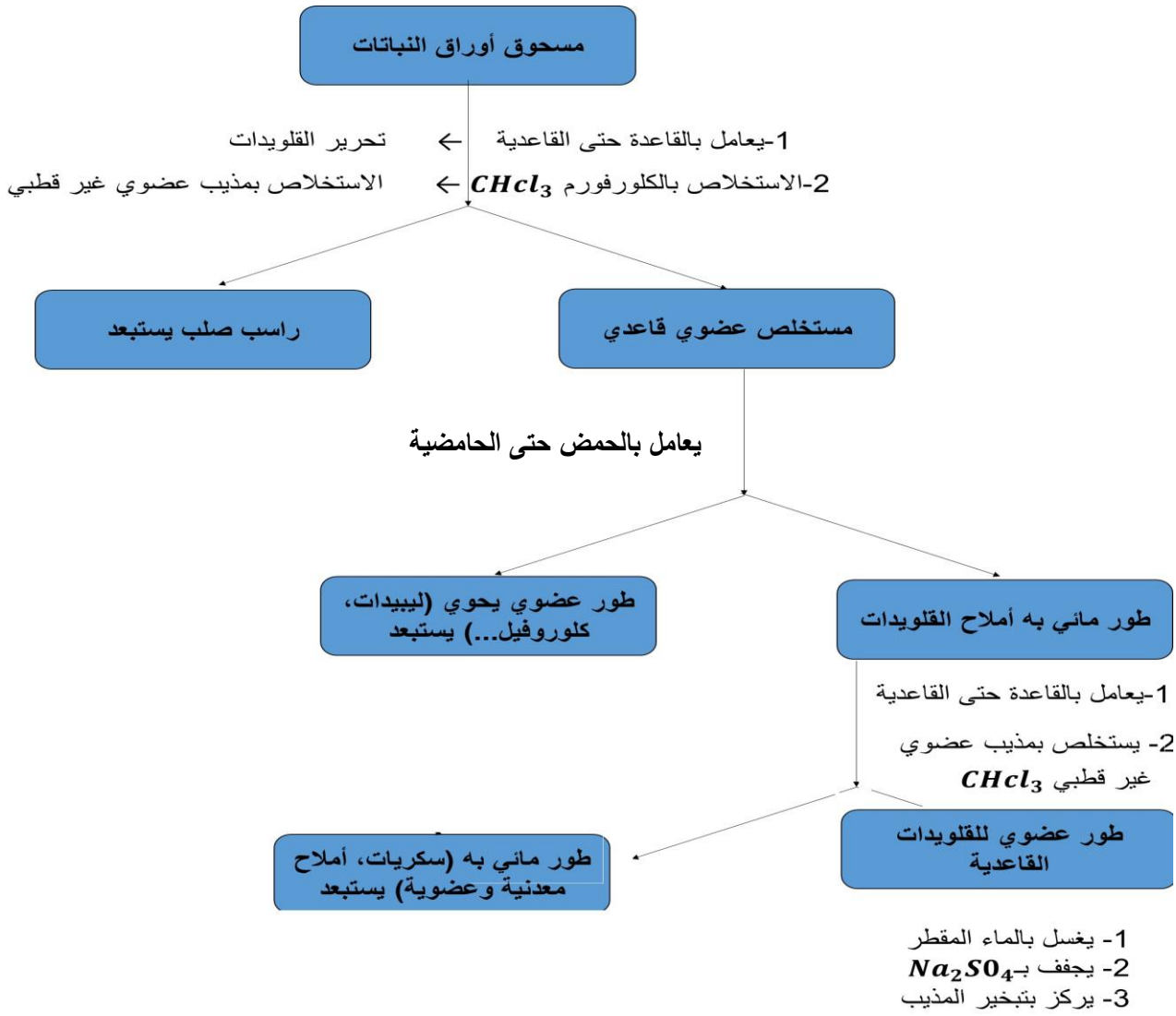
الشرح : القلويدات كما ذكرنا سالفا توجد في النباتات على شكل أملاح ،وهذا مايسمح لها أن تكون قابلة للذوبان في الماء.

يتم في البداية طحن النابات في صورته الجافة ثم يعامل بالميثانول (80%)، وهذه العملية تضمن فصل الأملاح القلويدية من الأنسجة النباتية.

ثم يعامل المستخلص الميثانولي بالحامض حتى الحامضية، وهذا مايسمح بإنتقال كل المركبات القاعدية الى الوسط المائي في صورة أملاح القلويدات.

يتم تحرير المركبات العضوية الغير قاعدية وذلك بغسل المستخلص عدة مرات بالكلوروفورم (مذيب غير قاعدي) ، ومن ثم نعالج الطور المائي بالقاعدة في القاعدية، وهذا ما يتيح لنا استخلاص القلويدات بالمذيب (الكلوروفورم) ، نركز المحلول لنحصل على القلويدات الكلية في صورتها العضوية.

2- الاستخلاص بمذيب عضوي غير قطبي: لإستخلاص القلويدات بهذه الطريقة نتبع المخطط الموضح في **الشكل 20** التالي:

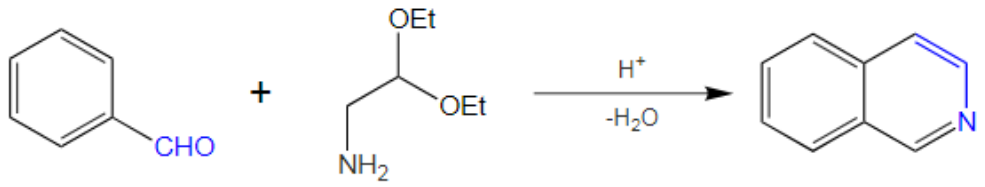


الشكل 20 : مخطط إستخلاص القلويدات بمذيب عضوي غير قطبي

6.IV. دراسة التحضير العضوي للإيزوكينولين Isoquinoléine :

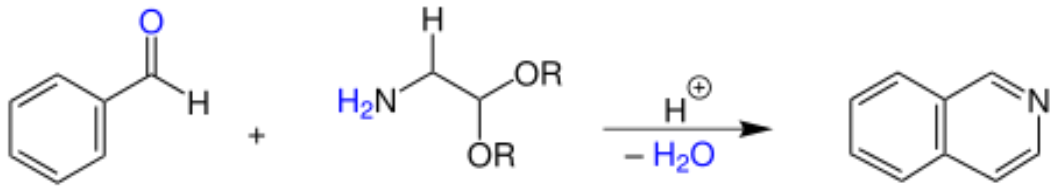
تم عزل الإيزوكينولين من قطران الفحم ، وهو يمثل سائل بني أو أسود يستخرج من الفحم الحجري ، وتم ذلك عام 1885 م من قبل العالم Hoogewerf and Vandorp .

تم تحضيره بطريقة تفاعل Pomeranz-Fritsh ، ويستخدم هذا التفاعل benzaldehyde و diethoxy ethylamine ، والتي تتفاعل في وسط حمضي لتنتج الإيزوكينولين (Isoquinoléine) كما في الشكل 21 التالي .

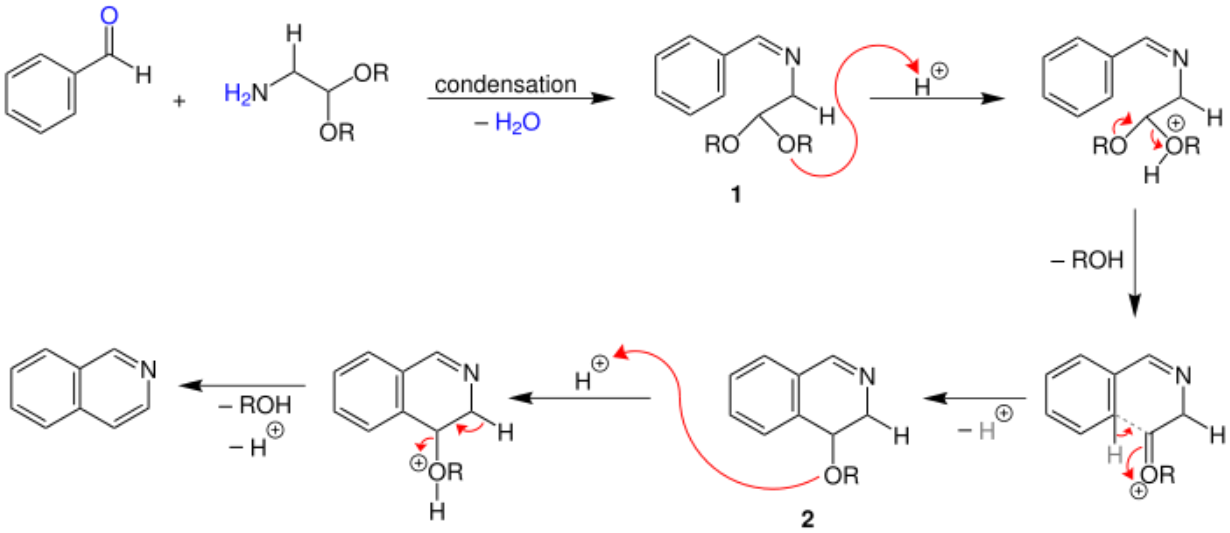


الشكل 21 : التحضير العضوي للإيزوكينولين Isoquinoléine .

وبصفة عامة : تفاعل **Pomeranz-Fritsh العام** كالتالي :



- وآلية التفاعل موضحة في الشكل 22 الموالي :



الشكل 22 : آلية تفاعل **Pomeranz-Fritsh** .