المحور الخامس

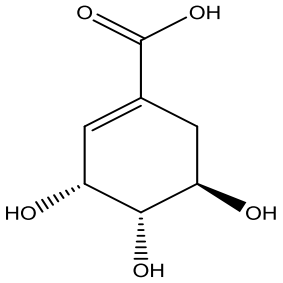
المركبات الفينولية

(متعدد الفينول)

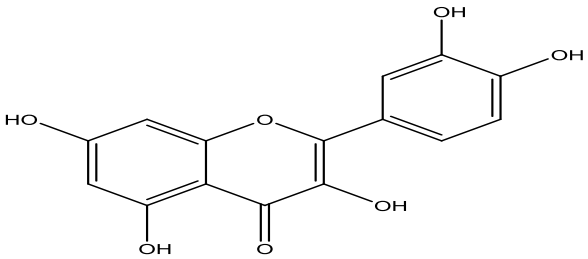
V. المركبات الفينولية (متعدد الفينول) Les composés phénolique (polyphénol) :

1.V. تعريف :

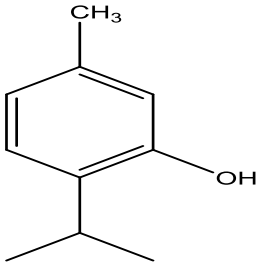
هي مجموعة من المواد الأيضية الثانوية المتميزة باحتوائها على مجموعة أو عدة مجموعات هيدروكسيل ، مرتبطة بأنوية حلقية عطرية ، وهي مركبات غير آزوتية تشمل آلاف من الجزيئات ، ومقسمة الى عدة اقسام كيميائية ، تشترك في أنها تتكون على الاقل من حلقة عطرية (C_6) تكون مرتبطة بمجموعة وظيفية ؛ قد تكون هيدروكسيل حر أو وظيفة أستر أو إيثر أو جزيئة سكر ، كما أن الإصطناع الحيوي لهذه الأقسام متقارب إذ كلها تنتج من حمض الشيكيميك ، ومن المركبات الفينولية كالآتي :



Acide shkimi



Quercetin



Thymol

2.V. مصدرها :

تعتبر المركبات الفينولية من المواد الصحية اللازمة للجسم وهي متواجدة في أوراق العنب و ثماره و زيت الزيتون وفي الرمان و الشاي...-..الخ

3.V. تأثيرها :

بعض أنواع متعدد الفينولات تعتبر مضادات الأكسدة ومهدئة للإتهابات وتحمي من مرض السرطان ، وقد تبين بعد بعض الإختبارات لعصير الرمان تحدُّ من نمو الخلايا السرطانية، كسرطان الثدي والرئة والجلد والأمعاء والبروستات .

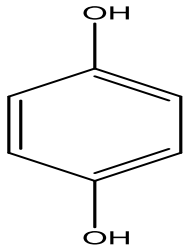
وتحمي الفلافونويدات خلايا الجسم من الجذور الحرة ؛ (الجذور الحرة ؛ عبارة عن ذرات أو جزيئات بها إلكترونات منفردة ، غالبا ما تكون نشطة ، فهي تلعب دور مهم في التفاعلات الكيميائية) فهي تثبط عمل الجذور الحرة و تقلل من تراكم الدهون في الأوعية الدموية ، كما تبّن بعض الدراسات أنَّ مرض التصلب الشرايين قد قل سماكة الدهون في الشريان الباطني بنسبة 30٪ ، وهذا بعد استهلاكهم للرمان لمدة ثلاثة سنوات) ، كما يستخدم الفينولات في معالجة السكتة الدماغية المؤقتة وعلاج الصدمات القلبية .

4.V. التصنيف :

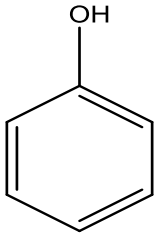
تنقسم مركبات الفنولية بحسب تنسيقها الى :

1.4.V. الفينولات البسليطة (C_6) phenols simples :

تتالف من ارتباط مجموعة الهدروكسيل بحلقة عطرية



Hydroquinone

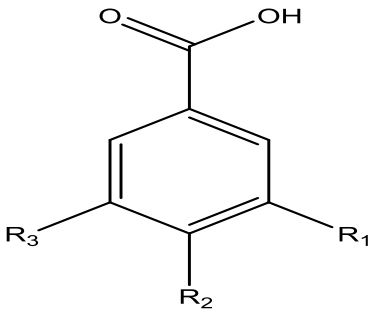


phénol

(متواجد في نبات عنب الذيب)

2.4.V. الأحماض الفينولية ذات البنية (C_6-C_1) acid phenoliques :

تعتبر من المركبات الفينولية كثيرة الانتشار ، وهي عبارة عن حلقة بنزن متصلة بمجموعة كربوكسيل مثل :

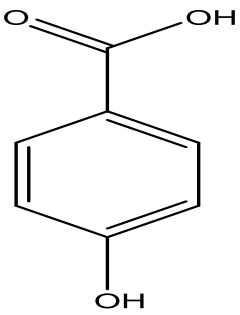


(R_1=R_3=H, R_2=OH)

Acide phenolique (acid hydroxy 4-benzoique)

(R_1=R_2=R_3=OH) Acide gallique

(R_1=OCH_3 , R_2=OH , R_3=H) Acide vanillique



acid phenolique (*p*-hydroxybenzoique)

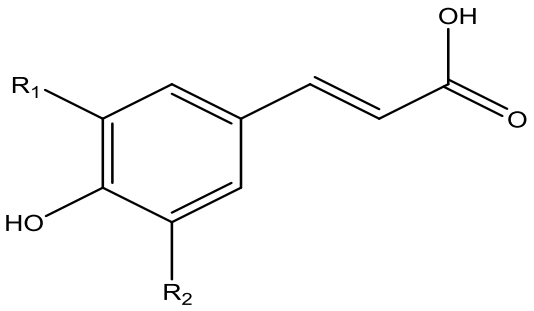
(يستخلص من الفرولة اوالتوابل)

V .3.4. مركبات فينولية ذات البنية (C_6-C_3):

وهي تتشكل من قسمين رئيسين:

أ- حمض هيدروكسي سيناميك Acid hydroxy cinnamiques :

توجد على شكل مماكبات(E,Z) بسبب تواجد الرابطة المزدوجة في الجذر الجانبي ، و الشكل E هو الأكثر تواجدا لأنها أكثر استقرار ، وتشمل أحماض هيدروكسي سيناميك اربعة مركبات لا يكاد عضو نباتي يخلو تقريبا من أحدهما على أقل وهي :



Acides (Férulique , sinapique, caféique, paracoumarique)

(R_1=R_2=H) Acide paracoumarique

(R_1 =OH , R_2=H) A. Ca féique

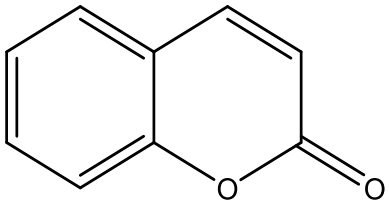
(R_1=OCH_3, R_2=H) A. férulique

(R_1= R_2=OCH_3) A. sinapique

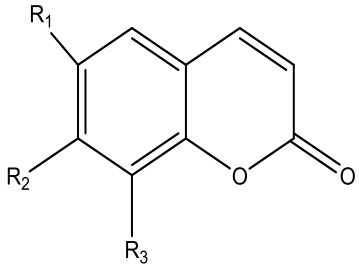
ب- الكومارينات les coumarines :

تم عزل الكومارين عام 1820 واشتقت هذه التسمية من النبات الذي فصل منه ، وهي تتشكل من الهيكل الاساسي (C_3 –C_6) ، وهي عبارة عن حلقة بنزينية مرتبطة مع ذرة غير متجانسة تحتوي على ذرة أكسجين و وظيفة كيتونية كما هو موضح في الشكل التالي :

أمثلة عن بعض الكومارينات



coumarine

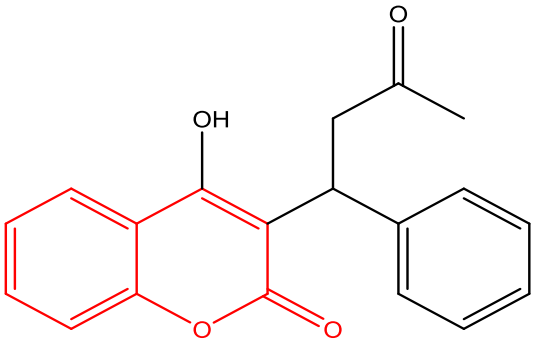


(R_1=R_2=R_3=H ⟶ Coumarine)

(R_1=R_3=H, R_2=OCH_3 ⟶ Herniarine)

(R_1=R_2=OH , R_3=H ⟶ Esculétol)

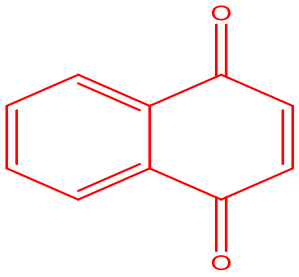
الكومارين لها رائحة حلوة مثل البرسيم ويستخدم في صناعة المستحضرات الصيدلانية مثل تركيب عدد من الادوية المضادات للتخثر مثل (Coumaphéne) :



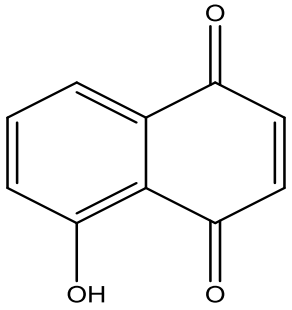
Coumaphéne

4.4.V. مركبات فينولية ذات البنية (C_6-C_4) (Naphtoquinone):

هو مركب عضوي يشكل بلورات صفراء ذات رائحة مهيجة ونفاثة مشابهة لـ Benzoquinone ، وله خصائص مقاومة للبكتيرياء والأورام من أمثلة ذلك : Juglon (مستخلص من الجوز) .

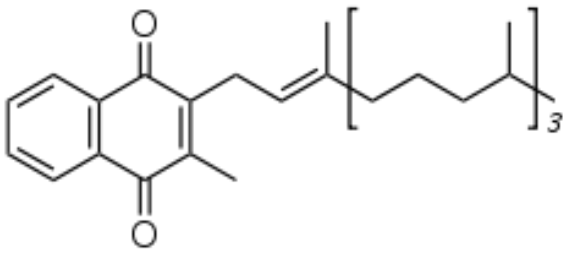


Naphoquinone



juglon

وهو يشكل أيضا البنية المركزية للعديد من المركبات الطبيعية مثل Vitamine k_1 .

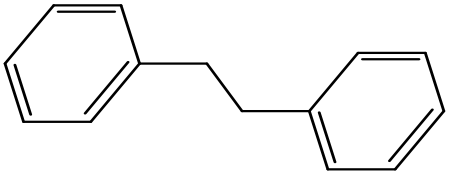


Vitamine k_1

V.5.4 مركبات فينولية ذات البنية (C_6-C_2-C_6) الستلبنويدات Stèlbènoides :

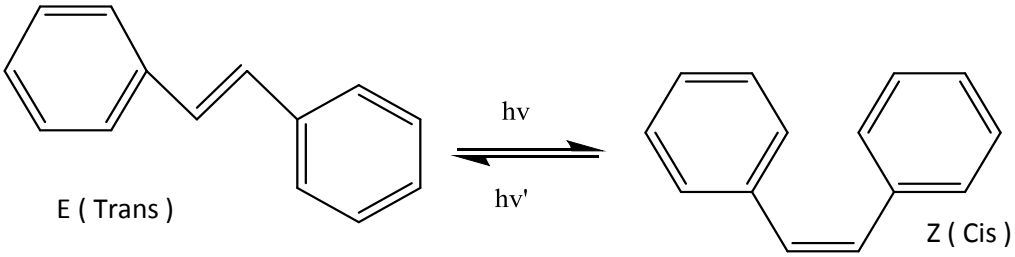
وهي تتشكل من حلقتي بنزن مرتبطتين بجسر يتكون من ذرتي كربون ، وهي من نواتج الأيض الثانوي الذي ينتجه النبات عند هجوم لأحد مسببات الأمراض للنبات ، وهي ثلاث فئات إعتمادا على الجسر يربط بين الحلقات العطرية :

- **الإيثان (C-C) (Ethane):**



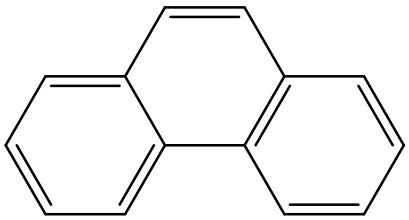
1,2-diphenylethane

الإيثين (C=C) (Ethène) :



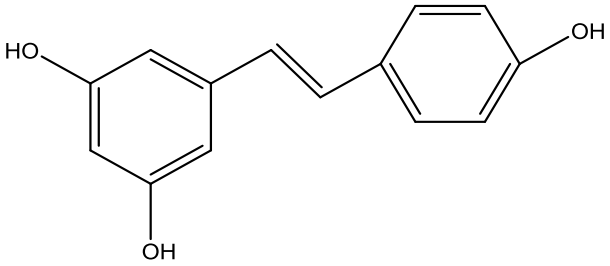
Stibénes(tras-cis)

حلقي (cyclisé):



Phénanthrénes

وكمثال علي مركب من الستلبنويدات Trans- Resvératrol (يستخلص من العنب)



Trans- Resvératrol

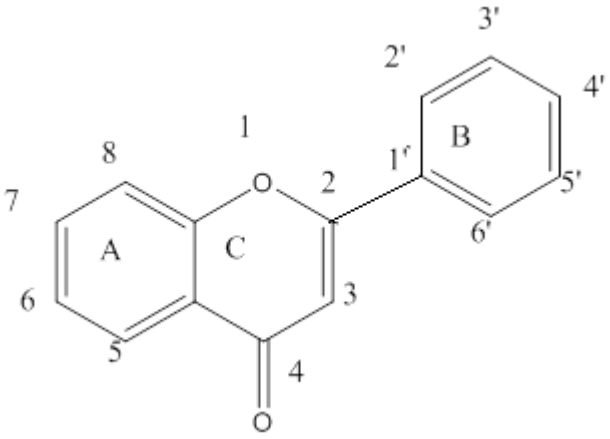
6.4.V المركبات الفينولية ذات البنية (C_6-C_3-C_6) :

تنقسم إلى عدة أقسام منها :

1. 6.4.V الفلافونويدات Les flavonoides:

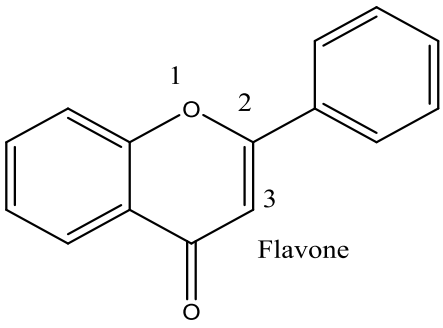
عرفت منذ 1952من طرف العالم (geissmam) وأصل الكلمة (flavus) يوناني و تعني اللون الأصفر ، وهي أكثر المركبات الفينولية إنتشارا ، وهي صبغات ملونة تتمركز خاصة في الجزء الهوائي من النبات ذات أساس سكري أو على شكل مركبات حرة في الستوبلازما والأغشية الليفية .

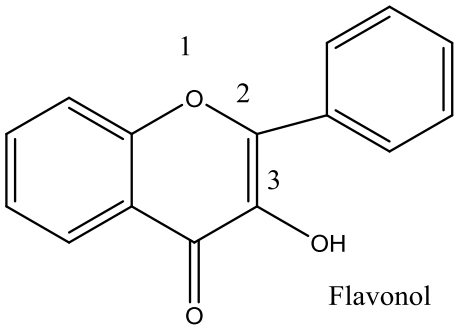
والبنية الأساسية للفلافونويد هي ذات الهيكل الأساسي C_6-C_3-C_6 ، وهي مكونة من 15ذرة كربون موزعة على حلقتي بنزن A و B وتربطهما حلقة غير متجانسة C ، وتحتوي ذرة أكسجين في الموقع 1 ووظيفة كيتونية في الموقع 4 ، جهة الإرتباط للحلقة B بالحلقة C إنطلاقا من (C 2) وهي كالتالي :



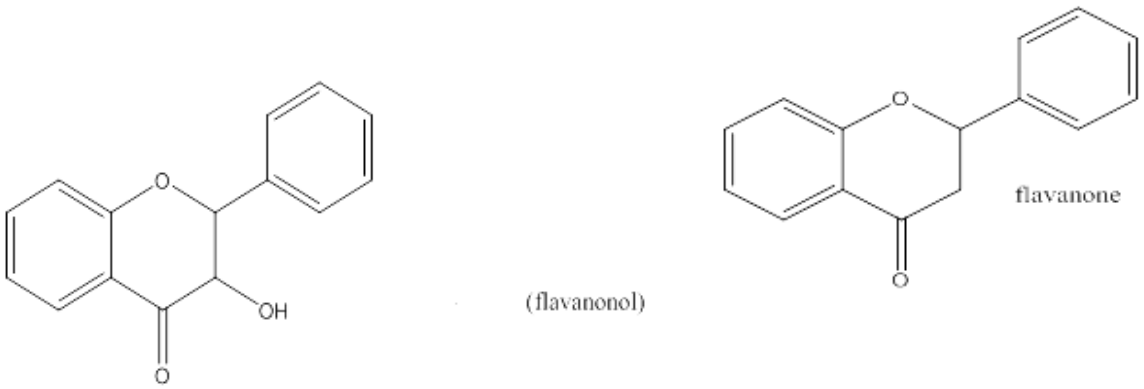
flavonoide

وتبعا لدرجة أكسدة الحلقة C تنقسم إلى عدة مجموعات أخرى مثل: flavone (فلافون) إذا كان الموقع C 3 غير مستبدل ، و فلافونول flavonol (فلافونول) إذا كان الموقع C 3 مستبدل بـ OH كما يلي :

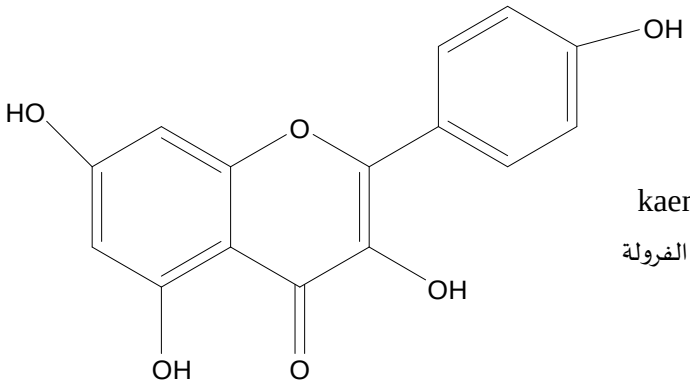




بينما إذا كانت الرابطة بين(C2 و C3) مشبعة فإننا نحصل على flavanone و flavanonol على التوالي :



وكمثال فـ ***Kaemphèrol*** ينتمي لصنف الفلافونويدات ومجموعة **(Flavonol)**



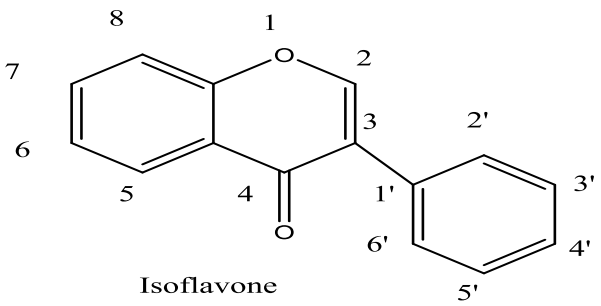
kaemphèrol

مستخلص من الفرولة

2. 6.4.V إيزوفلافونويدات Isoflavonoides:

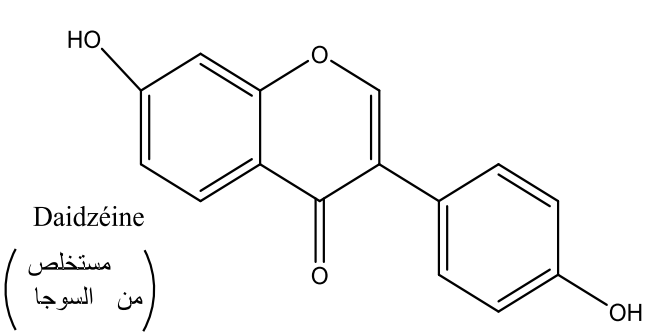
هي مادة نباتية المصدر يقوم بعمل هرمون الإستروجين داخل الجسم ، ويعرف أيضا بفعاليته المضادة للأكسدة .

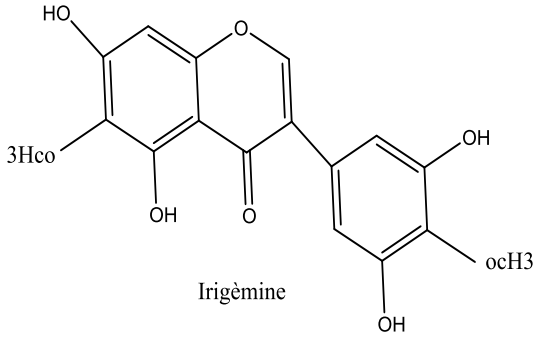
وهو يتواجد بكثرة في حبوب الفاصوليا والصويا ، تختلف عن الفلافونويدات من حيث جهة الربط بين الحلقتين B و C حيث الربط يكون عند ذرة الكربون (C3) كالتالي:



Isoflavone

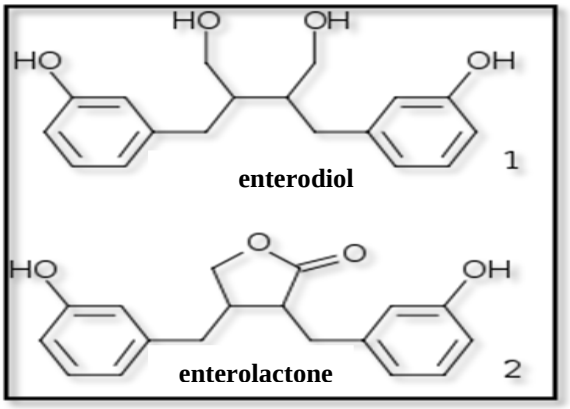
أمثلة :





7.4.V المركبات الفينولية ذات البنية $(C_6_C_3)_2$ الليغنان Lignane :

و هي مركبات تتكون من وحدتين من الفينيل بروبان C_6-C_3 وتنتج طريق تفاعل Dimérisation للفينولات المستبدلة والمشتقة من حمض السينامیك كما يوضحه كالتالي :



8.4.V المركبات الفينولية ذات البنية n$(C_6_C_3)$ (اللغنين) Lignine:

مركب كيميائي معقد يستخرج من الخشب ، وهو يمثل الجدار الثانوي في الجدار الخلوي للنبات .

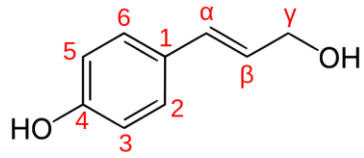
طرح مصطلح ليغنين أول مرة من قبل عالم النبات السويسري آوغستين بيراموس دي كاندولة Augustin Pyramus de Candolleعام 1819، والذي اشتقه من الكلمة اللاتينية lignum بمعنى الخشب.

يعد الليغنين من أكثر البوليمرات الطبيعية انتشاراً على سطح الأرض بعد السليولوز، وباعتباره بوليمرًا حيويًا، فإن الليغنين كلها مشتقة من فينيل بروبان :

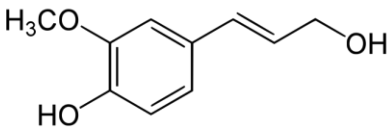
1 - Alcool paracoumarylique. 2 – Aalcool coniférylique. 3- Alcool sinapylique

Alcool paracoumarylique.	**1**
Aalcool coniférylique.	**2**
Alcool sinapylique	**3**

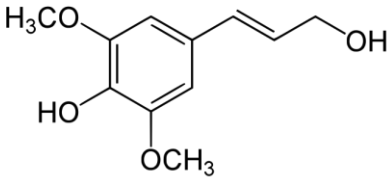
1



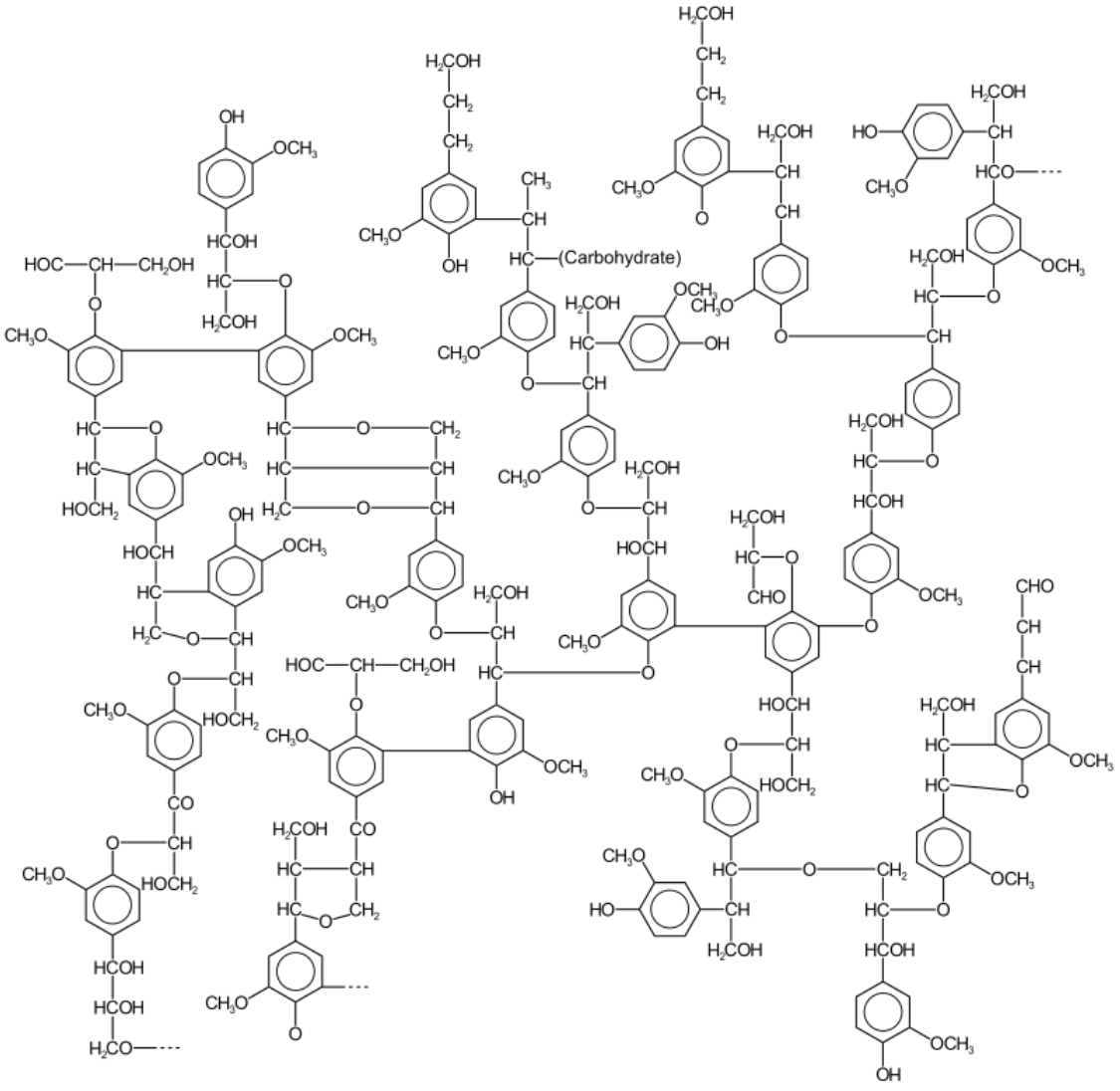
2



3



والشكل الموالي يبن بنية .Lignine(اللغنين).

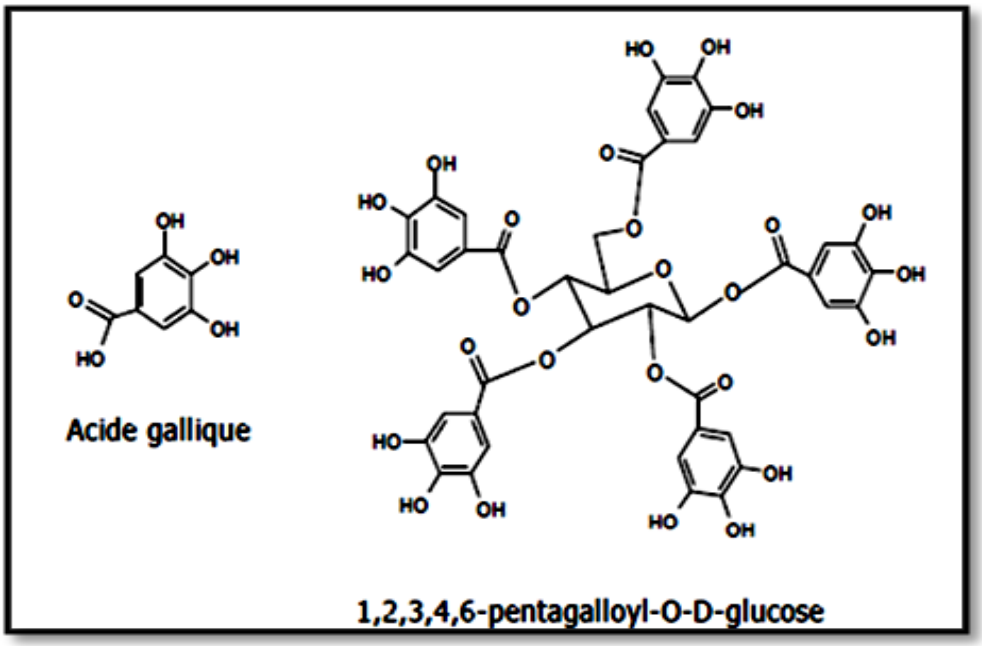


9.4.V العفص Tannins :

التانينات أو ما تسمى بالعفص هي محتويات فجوية ذات خواص فينولية ، توجد ذائبة أو مترسبة في خلايا النسيج الضام أو الحشوي لعديد من الأنواع النباتية. ومن مميزاتها تتحد مع البروتين لتقوم بترسيبه لتحول جلد الحيوان الطري إلى جلد غير قابل للتعفن ، و تنقسم إلى نوعين تانينات قابلة للتحلل و تانينات مكثفة غير قابلة للتحلل .

- **تانين قابل للتحلل Tannins hydrolysables :**

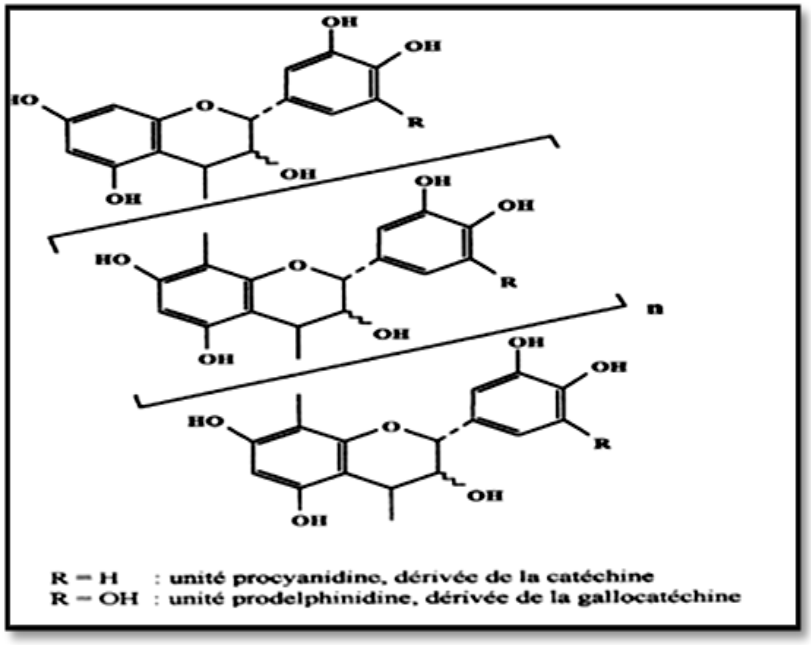
وهي عبارة عن جزيئات معقدة لأسترات السكر(عديد الهيدروكسي) وعدد متغير من جزيئات حمض الفينول ، وهو يتواجد في الرمان و القرنفل ....الخ ، تحللها ينتج شقا سكريا في أغلب الأحيان يكون الغلوكوز وشقا فينوليا مشكلا أساسا من حمض الغاليك ، كما هي موضحة في **الشكلV . 1** التالي :



الشكل V. 1: تانين قابل للتحلل

- **تانينات مكثفة Tannins condensés $(C_6-C_3-C_6)_n$:**

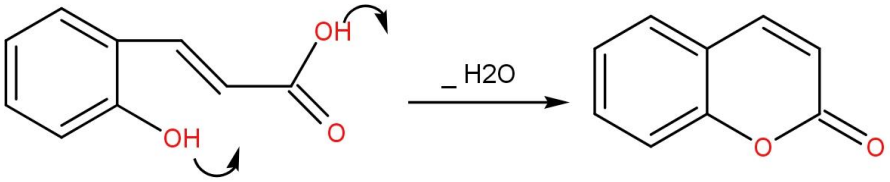
وهي عبارة عن مركبات فلافونويدية مكثفة لا ترتبط بجلوكوز ، تكون في شكل بوليمير polymère و يوجد في القرفة والشاي ، وهي تتكون من وحدات الفلافانول (chatéchine) و ترتبط هذه الوحدات في الكربون C4 للوحدة و C8 للوحدة التي تليها ، كما في **الشكل V. 2**.



الشكل V. 2.: تانين مكثف

الخصائص الفيزيائية و الكيميائية لمتعدد الفينولات :

- تنحل الفينولات في المذيبات العضوية القطبية و تذوب في محاليل هيدروكسيد الصوديوم و كربونات الصوديوم .
- كل الصيغ المستبدلة للمركبات الفينولية تذوب جزئيا في الماء .
- قابلة للتأكسد بسهولة خاصة في الوسط القلوي .
- يتحلقن حمض السينامك بسهولة عند إحتوائه على هيدروكسيل في الموضع ortho للسلسلة الجانبية تكوّن حلقة اللاكتون مع نزع جزيء الماء مما يكوّن لنا الكومارين وهو الانشط فيزيولوجيا من الفينولات .



- الفحص بـCCM والأشعة فوق البنفسجية للكومارينات يمثل ببقع ملونة تزداد وضوحا بوجود الامونياك (NH_3)
- الفلافونويدات مركبات ملونة وهي سبب تلوين النبات .
- لفلافونويدات ذات صفة حامضية ضعيفة تذوب في القواعد القوية كما تذوب في المذيبات القطبية العضوية لاحتوائها على مجموعات هيدروكسيل حرة او سكرية .
- اما المركبات الاقل قطبية مثل الايزوفلافونات التي تحمل اقل عدد من الميثوكسي فانها تذوب في الكلوروفورم .

- الفلافونويدات مركبات قادرة على التقاط العديد من الانواع المؤكسدة

$$\text{Flavlnoid(OH)} + R^{\bullet} \longrightarrow \text{Flavonoid}(O^{\bullet}) + RH$$

- الفينولات تحوي مجموعة الهيدروكسيل مما يجعلها تشكل الروابط الهيدروجينية داخل الجزيئات في المركبات الفينولية المعقدة مما يجعلها تغير الكثير من الخواص مثل : (درجة الانصهار،الذوبانية، اطياف الاشعة IR،UV،.....).
- تشكل الفينولات مع المعادن (Al،Fe) معقدات .

الدراسة الكيميائية :

الكشف عن الفلافونويدات :

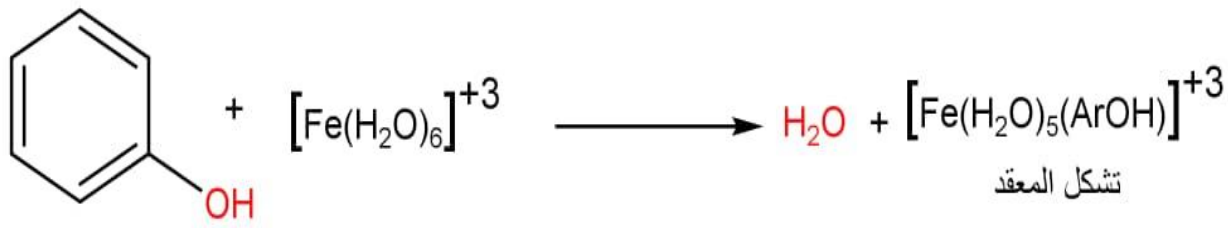
نأخذ 2غ من المسحوق الجاف نضعها في 30مل من حمض كلور الماء (HCl 1 %) ثم تترك لمدة 24 ساعة، نقوم بعملية الترشيح ثم نجري الاختبارات التالية :

نأخذ 5مل من الرشاحة ونضيف لها هيدروكسيد الامونيوم (NH_4OH) حتى القاعدية ، نلاحظ ظهور اللون الاصفر الفاتح دليل على وجود الفلافونويدات .

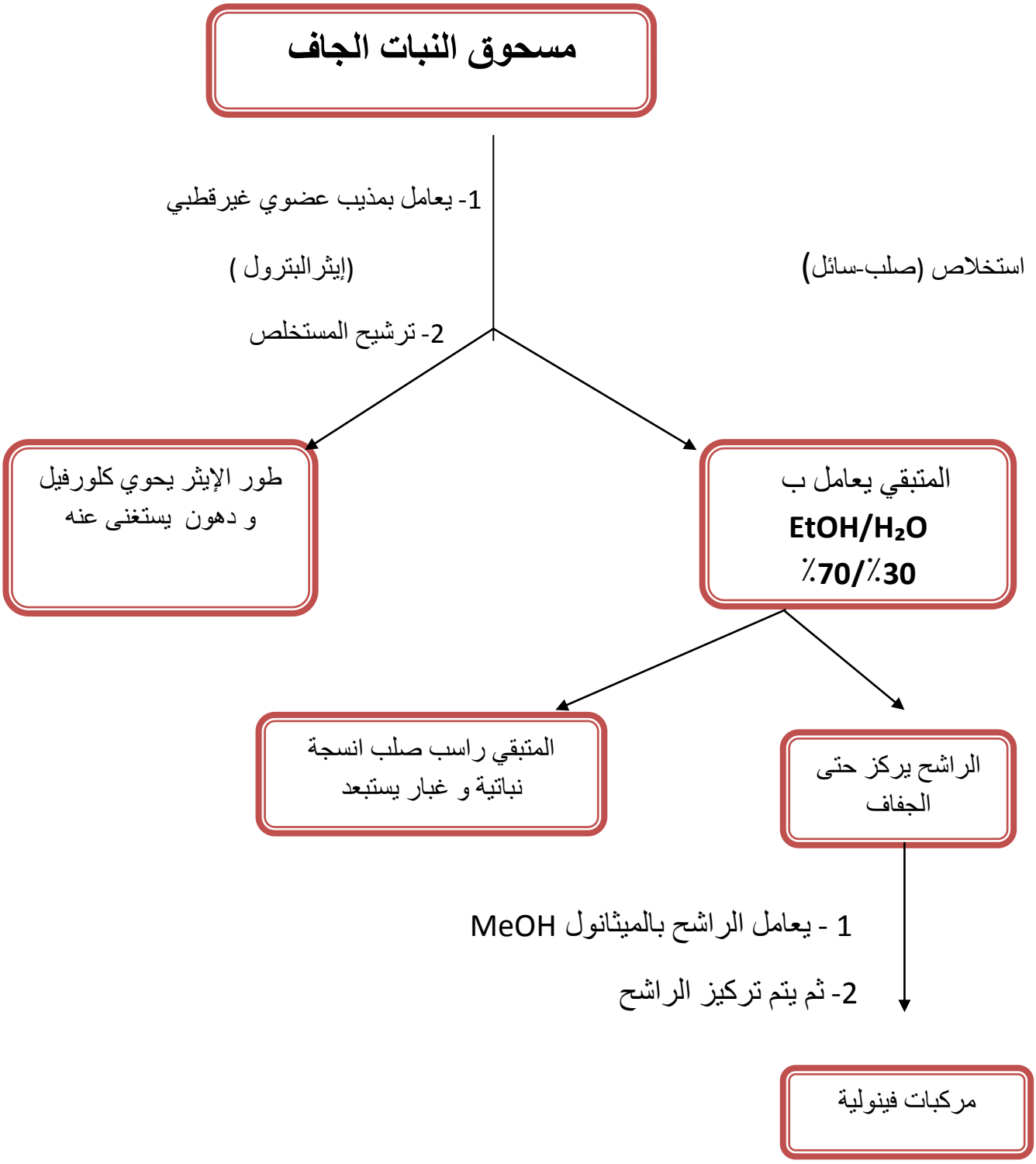
نضيف كمية قليلة من المغنزيوم(Mg)للمستخلص الحامض عندها نلاحظ ظهور اللون الاحمر دليل على وجود الفلافونويدات السكرية.

-الكشف عن الفينولات: (تفاعل مع كلوريد الحديدFeCl3)

ان معظم الفينولات تتفاعل مع كلوريد الحديد لتنتج معقد ملون.حيث يذاب 1 مل منه في خليط من ماء و كحول يضاف له ثلاث قطرات من محلول مائي لكلوريد الحديد حيث نلاحظ تشكل راسب أو تغير اللون (احمر،أزرق ،ارجواني ،.... الخ) هذا دليل على وجود الفينول .

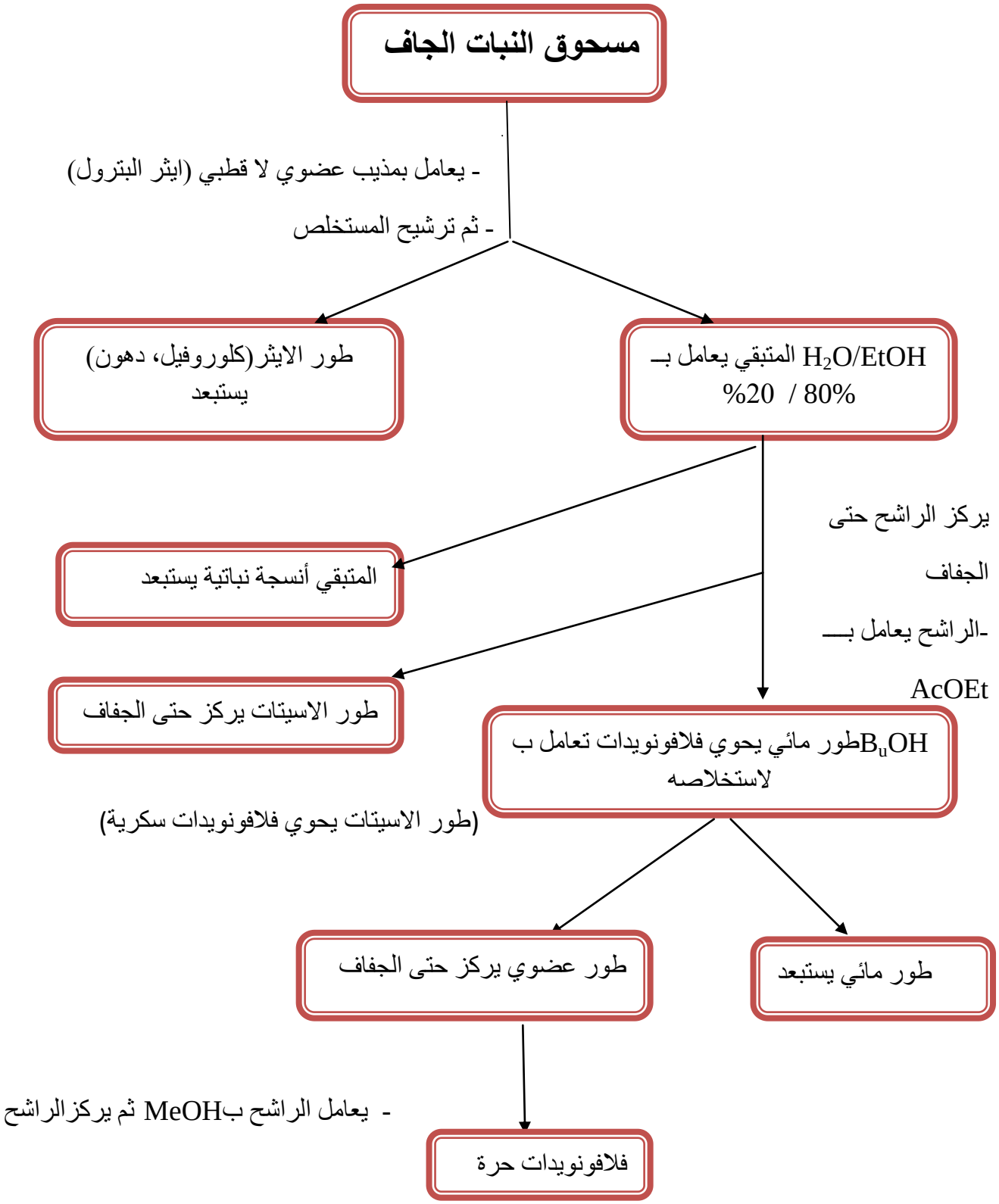


1- استخلاص الفينولات الكلية:



مخطط استخلاص الفينولات الكلية

2-استخلاص الفلافونويدات السكرية و الحرة:



مخطط الاستخلاص الفلافونويدات السكرية و الحرة

اهمية الفينولات :

ثبت أنّ الفينول له فوائد صحية عديدة فهو أحد مضادات الأكسدة، من المعروف أنّ المركبات النباتية التي تحتوي على الفينول هي مضادات الأكسدة هذا يعني أنّها يمكن أن توقف تفاعل الجذور الحرة مع الجزيئات الأخرى في جسمك ممّا يمنع تلف الحمض النووي الخاص بك ، وهو موجود في الشاي والفواكه والخضروات، ومن أهم المركبات الفينولية ذات الفعالية البيولوجية الفلافونويدات ، حيث زاد الإهتمام في السنوات الأخيرة بالمركبات الفلافونوية بحيث بينت نتائج أبحاث مكثفة في ميدان الطب والبيولوجيا فعاليتها المضادة للسرطان ، المضادة للحساسية ،المضادة للفيروسات والبكتيريا والمضادة للأكسدة وفعاليات أخرة.

الفلافونويدات كمضادات للأكسدة :

تمتاز الفلافونويدات بخواصها المضادة للأكسدة لوجود مجموعات (OH)ويتلخص ذلك في :

- كبح نشاط الجذور الأكسجينية النشطة : $NO^{\cdot}$, $OH^{\cdot}$.....

مثل :

$$Flavlnoid(OH) + R^{\cdot} \longrightarrow Flavonoid(O^{\cdot}) + RH$$

- تعتبر الفلافونويدات كعوامل مرجعة قوية وتعمل على تكسير تسلسل التفاعلات الجذرية نتيجة لبنيتها المستقرة الناتجة عن ظاهرة الرنين الإلكتروني الناشئة عن الحلقات الأروماتية , وقد بينت الدراسات أن فعالية الفلافونويدات المضادة للأكسدة متعلقة بعدد وموقع مجاميع الهيدروكسيل فكلما زادت مجاميع OH زادت الفعالية المضادة للأكسدة .
مركبات الفلافونويد لديها القدرة على حماية فيتامين C من بعض المواد المؤكسدة في الجسم ، وهذا يتيح للفيتامين لتعزيز الجهاز المناعي ، وتوجد الفلافونويدات في كثير من الفواكه والخضروات الطازجة .

تأثير الفلافونويدات كمضاد للسرطان:

أثبتت تجارب عديدة ومكثفة الدور الوقائي للفلافونيدات ضد ظهور السرطان ،ويعتبر النشاط المضاد للأكسدة لهذه المركبات إحدى الآليات الأولى التي تمت دراستها ، تعمل الفلافونيدات علي تثبيط الجذور الحرة التي تؤدي الى إحداث تشوهات بالحمض الريبي النووي ADN المنقوص الأوكسجين وبالتالي حدوث طفرات في المورثات الورمية التى تعتبر بادرة لظهور هذا المرض .

تأثير الفلافونويدات كالمضاد للحساسية :

يعود هذا الفعل الى تأثير الفلافونويدات على إنتاج الهيستامين المسبب للحساسية ، فتعمل الفلافونويدات على تثبيط بعض الإنزمات المحررة للهيستامين .مثل ما أثبتته بعض الدراسات أن مركب quersetine أظهر قدرة اكبر من Cromoglysate de Sodium والمستعمل كدواء مضاد لتحرير الهيستامين .

- **تأثير الفلافونويدات كالمضاد للإتهاب :**

ان استقلاب حمض arachidonic acido تحت تأثير من إنزيمي cyclooxygénase وlipooxgénas يؤدي إلى إنتاج كل من Leucotiénes و prostaglandines المسؤولة على مظاهر الإلتهاب . وقد بين Landofi وفريقه أن بعض الفلافونويدات قادرة على تغيير مسار حمض الأراشيدونيك داخل الصفائح الدموية ، حيث ثبت أن كل من myricétine و quercetine بتراكيز عالية يثبطان كل من cyclooxygénase و lipoxygénase أما عند التراكيز المنخفضة فيثبطان إنزيم lipooxygénase في حين كل من chrysin و apigénin يوقفان نشاط cyclooxgénase [18] .

- **نشاط الفلافونويدات كمضاد للفيروسات والبكتيريا :**

أكثرما ركزت عليه الأبحاث فيما يخص نشاط الفلافونويدات المضادة للفيروسات هو دراسة تأثير هذه المركبات على فيروس HIVالمسؤول عن أعراض العوز المناعي المكتسب (السيدا) ،وقد تم إثبات فعالية الفلافونويدات على كبح تضاعف فيروس السيدا .

كما أظهرت دراسات حديثة نشاط الفلافونويدات المضادة للبكتيريا Staphylococcus aureus ، و تعتبر الآلية التي تؤثر من خلالها الفلافونويدات ضد الميكروبات جد معقدة ونذكر من بين الفرضيات ما يلي :

*تثبيط الإنزيمات المكروبية الخارج الخلوية.

*حجز المواد الضرورية للنمو الميكروبي و التقاط بعض المعادن مثل الحديد.

*تثبيط النشاط الإستقلابي للمكروبات .

- **تأثير الفلافونويدات على مرض السكري :**

يكون للفلافونويدات تأثير مهم في المرض السكري فقد تساعد هذه المركبات وتمنح سلوك إيجابي لدى المصابون بالسكري فمنها :

*خفض فرص إصابة مرضى السكري من النمط الثاني بأمراض القلب ، خاصة النوبة القلبية .

*خفض مستويات الكولسترول .

*إبقاء مستويات سكر الدم تحت السيطرة .

*خفض مستويات مقاومة الأنسولين .