

## عزل مركب جديد Viscumine من نبات الهدال *Viscum Album. L* السوري

د. غسان وسوف \* سامر حمدان \*\*

### ملخص البحث

تم عزل مركب جديد فيسكومين من نبات الهدال السوري (*Viscum Album L.*) بالطرائق الكروماتوغرافية المختلفة وقد أثبتت بنيته بالتحاليل المطيافية: [ IR ,  $^1\text{H-NMR}$  ,  $^{13}\text{C-NMR}$  , DEPT (135°, 90°) , HETCOR ,  $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$  , HMBC].

كلمات مفتاحية: الهدال ، عزل ، فيسكومين.

\*\* -أستاذ مساعد في كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سورية.

\*\* - طالب دكتوراه في قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث

## Isolation of new compound Viscumine from Syrian *Viscum Album. L*

### abstract

Viscumine new compound was isolated from Syrian *Viscum Album .L*, by chromatographic methods. Viscumine Structure was Determined by spectroscopic analysis [ IR ,  $^1\text{H-NMR}$  ,  $^{13}\text{C-NMR}$  , DEPT (135°, 90°) , HETCOR ,  $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$  , HMBC].

---

*key words: Viscum Album L. , Isolation , Viscumine*

## المقدمة :

الهدال (*Viscum Album.L*) شجيرة معمرة طفيلية تنتمي إلى الفصيلة البنفسجية (*Violaceae*) والجنس (*Viscum*)، وهي شجيرة ذات أوراق متقابلة يتراوح ارتفاعها بين (30-70)cm. و ينتشر في أغلب مناطق العالم (أوريا ، آسيا ، الهند، أمريكا الجنوبية) [1,2].

استعمل الهدال لمعالجة فرط التوتر الشرياني و تصلب الشرايين و الروماتيزم و أمراض القلب العصبية المنشأ في الطب الصيني [3]. وقد استعملت مستخلصاته علاجا بديلاً ومكماً لمرض السرطان [4]. حيث استخدمت مستخلصات الهدال في معالجة كل من سرطان الرئة والبنكرياس [5,6,7,8]، وعلاج سرطان الخلايا الحشوية الجلدي [9]، وتعمل مستخلصات الهدال مع فلافونويد كيرسيتين (quercetin) على الحد من السمية الخلوية التي تسببها الأدوية المضادة للأورام أثناء العلاج الكيميائي للسرطان [10]. كما تبين أن المستخلص المائي لنبات الهدال يملك تأثيراً مهدئاً ومضاد للصرع وللاضطرابات النفسية [11]، كما أظهرت المستخلصات المائية والميثانولية نشاطاً قوياً مضاداً للأكسدة [12]. ويمتلك الهدال خصائص مضادة للالتهاب [13].

بينت دراسات سابقة أن الهدال (*Viscum Album.L*) يحتوي على فلافونيدات و مركبات فينولية وفيسكوتوكسين [14]. وقد تمكن الباحث Didem Deliorman من عزل أربع مركبات من نبات الهدال هي:

1-VA-1: Syringin.

2-VA-4: 5,7-dimethoxy-flavanone-4'-O-[β-piofuranosyl(1→2)]-β- glucopyranoside.

3-VA-9: Coniferin.

4-VA-15: Kalopanaxin [15].

كما عزل مركب آخر هو :

2,6-dimethylocta-2,7-adiene-1,6-diol-6-O-[6'-O-β-apiofuranosyl]-β-glucopyranoside [16]

- وفي عام 2012 عزل Bashar Amer وفريقه قلوئدين جديدين من الهدال

الأوربي [17] هما: 1- 4, 4',5 -trihydroxy-3,3'-

iminodibenzoic acid.

2- 4, 4',5, 5'-tetrahydroxy-3,3'-iminodibenzoic acid.

- وفي عام 2018 عزل فريق من العلماء البرازيليين مجموعة من المركبات الفينولية [18] هي:

caffeic acid , chlorogenic acid , sakuranetin , isosakuranetin, syringenin 4-O-glucoside , syringenin 4-O-apiosyl-glucoside, alangilignoside C and ligalbumoside A compounds.

-لقد تمكنا من عزل مركب جديد من نبات الهدال السوري ونكون بذلك قد أضفنا هيكلاً جديداً للمركبات العضوية وأسميناه بـ Viscumine:

تم فصل وتنقية المركب Viscumine كما هو مبين في الجزء التجريبي، وتم إثبات بنيته من خلال تقنيات مطيافية الـ NMR أحادي البعد وثنائي البعد ومطيافية الـ IR. وهو عبارة عن راسب أبيض بلوري يذوب بشكل جيد في الكلوروفورم.

#### هدف البحث:

إجراء دراسة كيميائية لنبات الهدال، لاستخلاص وعزل ما أمكن من المركبات الموجودة في هذا النبات وإثبات بنيتها ، نظراً لأهمية المنتجات الطبيعية والاستخدام الواسع لنبات الهدال في الطب خصوصاً معالجة أمراض السرطان.

#### الأجهزة والأدوات المستخدمة

- سجلت أطياف الطنين النووي المغناطيسي ، الكربوني و البروتوني على مطياف (Bruker 400MHz) وتم تسجيل أطياف IR ، على مطياف ( FT – IR ) JASCO – 410 . كما استخدم جهاز تبخير دوراني من شركة Jasco وأعمدة كروماتوغرافية مختلفة القياسات بالإضافة إلى زجاجيات مختلفة، صفائح TLC تحضيرية وتحليلية زجاجية وألمنيومية مطلية بالسيلكاجيل المفلور F<sub>240.60</sub> بقياسات مختلفة من إنتاج شركة Merck الألمانية وسيلكاجيل S. Silicagel (مخصص للأعمدة الكروماتوغرافية) ذو النعومة (230- 400 mesh, ASTM) ، سيلكاجيل Silica gel DF من شركة Riedel – De Haën AG .

#### 2.2. المواد الكيميائية المستخدمة

مذيبات عضوية (ميتانول ، كلوروفورم ، أسيتون، نظامي الهكسان) تجارية تمت تنقيتها، هيدروكسيد الصوديوم ، كلور الكالسيوم، استخدمت جميعها نقية ومن إنتاج شركات

مختلفة، والماء المقطر.

### الاستخلاص و الفصل :

تم جمع الجزء الخضري ( أوراق وأغصان النبات) لنبات الهدال ( *Viscum Album*) في أواخر موسم الإزهار من الملاحظات القريبة من جنوب منطقة قطنا في شهر آب عام 2015. وقد قام الأستاذ الدكتور أنور الخطيب ( من قسم علم النبات في كلية العلوم جامعة دمشق ) مشكوراً سابقاً في عام 2006 بتحديد هوية النبات . تم تجفيف الجزء المجموع في الظل في مكان جاف وجيد التهوية، ثم طحن ووزن، فكان وزنه بعد الطحن والتجفيف 2 كغ.

تم نقع 1 كغ من الجزء الخضري لنبات الهدال السوري في 2.5 لتر من الكلوروفورم لمدة سبعة أيام على البارد مع التحريك دورياً، فصلت الخلاصة الكلوروفورمية عن نفل النبات بالترشيح ونقع المتبقي مرة ثانية في 1.8 لتر من الكلوروفورم لمدة سبعة أيام ، فصلت الخلاصة الكلوروفورمية عن نفل النبات بالترشيح ، وحدت الخلاصتان فكان الحجم الكلي للخلاصة الكلوروفورمية (3.7) ل وقد أعطت الخلاصة اختباراً ايجابياً للترينات. تم تركيز الخلاصة بتبخير المذيب بواسطة مبخر دوراني فصلنا على خلاصة مركزة وزنها البدائي (79) غ وهي مادة لزجة بنية قاتمة اللون ، تذوب بشكل جزئي في نظامي الهكسان و تذوب أيضاً بشكل جزئي في البنزن ، وتذوب بشكل أفضل في الكلوروفورم وفي الأسيتون . تركت الخلاصة في المجفف لمدة تسعة أيام فصلنا على كتلة خضراء قاتمة وزنها النهائي (47) غ .تم استخلاص الخلاصة الكلوروفورمية بالايتر الأيتلي(15-10) مل/غ مرتين، فصلنا على خلاصة ايترية حجمها (580) مل (بسبب انخفاض درجة تبخر الايتر الايتلي وارتفاع درجة الحرارة اثناء الاستخلاص)، و متبقي صلب أهمل لصغر وزنه. عولجت الخلاصة الايترية بمحلول ماءات الصوديوم % 25 لعدة مرات حيث تشكل نتيجة المعالجة الأولى والثانية راسب (H1) أبيض مخضر تم فصله بالترشيح وكان وزنه(9.2) غ، وتبين انه لا يذوب في نظامي الهكسان والبنزن ، ويذوب بشكل جزئي في الكلوروفورم والأسيتون ويذوب بشكل أفضل في الميثانول. ثم غسلت الخلاصة الإيتيرية

بالماء المقطر حتى تمام التعديل ، و جففت بكلور الكالسيوم ورشحت ثم بخرت الخلاصة الإيتيرية حتى تمام التجفيف، فكان وزنها النهائي (13) غ وتذوب بصعوبة في نظامي الهكسان وحلقي الهكسان وتذوب في البنزن والإيتر الايتيلي و الكلوروفورم بشكل كامل.

### الفصل والتنقية:

#### الفصل التمهيدي للخلاصة الإيتيرية المعتدلة :

بهدف فصل مكونات الخلاصة الإيتيرية المعتدلة فصلاً تقريبياً (تمهيدياً) تم تعبئة (185) غ من السيلكاجل ذي النعومة mesh (400 – 230) بالطريقة الجافة في عمود كروماتوغرافي قطره(4) سم وطوله (80) سم وحمل عليه 4 غ من الخلاصة الايتيرية المعتدلة بالطريقة الجافة . ثم جرفت مكونات الخلاصة من العمود بالجمل التالية:

نظامي هكسان : كلوروفورم ( 0:100 ، 1:99 ، 3:97 ، 5:95 ، 6:94 ، 7:93 ، 8:92 ، 9:91 ، 10:90 ، 11:89 ، 12:88 ، 13:87 ، 14:86 ، 15:85 ، 16:84 ، 17:83 ، 18:82 ، 20:80 ، 22:78 ، 24 :76 ، 30:70 ) ، وكان أحجام هذه الجمل على الترتيب (ل): 1 ، 0.5 ، 1 ، 0.5 ، 0.5 ، 1 ، 1.5 ، 1.6 ، 1.8 ، 1.6 ، 1.5 ، 1 ، 1 ، 1 ، 1 ، 1.5 ، 2 ، 2 ، 1.6 ، 1.8 ، 1.7 ، 1.5 ، 1 ، 1 .

وتم جمع مذيبات الجرف الخارجة من العمود بأجزاء متساوية حجم كل منها 100 مل ورقمت الأجزاء بحسب تتالي خروجها من العمود. وتمت مراقبة سير عملية الفصل بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C . و وحدت الأجزاء الفرعية المتشابهة وبخر المذيب. فتم الحصول على ثلاث أجزاء رئيسية

\* تم الحصول على الجزء الأول ( E3 ) بتوحيد الأجزاء الفرعية: (79-84) المتشابهة والمنجرفة من العمود بالجملة نظامي هكسان : كلوروفورم (10:90) وكان وزن هذا الجزء بعد تبخير المذيب (89) مغ وهو مادة صمغية تذوب بصعوبة في نظامي الهكسان ، بينما تذوب جيداً في الكلوروفورم.

#### الفصل الدقيق ( التنقية ) :

\* تم تحميل الجزء الأول ( E3 ) بالطريقة الجافة على عمود كروماتوغرافي قطره 10م

وطوله 20 سم يحوي طوراً صلباً من السيليكاجيل وزنه 10 غ ثم جرفت مكونات هذا الجزء من العمود بالجمال التالية: نظامي هكسان: كلوروفورم (1:99، 3:97، 5:95، 8:92، 10:90، 11:89، 13:87) وكان أحجام هذه الجملة على الترتيب (مل): 100، 100، 150، 130، 170، 150، 170. وتم جمع مذيبات الجرف الخارجة من العمود بأجزاء متساوية حجم كل منها 10 مل ورقمت

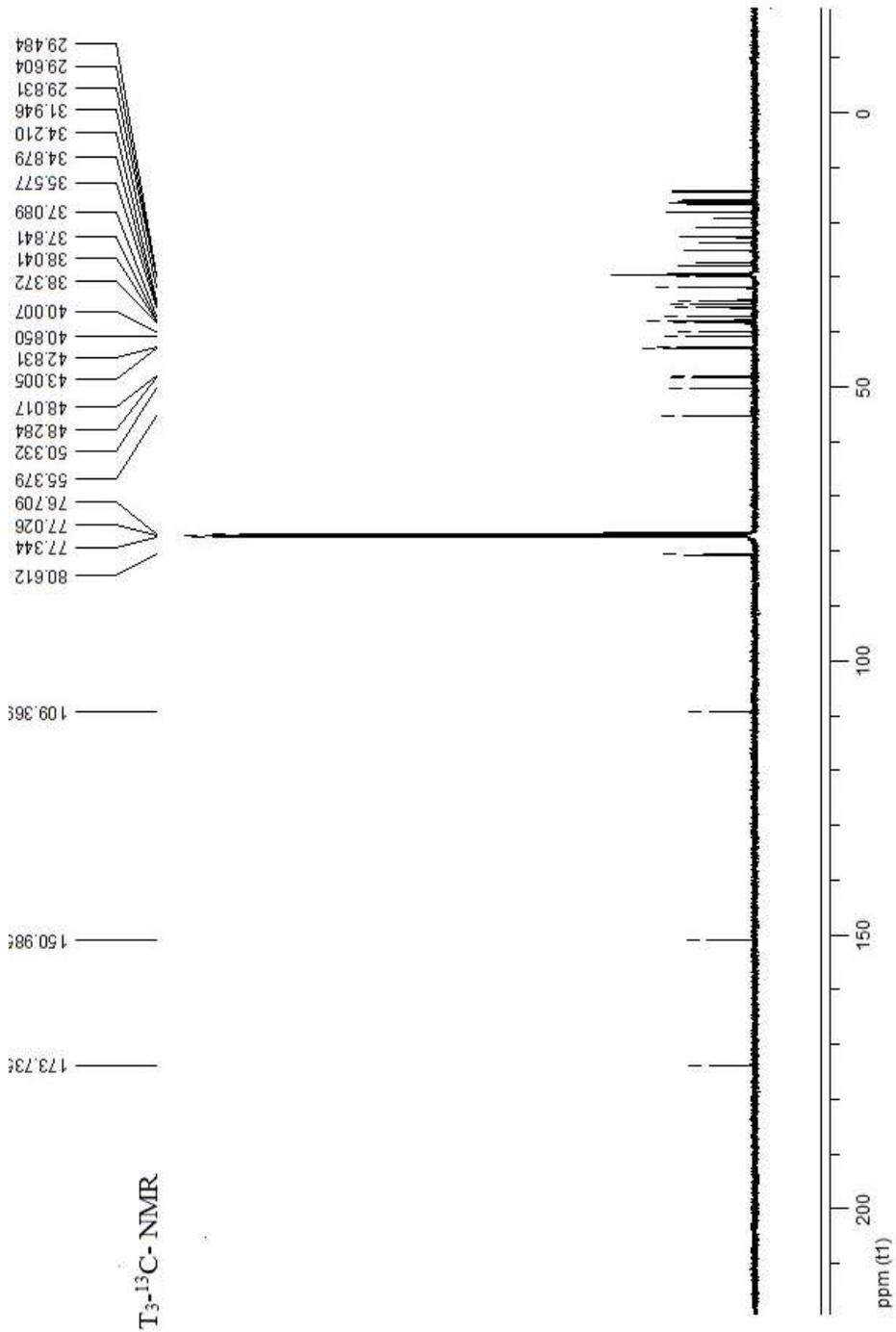
الأجزاء بحسب تتالي خروجها من العمود. وتمت مراقبة سير عملية الفصل بكمروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C. فتم الحصول بعد توحيد الأجزاء الفرعية (87-96) المتماثلة والمنجرفة من العمود بالجملة نظامي هكسان : كلوروفورم (13:87) على مركب نقي ( المركب T3 ) على شكل صمغي وزنه ( 33 ) مغ. قمنا بتسجيل الأطياف التالية للمركب T3:

[IR, 1H-NMR ,13C-NMR ,DEPT (135°, 90°) , HETCOR , 1H-1H COSY , HMBC].

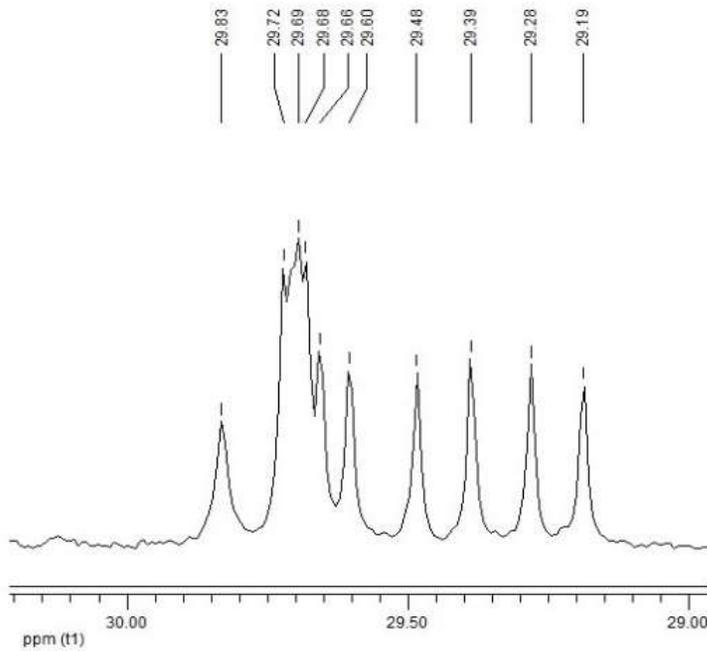
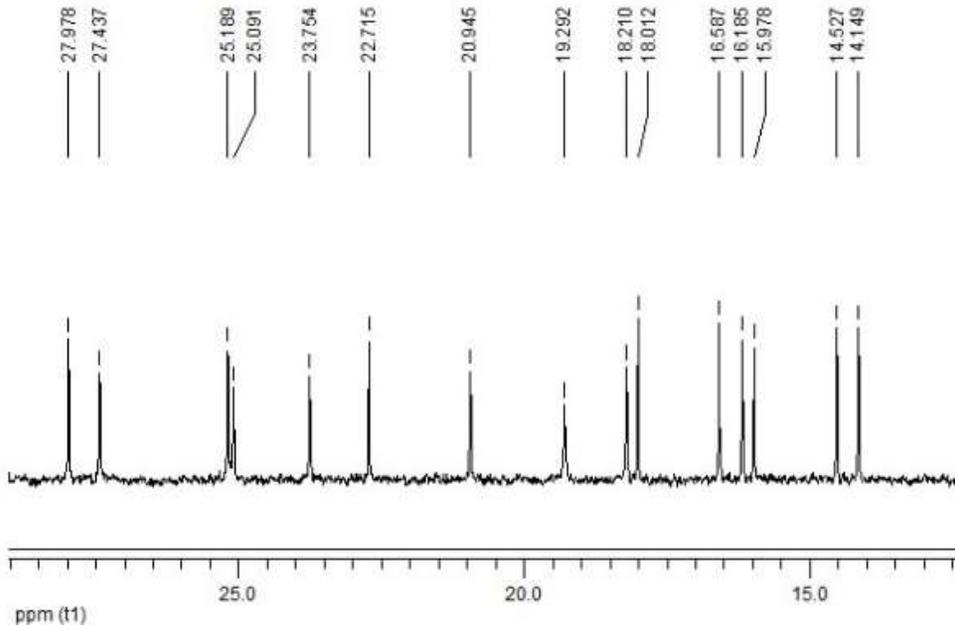
المناقشة و النتائج :

-إثبات بنية المركب T3:

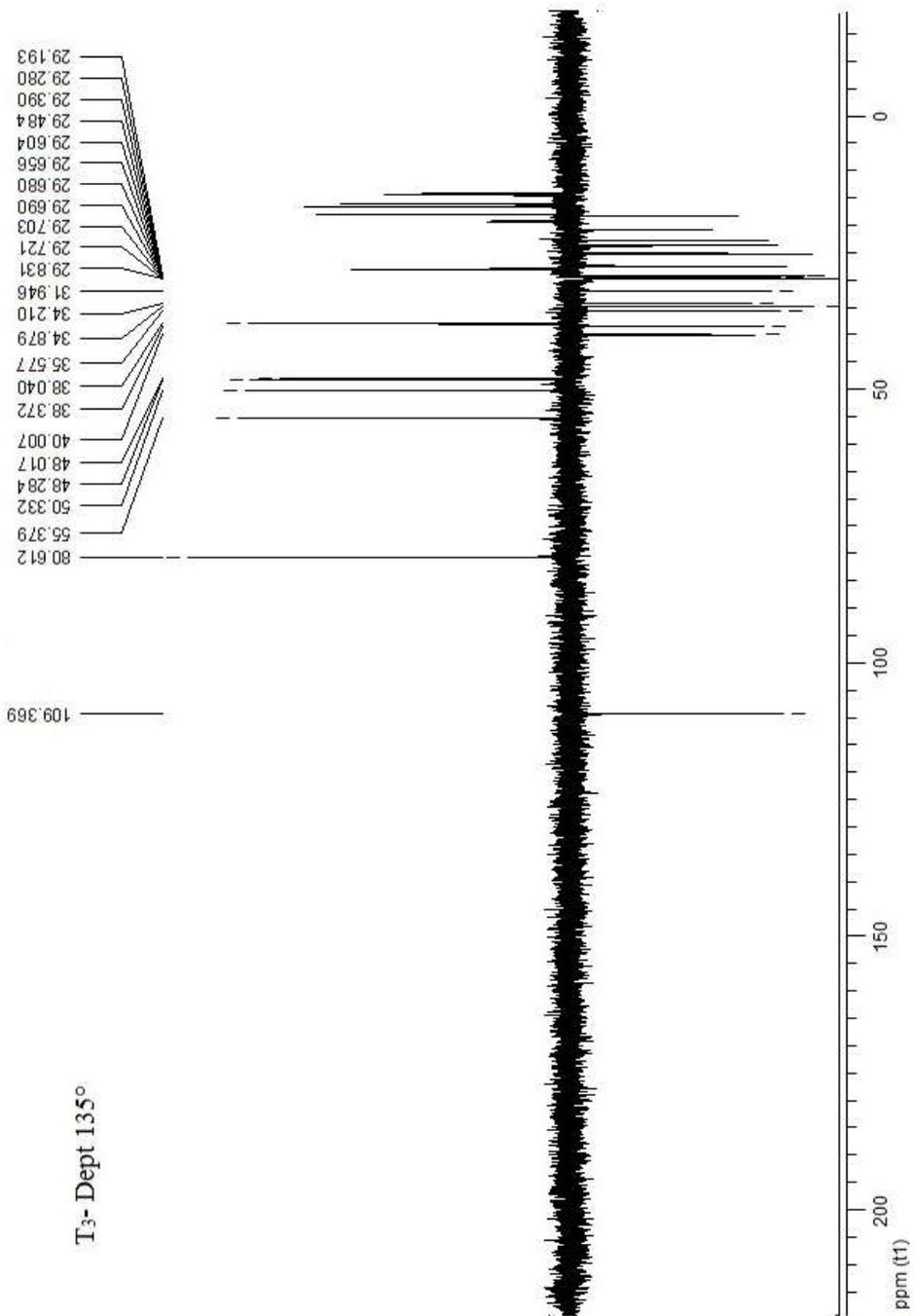
يتضح من طيف  $^{13}\text{C}$ - NMR (الشكل 1) والأجزاء الموسعة له (الشكل 2) للمركب T3 أن هيكله الكربوني يحوي 46 ذرة كربون. ويتبين من طيفي  $(135^\circ, 90^\circ)$  Dept والأجزاء الموسعة لها (الأشكال 3,4,5,6,7) أن: ثمان منها أولية ( $8\text{CH}_3$ ) ، وخمسة وعشرون منها ثانوية ( $25 \text{CH}_2$ ) ، و ست منها ثالثة ( $6\text{CH}$ ) ، و سبعة منها رابعة ( $7\text{C}$ ) (غابت إشاراتهما في طيف Dept [19]).



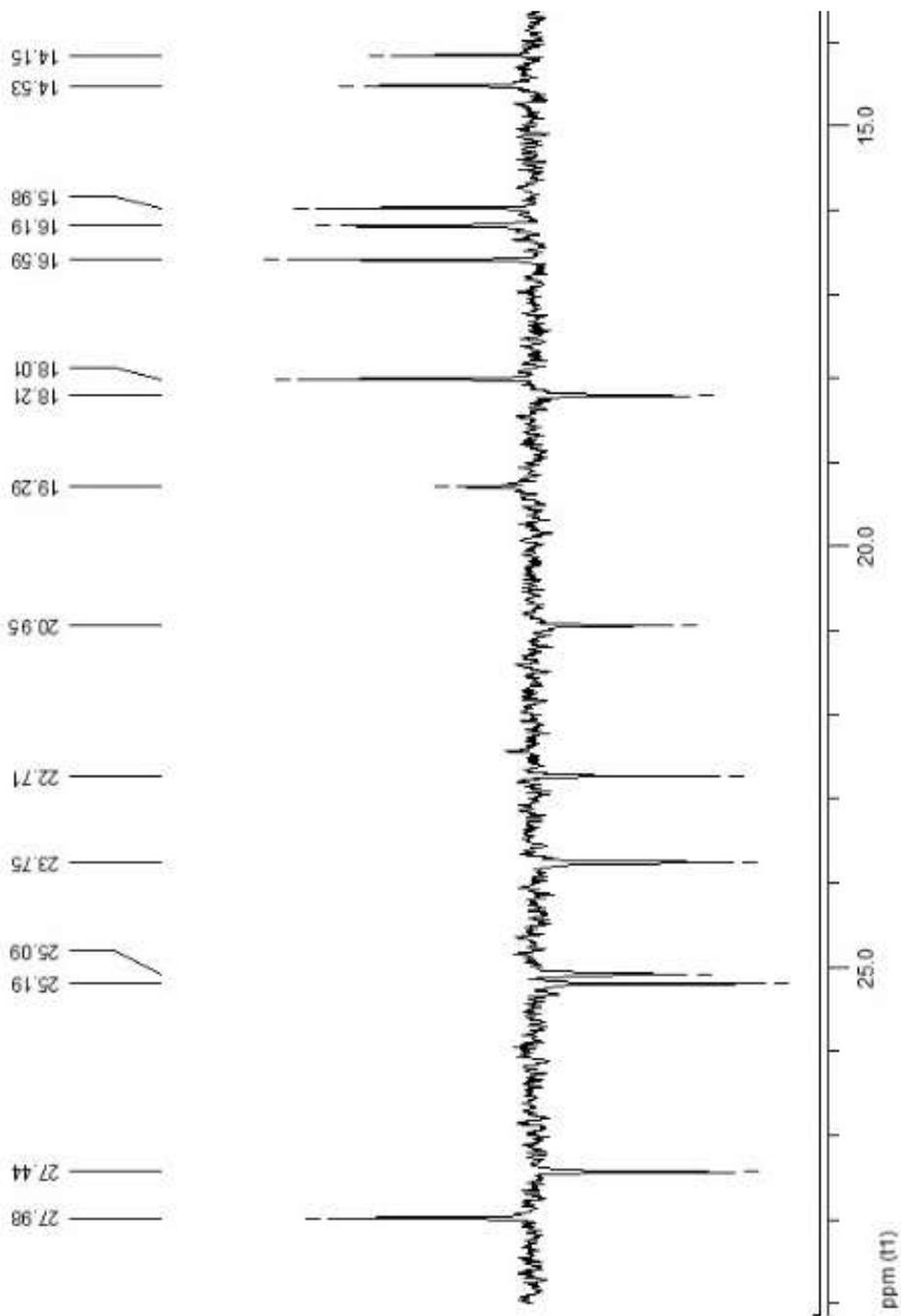
الشكل (1) طيف  $^{13}\text{C}$ -NMR للمركب Viscumine في  $\text{CDCl}_3$ .



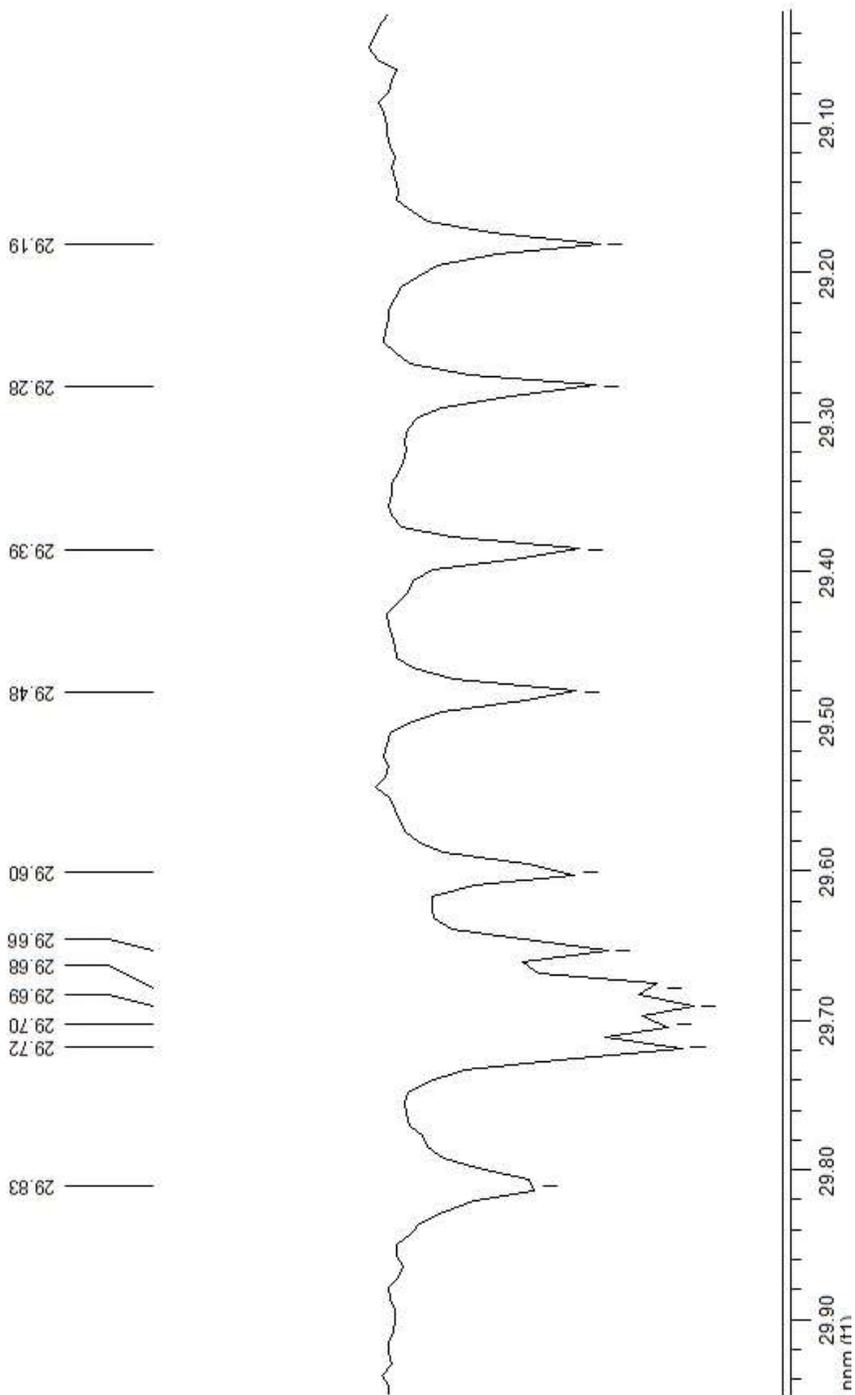
الشكل (2) جزء موسع لطيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للمركب Viscumine في الـ  $\text{CDCl}_3$ .



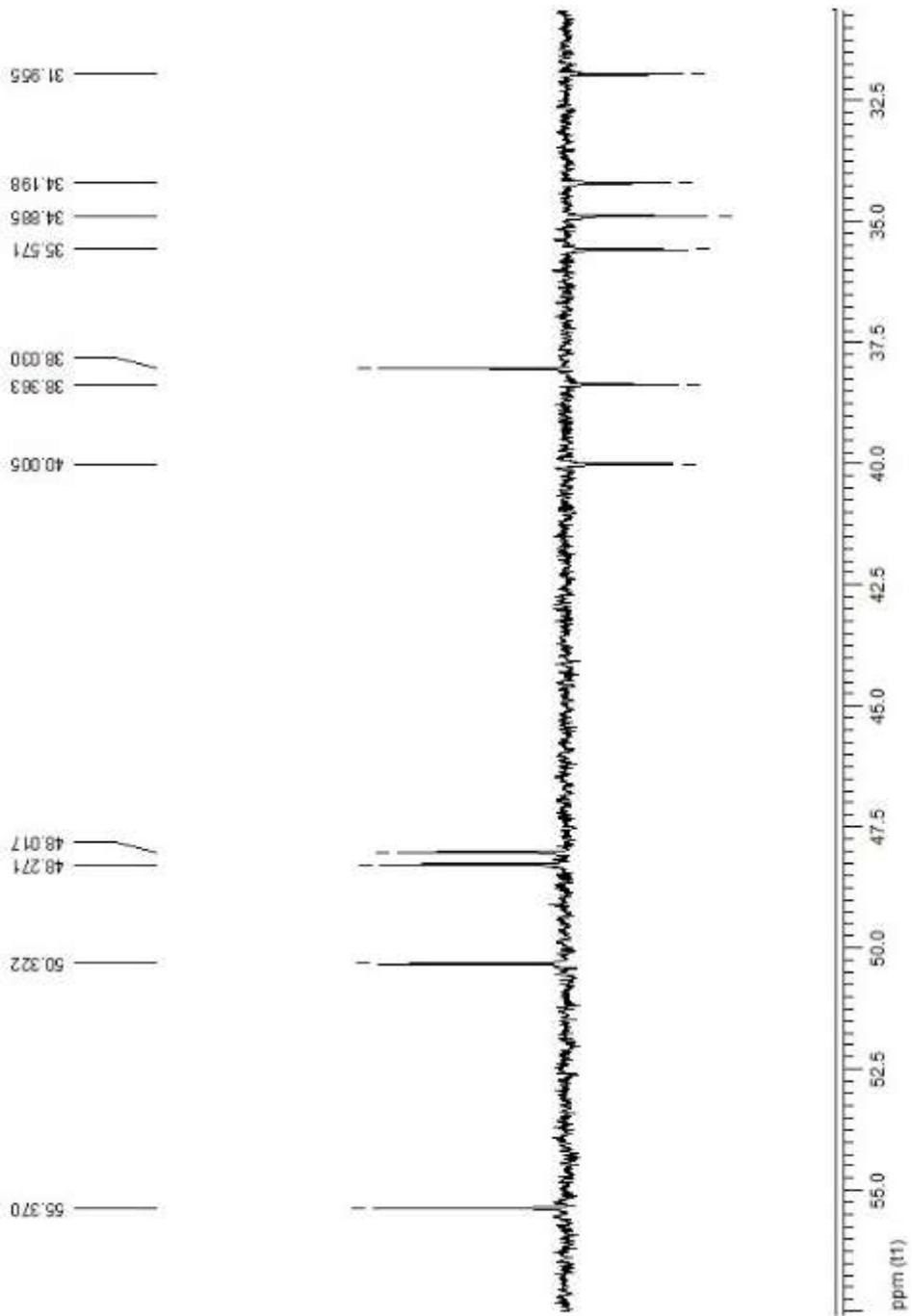
الشكل (3) طيف DEPT (135°) للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



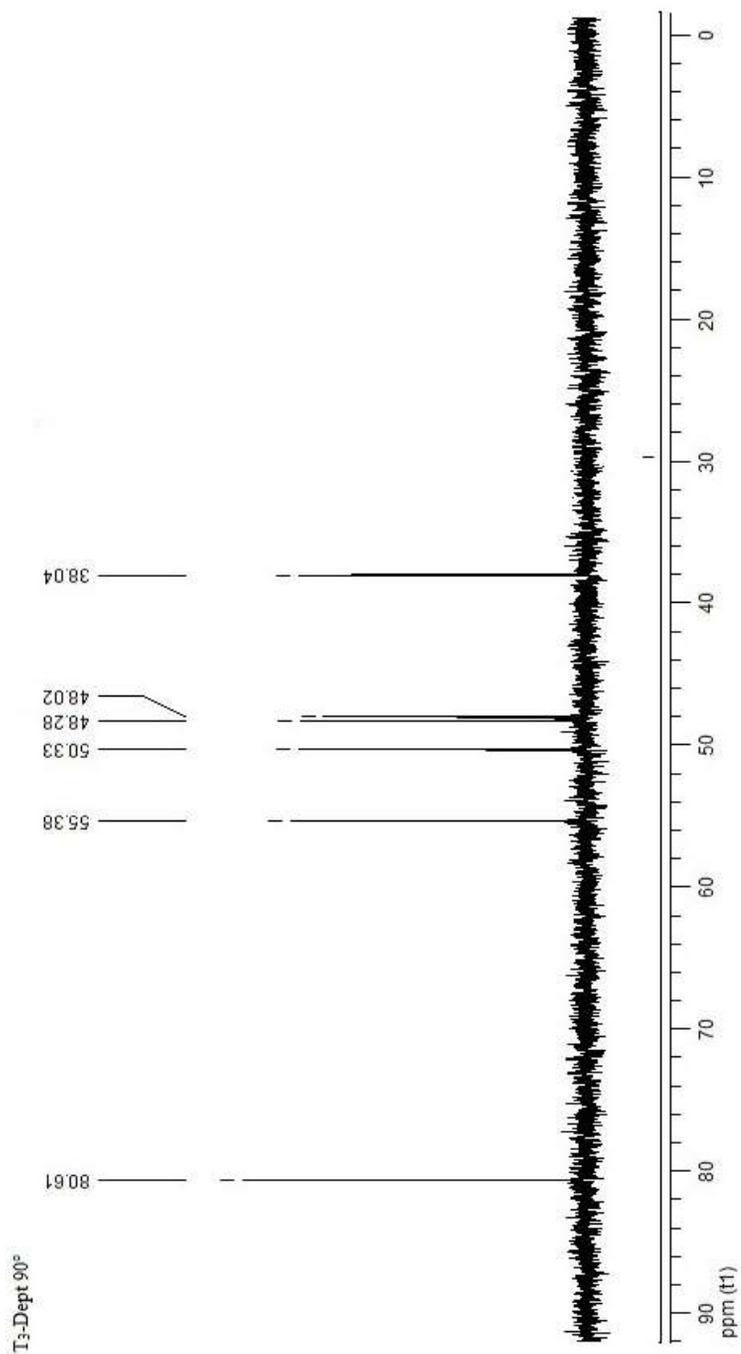
الشكل (4) جزء موسع لطيف DEPT (135°) للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



الشكل (5) جزء موسع لطيف DEPT (135°) للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



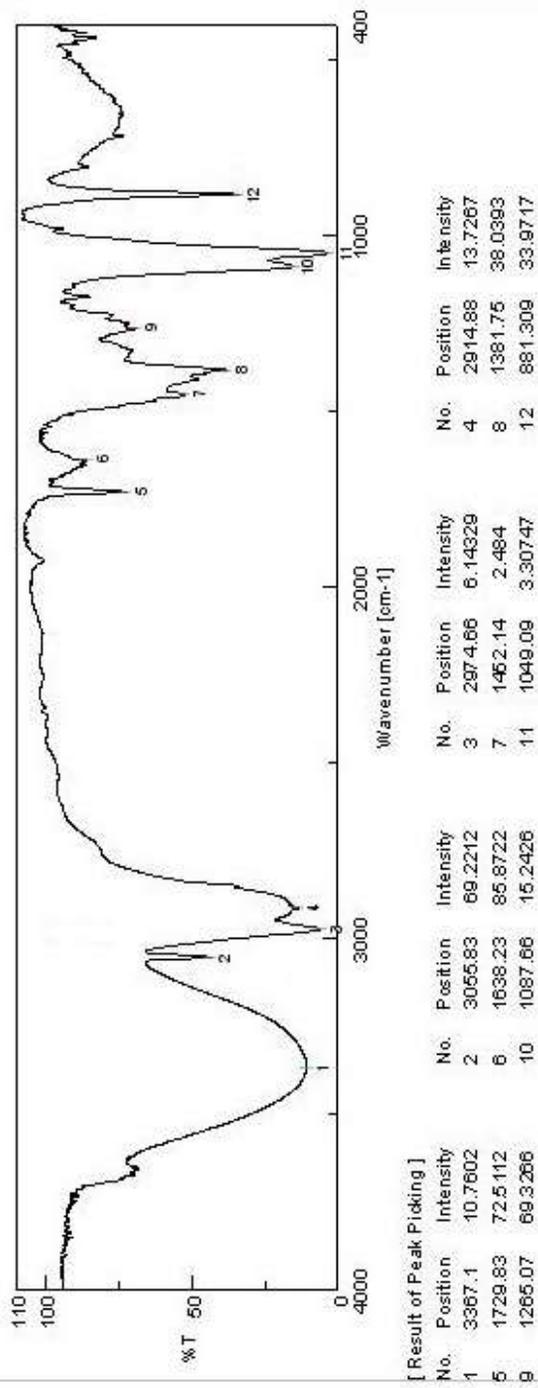
الشكل (6) جزء موسع لطيف DEPT (135°) للمركب Viscumine في الـ CDCl<sub>3</sub>.



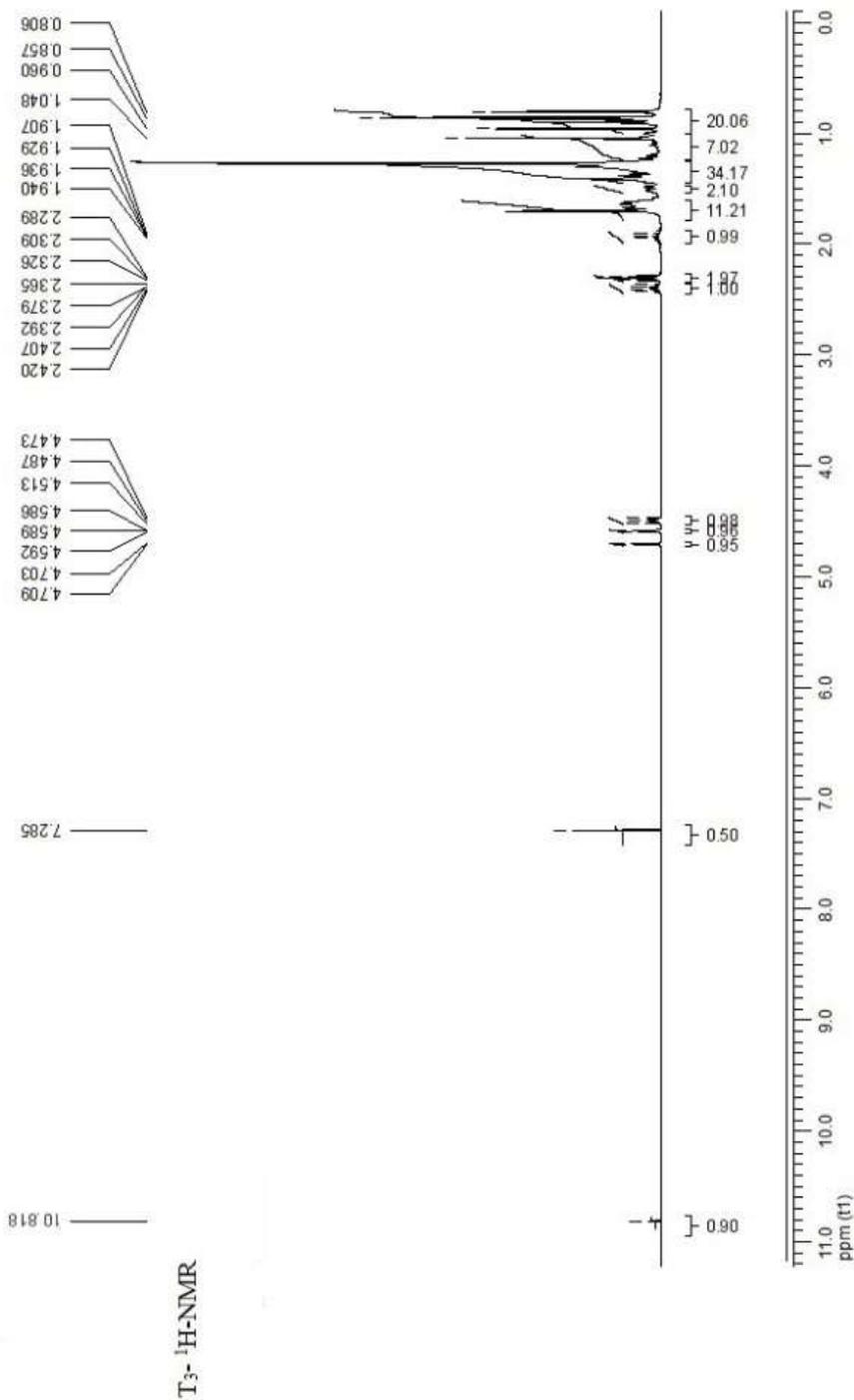
الشكل (7) طيف DEPT (90°) للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .

إن ذرة الكربون الثالثة ذات الانزياح (80.61) مرتبطة بـ OH التي يدل على وجودها ظهور عصابة امتصاص عند ( $3367.1\text{cm}^{-1}$ ) في طيف IR (الشكل 8) لهذا المركب العائد للزمرة  $\text{OH}$ —، بالإضافة إلى وجود امتصاص لها عند ( $1087.66\text{cm}^{-1}$ ) عائد للرابطة  $\text{C—OH}$ ، كما يدل على ذلك قيمة انزياح البروتون المرتبط بها ( $\delta = 4.485$ ) في طيف  $^1\text{H-NMR}$  (الشكل 9) تم استنتاج ذلك من طيف HETCOR (الشكل 10).

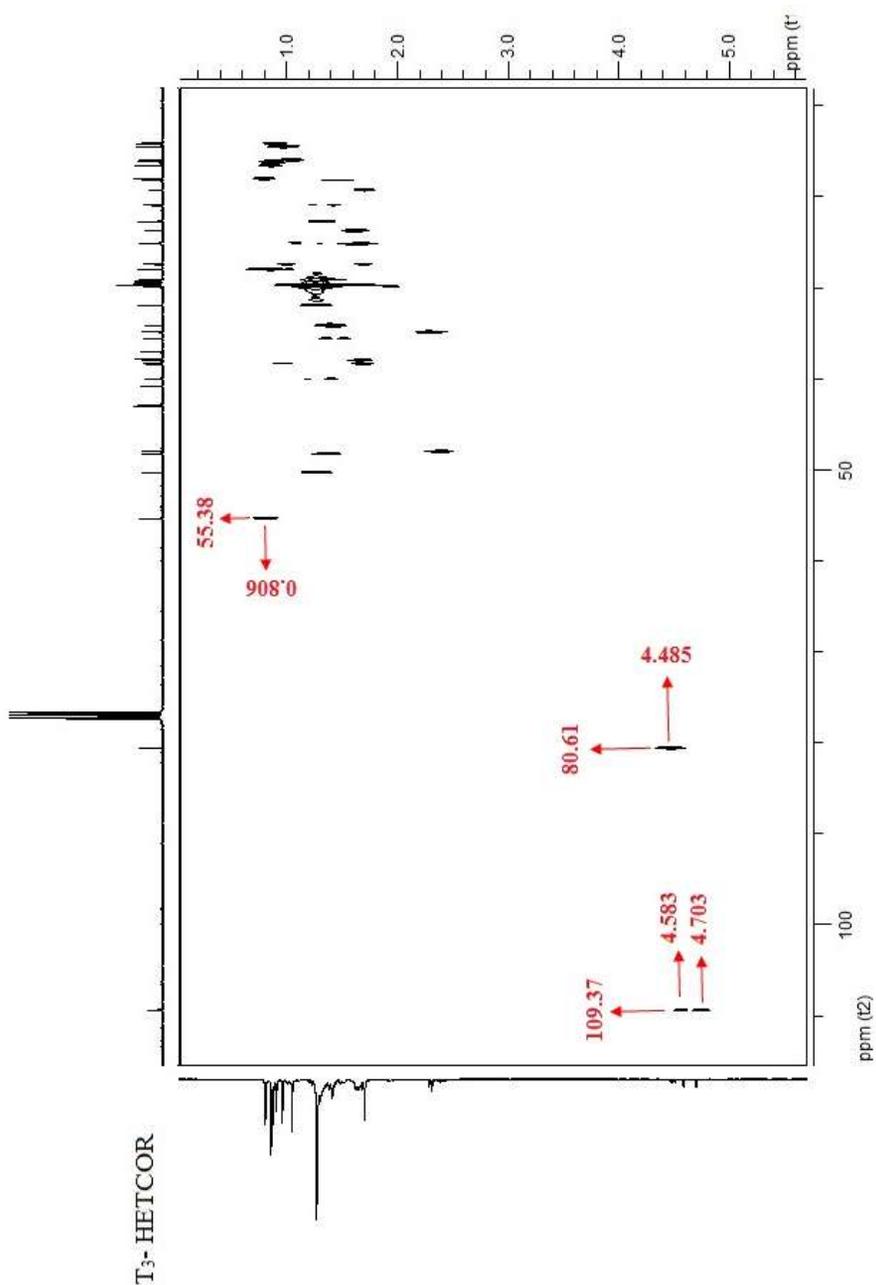
## Peak Find - T-3



الشكل (8) طيف IR للمركب Viscumine



الشكل (9) طيف  $^1H$ -NMR للمركب Viscumine في  $CDCl_3$ .



الشكل (10) طيف HETCOR للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .

وذرة الكربون الرابعة ذات الانزياح ( 173.735 ) هي عائدة لزمرة كربوكسيلية



طيف  $^1\text{H-NMR}$  (الشكل 9)، ووجود امتصاص عند ( $1729.83\text{ cm}^{-1}$ ) في طيف

IR (الشكل 8) لهذا المركب العائد للزمرة الكربوكسيلية

كما يشير الانزياح (150.99) إلى ذرة كربون رابعة  $\text{C}=\text{C}$  ومن المفترض أن

تكون ضمن حلقة اليغاثية، و ذرة الكربون الثالثة ذات الانزياح (109.37) هي:

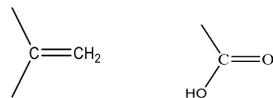
$\text{CH}_2=\text{C}$ ، ويؤيد ذلك وجود امتصاص عند ( $3055.83\text{ cm}^{-1}$ ) في طيف IR (الشكل

8) لهذا المركب عائد لامتصاص الامتطاط للرابطة  $\text{CH}_2=\text{C}$ .

نستنتج من مجمل ما سبق الصيغة المجملة  $\text{C}_{46}\text{H}_{82}\text{O}_3$  للمركب T3 ، وبالتالي يكون

$$\text{عدد عدم الاشباع مساوياً إلى: } 46 - 82/2 + 1 = 6$$

- أربعة منها تقابل أربع حلقات واثنان تقابلان الزمرتين



ولنبين الآن كيف تنتظم ذرات هذا الصيغة في داخل الجزيء:

**ملاحظة:** يشير السهم (↖) إلى تزاوجات الـ HMBC ، كما يشير السهم (↘) إلى

تزاوجات الـ  $(^1\text{H-}^1\text{H})\text{COSY}$

نلاحظ: من الأجزاء الموسعة لطيف HMBC (الأشكال 11,12,13)

- أن ذرة الكربون الثالثة  $\text{C}_{40}$  ذات الانزياح (48.28) متزاوجة مع أحد بروتونات ( $\delta =$

4.703 ppm) ذرة الكربون الثانوية  $\text{C}_{44}$  ذات الانزياح (109.37) عبر ثلاث روابط ، و

ذرة الكربون الثانوية  $\text{C}_{44}$  ذات الانزياح (109.37) متزاوجة مع بروتونات ( $\delta = 1.706$

ppm) ذرة الكربون الأولية  $\text{C}_8$  ذات الانزياح (19.29) عبر ثلاث روابط . و ذرة الكربون

الثانوية  $\text{C}_{45}$  ذات الانزياح (150.99) متزاوجة مع بروتونات ( $\delta = 1.706\text{ ppm}$ ) ذرة

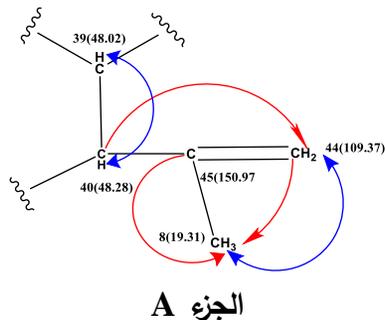
الكربون الأولية  $\text{C}_8$  ذات الانزياح (19.29) عبر رابطتين .

وأيضاً من الأجزاء الموسعة لطيف  $(^1\text{H-}^1\text{H})\text{COSY}$  (الشكلين 14,15) نلاحظ أن أحد

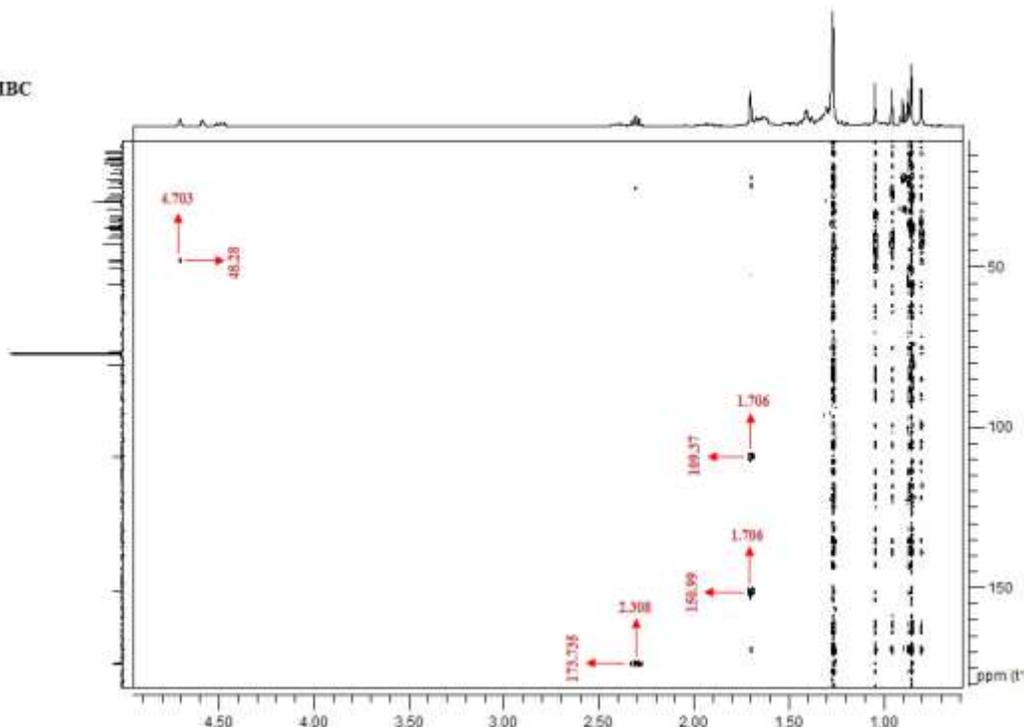
بروتوني ( $\delta = 4.583\text{ ppm}$ ) ذرة الكربون الثانوية  $\text{C}_{44}$  ذات الانزياح (109.37) متزاوج

مع بروتونات ( $\delta = 1.706$  ppm) ذرة الكربون الأولية  $C_8$  ذات الانزياح (19.29) عبر أربع روابط ، وبروتون ( $\delta = 1.38$  ppm) ذرة الكربون الثالثة  $C_{40}$  ذات الانزياح (48.28) متزاوج مع بروتون ( $\delta = 2.393$  ppm) ذرة الكربون الثالثة  $C_{39}$  ذات الانزياح (48.02) عبر ثلاث روابط

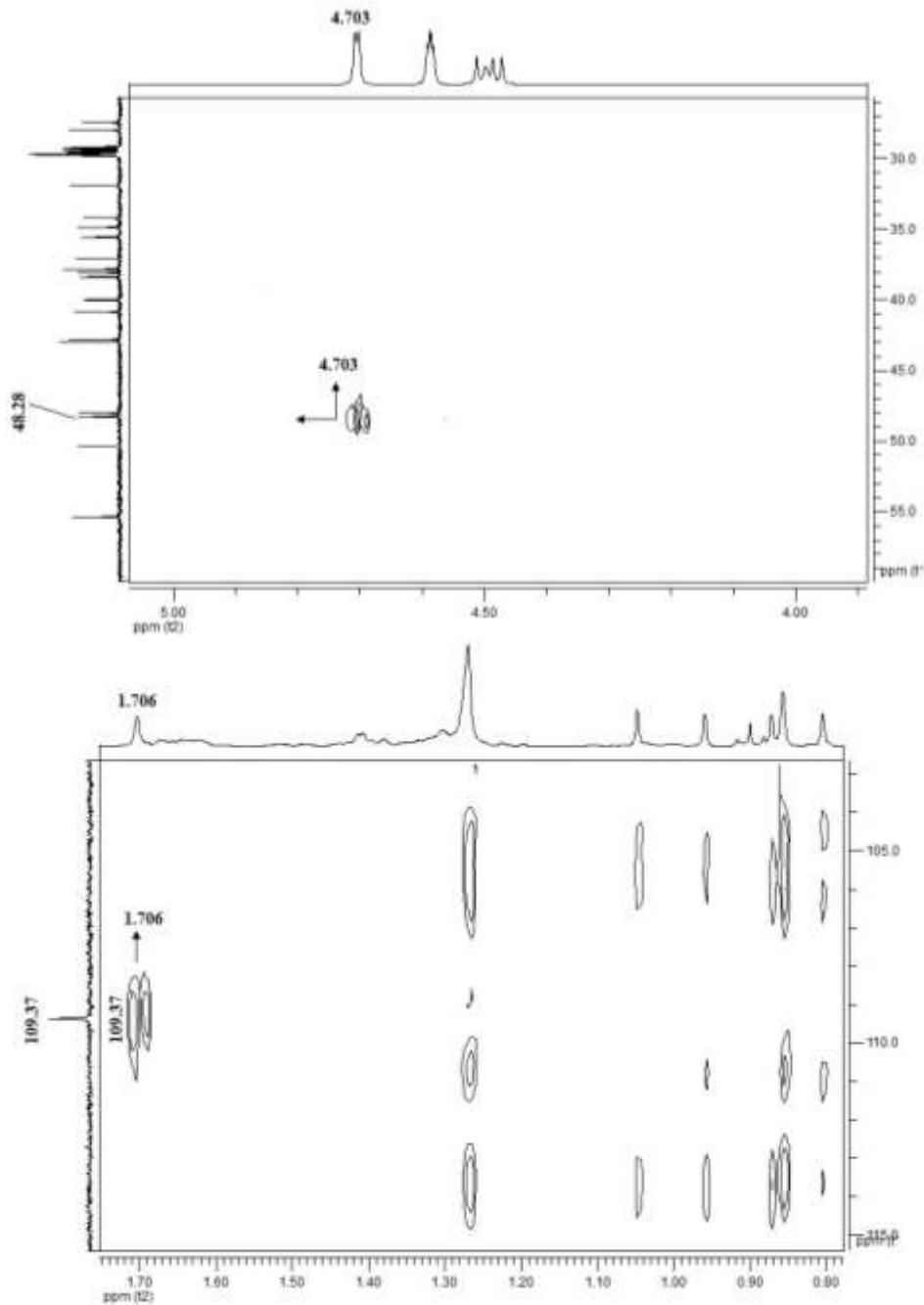
ومما ذكر أعلاه يمكن التوصل إلى رسم هذا الجزء من الهيكل الكربوني (الجزء A)



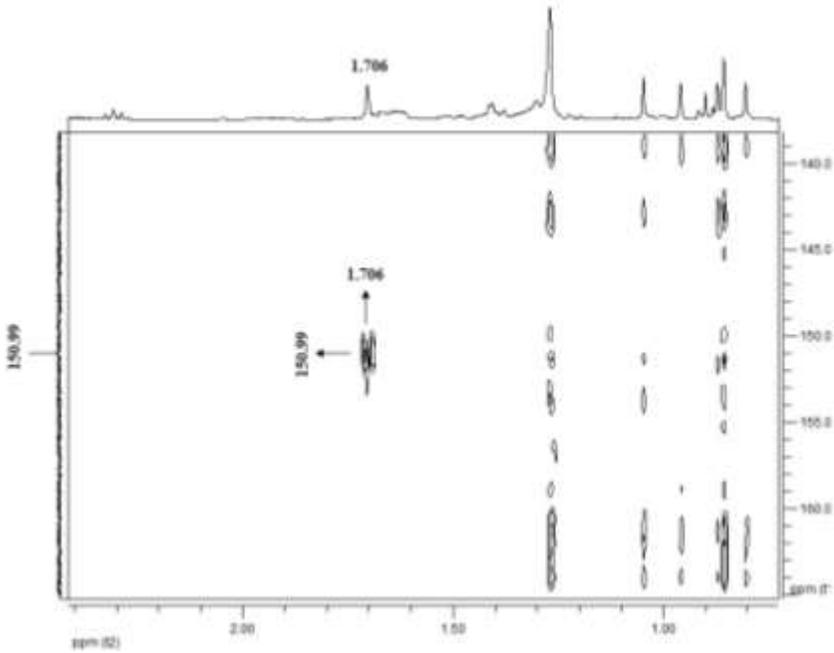
T3-HMBC



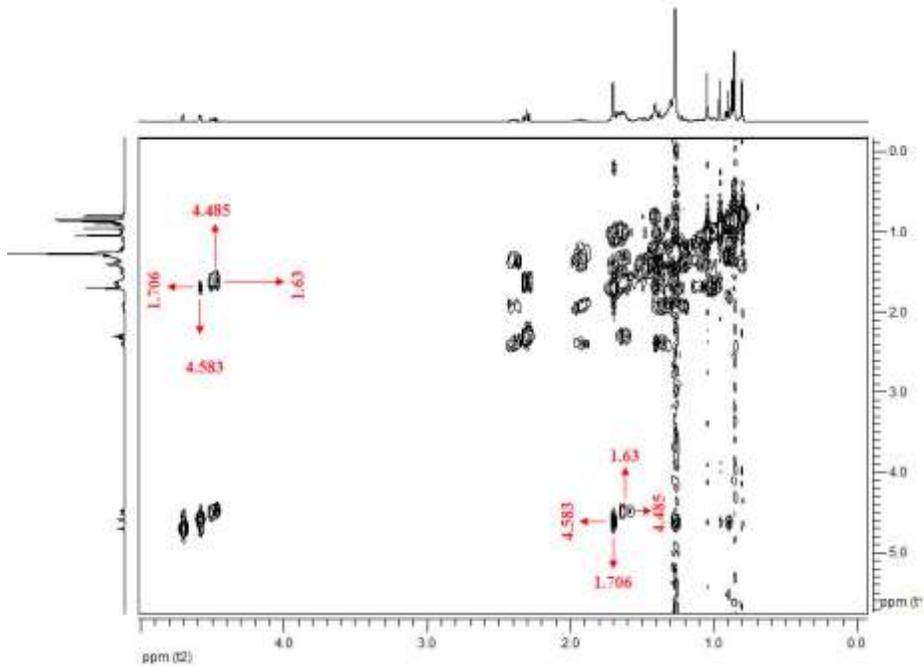
الشكل (11) طيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



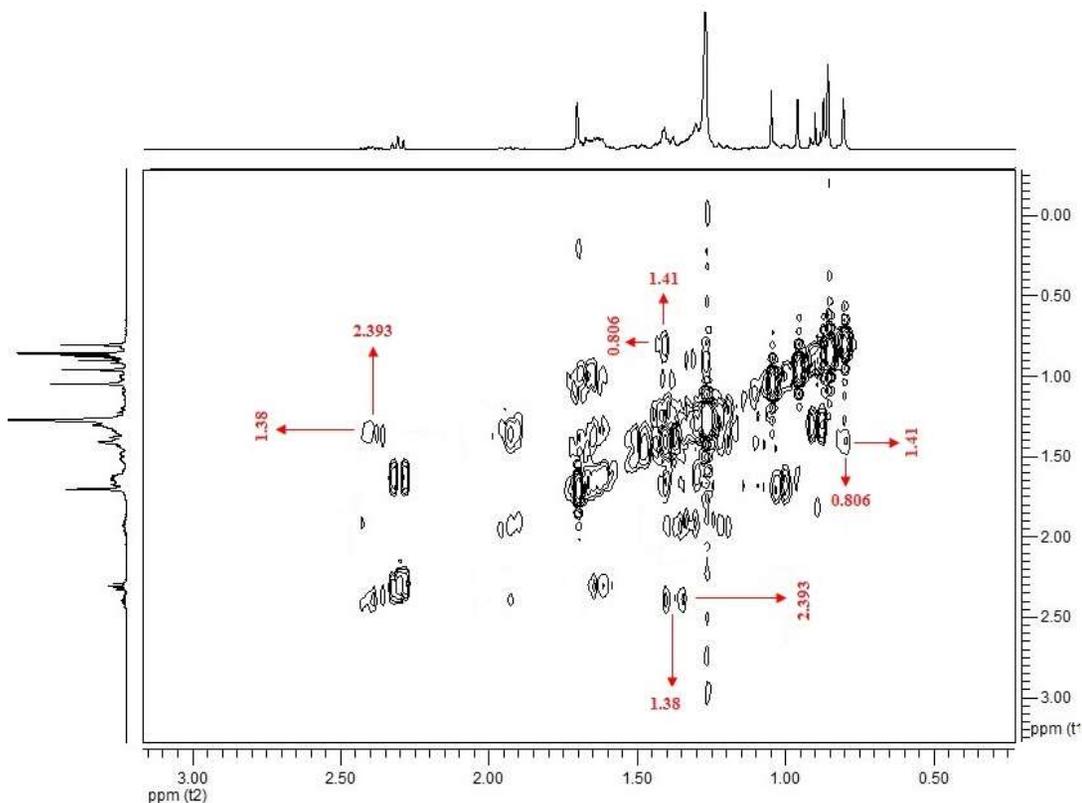
الشكل (12) جزء موسع لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $\text{CDCl}_3$ .



الشكل (13) جزء موسع لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



الشكل (14) جزء موسع لطيف  $(^1H-^1H)$  COSY للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



الشكل (15) جزء موسع لطيف  $(^1\text{H}-^1\text{H})\text{COSY}$  للمركب Viscumine في الـ  $\text{CDCl}_3$ .

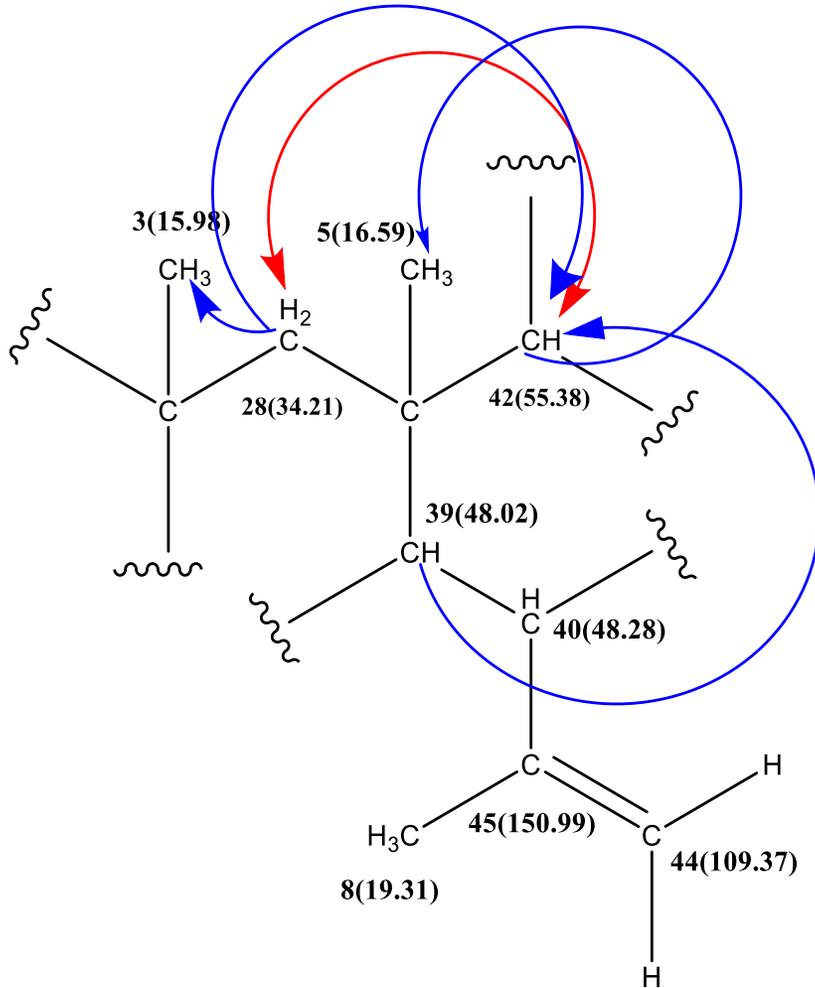
كما يتبين من الجزء الموسع لطيف HMBC (الشكل 16)

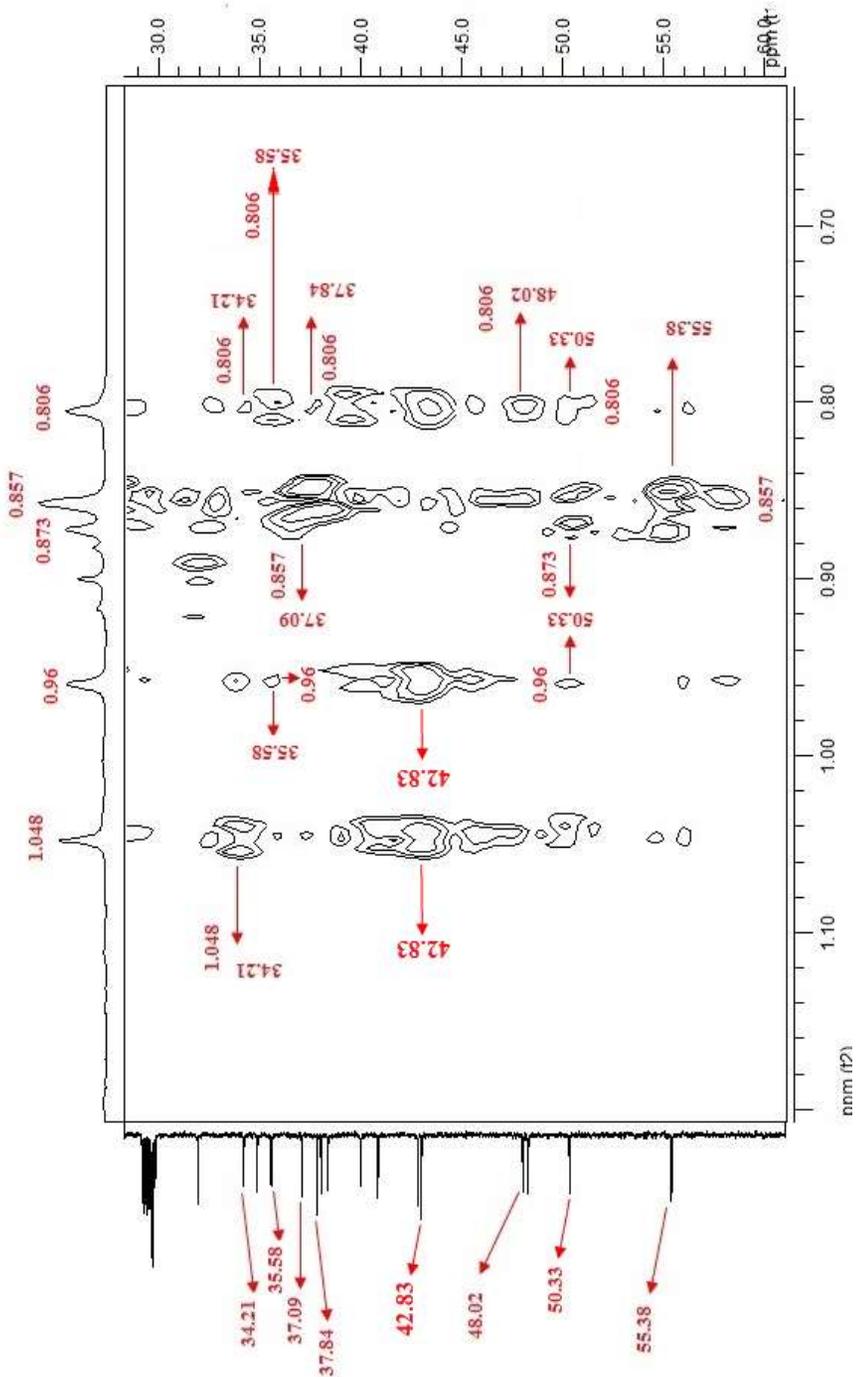
-أن ذرة الكربون الثالثة  $\text{C}_{39}$  ذات الانزياح (48.02) متزاوجة مع بروتون ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون الثالثة  $\text{C}_{42}$  ذات الانزياح (55.38) عبر ثلاث روابط . و ذرة الكربون

الثانوية  $\text{C}_{28}$  ذات الانزياح (34.21) متزاوجة مع بروتون ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون

الثالثة  $\text{C}_{42}$  ذات الانزياح (55.38) عبر ثلاث روابط ، و مع بروتونات ( $\delta = 1.048$  ppm) ذرة الكربون الأولية  $\text{C}_3$  ذات الانزياح (15.98) عبر ثلاث روابط . و ذرة الكربون الثالثة  $\text{C}_{42}$  ذات الانزياح (55.38) متزاوجة مع بروتونات ( $\delta = 0.857$  ppm) ذرة

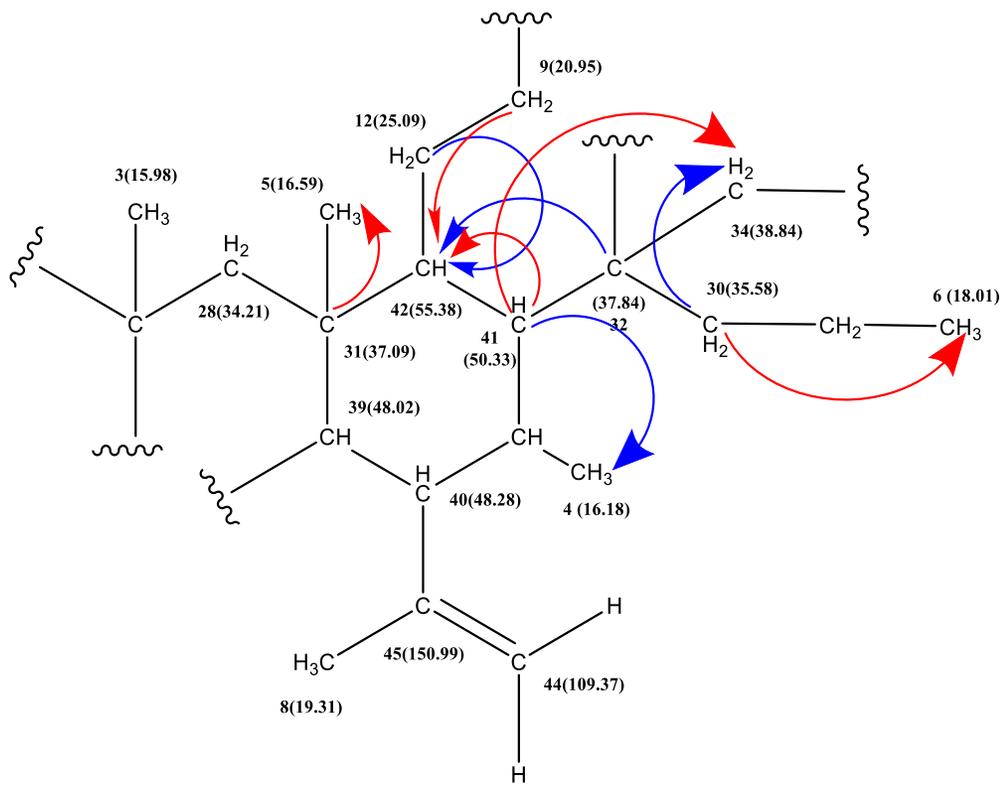
الكربون الأولية C<sub>5</sub> ذات الانزياح (16.59) عبر ثلاث روابط. وأيضاً من الجزء الموسع لطيف <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H)COSY (الشكل 15) نلاحظ أن بروتوني (δ = 1.41 ppm) ذرة الكربون الثانوية C<sub>28</sub> ذات الانزياح (34.21) متزاوجين مع بروتون (δ = 0.806 ppm) ذرة الكربون الثالثية C<sub>42</sub> ذات الانزياح (55.38) عبر أربع روابط. وبناء على ما ذكر أعلاه يمكن تطوير الجزء A من الهيكل الكربوني لنحصل على الجزء B:



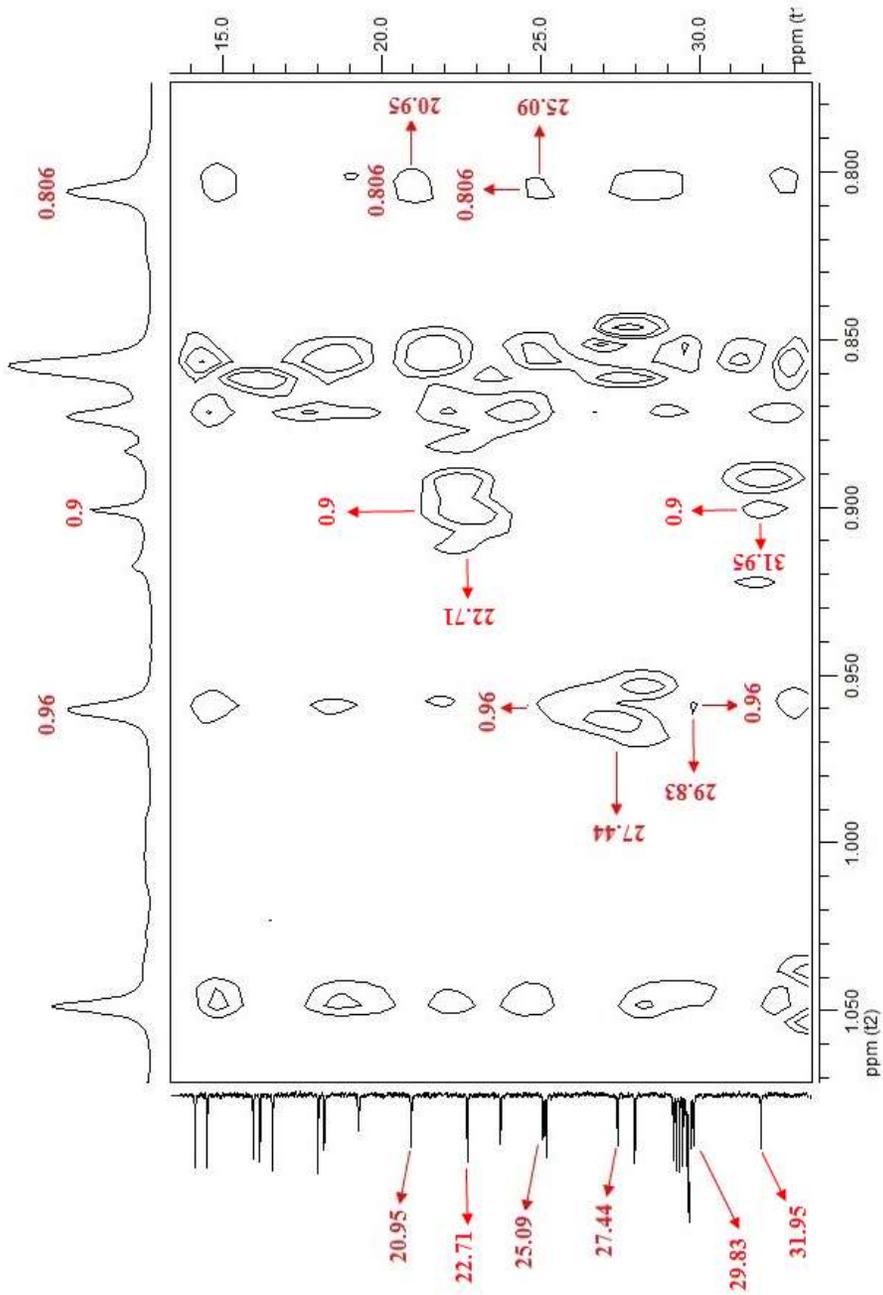


الشكل (16) جزء موسع لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ CDCl<sub>3</sub>.

كما يتبين من الاجزاء الموسعة لطيف HMBC (الشكل, 16,17) -أن ذرة الكربون الرابعة C<sub>32</sub> ذات الانزياح (37.84) متزاوجة مع بروتون ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون الثالثة C<sub>42</sub> ذات الانزياح (55.38) عبر ثلاث روابط .و ذرة الكربون الرابعة C<sub>31</sub> ذات الانزياح (37.09) متزاوجة مع بروتونات ( $\delta = 0.857$  ppm) ذرة الكربون الأولية C<sub>5</sub> ذات الانزياح (16.59) عبر رابطتين .و ذرة الكربون الثانوية C<sub>12</sub> ذات الانزياح (25.09) متزاوجة مع بروتون ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون الثالثة C<sub>42</sub> ذات الانزياح (55.38) عبر رابطتين . وذرة الكربون الثانوية C<sub>9</sub> ذات الانزياح (20.95) متزاوجة مع بروتون ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون الثالثة C<sub>42</sub> ذات الانزياح (55.38) ثلاث روابط . وذرة الكربون الثالثة C<sub>41</sub> ذات الانزياح (50.33) متزاوجة مع أحد بروتوني ( $\delta = 0.96$  ppm) ذرة الكربون الثانوية C<sub>34</sub> ذات الانزياح (38.37) عبر ثلاث روابط ،ومع بروتونات ( $\delta = 0.873$  ppm) ذرة الكربون الأولية C<sub>4</sub> ذات الانزياح (16.18) عبر ثلاث روابط ،ومع بروتون ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون الثالثة C<sub>42</sub> ذات الانزياح (55.38) عبر رابطتين .و ذرة الكربون الثانوية C<sub>30</sub> ذات الانزياح (35.58) متزاوجة مع بروتونات ( $\delta = 0.806$  ppm) ذرة الكربون الأولية C<sub>6</sub> ذات الانزياح (18.01) عبر ثلاث روابط ،ومع بروتوني ( $\delta = 1.702$  ppm)  $\delta = 0.96$  ppm) ذرة الكربون الثانوية C<sub>34</sub> ذات الانزياح (38.37) عبر ثلاث روابط .  
ومما ذُكر أعلاه يمكن تطوير الجزء **B** من الهيكل الكربوني لنحصل على الجزء **C**:



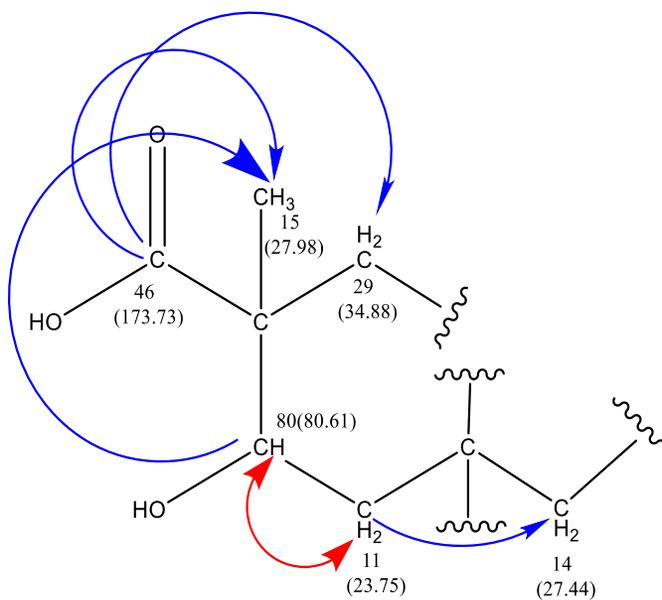
الجزء C



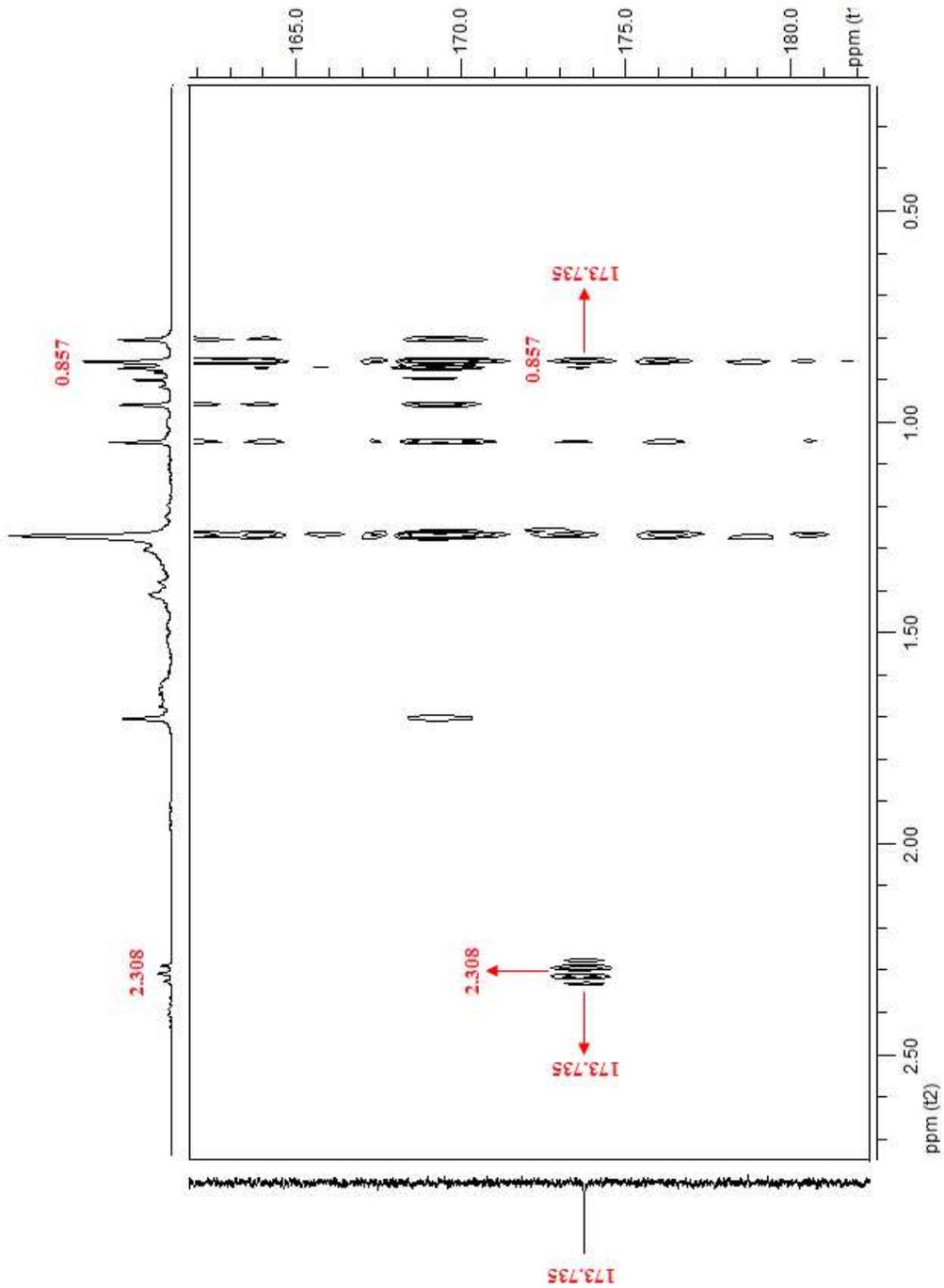
الشكل (17) جزء موسع لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $\text{CDCl}_3$ .

و يتبين من الأجزاء الموسعة لطيف HMBC (الأشكال 11,18,19,20) أن ذرة الكربون الرابعة C<sub>46</sub> ذات الانزياح (173.735) متزاوجة مع بروتوني (δ = 2.308 ppm) ذرة الكربون الثانية C<sub>29</sub> ذات الانزياح (34.88) عبر ثلاث روابط، و مع بروتونات (δ = 0.857 ppm) ذرة الكربون الاولى C<sub>15</sub> ذات الانزياح (27.98) عبر ثلاث روابط. ذرة الكربون الثالثة C<sub>43</sub> ذات الانزياح (80.61) متزاوجة مع بروتونات (δ = 0.857 ppm) ذرة الكربون الاولى C<sub>15</sub> ذات الانزياح (27.98) عبر ثلاث روابط. و ذرة الكربون الثانية C<sub>11</sub> ذات الانزياح (23.75) متزاوجة مع بروتوني (δ = 1.703 ppm) ذرة الكربون الثانية C<sub>14</sub> ذات الانزياح (27.44) عبر ثلاث روابط. وأيضاً من طيف <sup>1</sup>H-COSY (الشكل 15) نلاحظ أن بروتون (δ = 4.458 ppm) ذرة الكربون الثالثة C<sub>43</sub> ذات الانزياح (80.61) متزاوج مع بروتوني (δ = 1.63 ppm) ذرة الكربون الثانية C<sub>11</sub> ذات الانزياح (23.75) عبر ثلاث روابط،

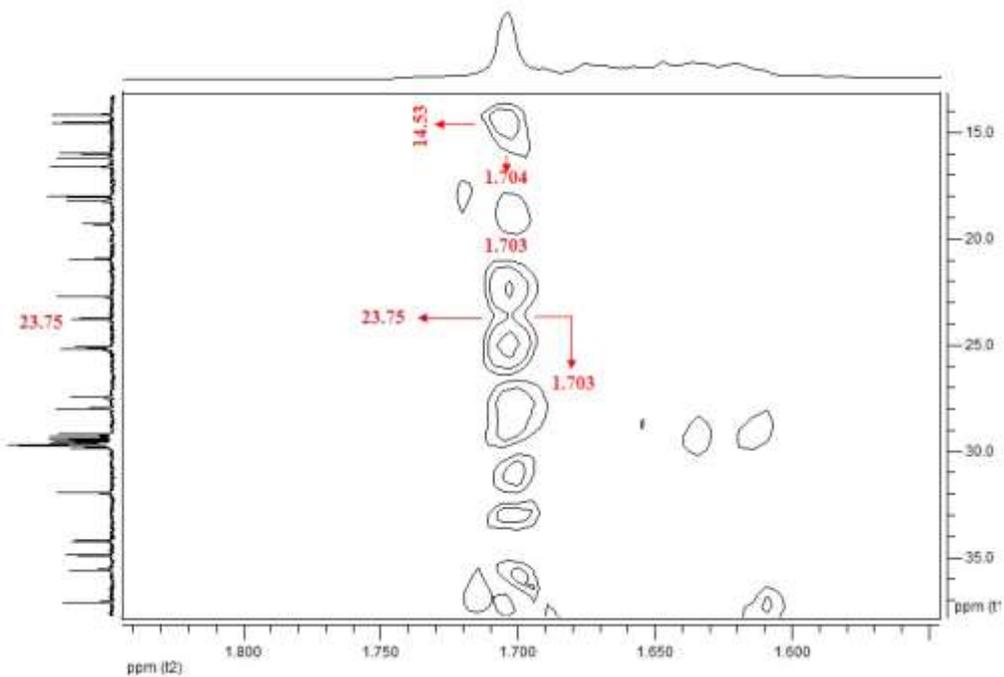
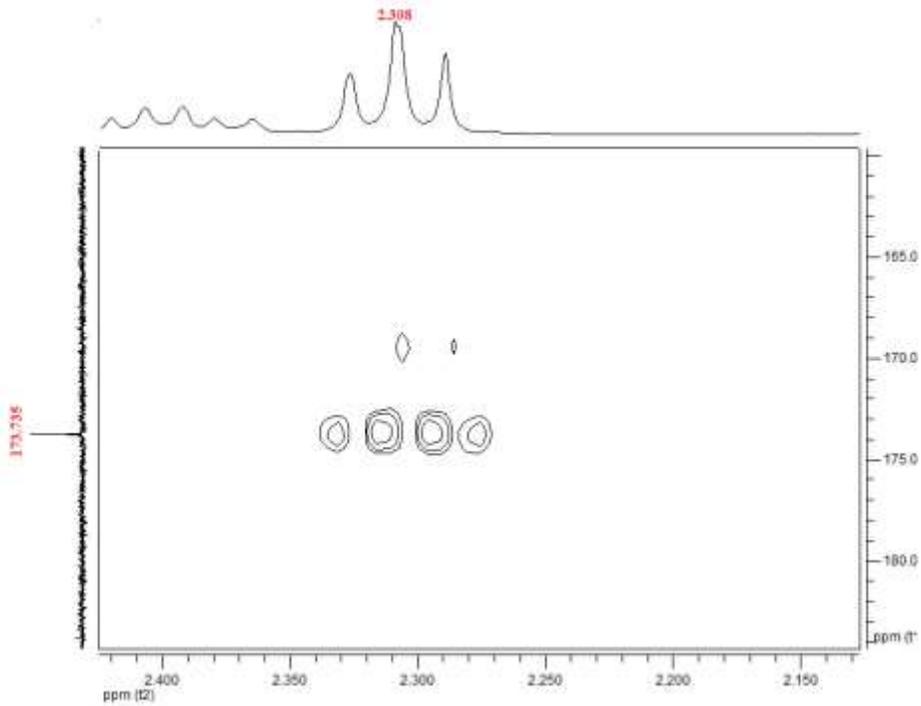
ومما ذكر أعلاه يمكن التوصل إلى رسم هذا الجزء من الهيكل الكربوني (الجزء D)



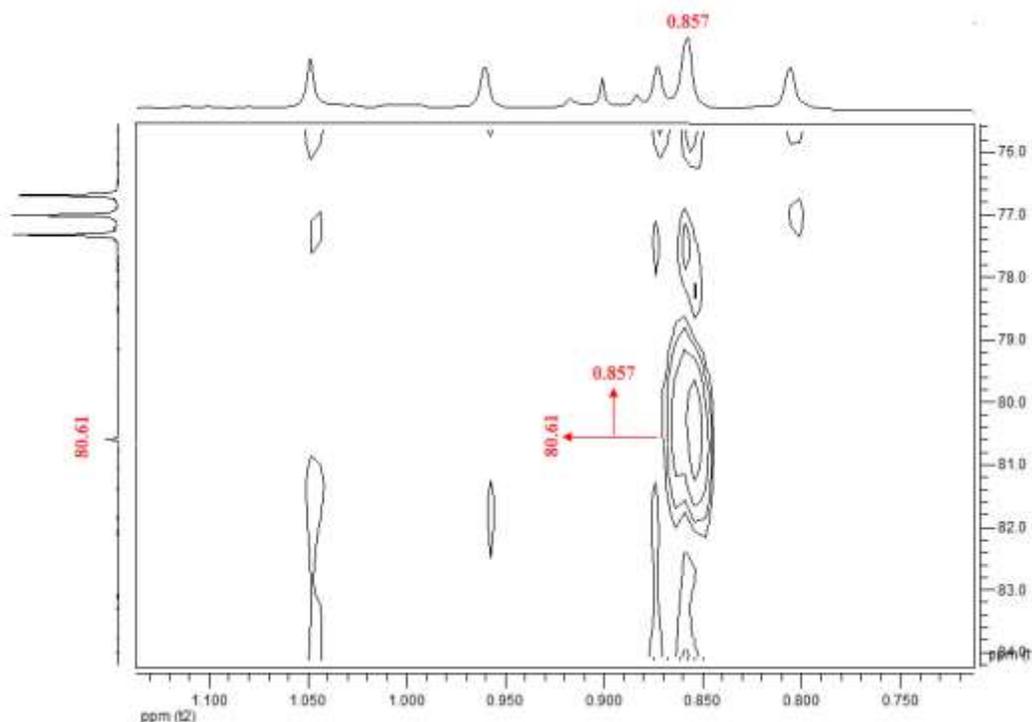
الجزء D



الشكل (18) جزء موسعة لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $\text{CDCl}_3$ .

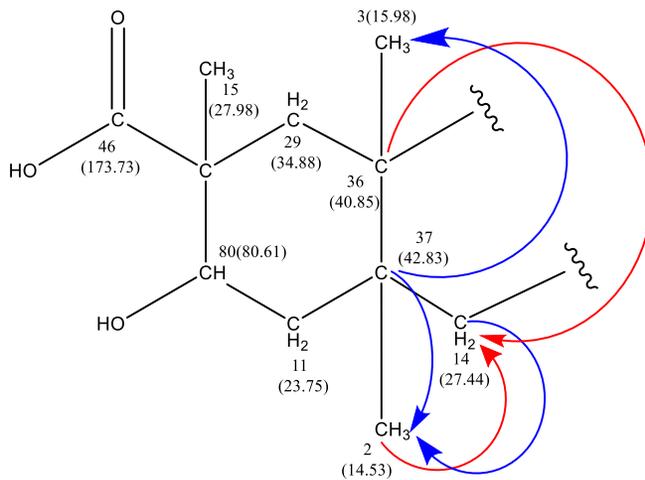


الشكل (19) أجزاء موسعة لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .

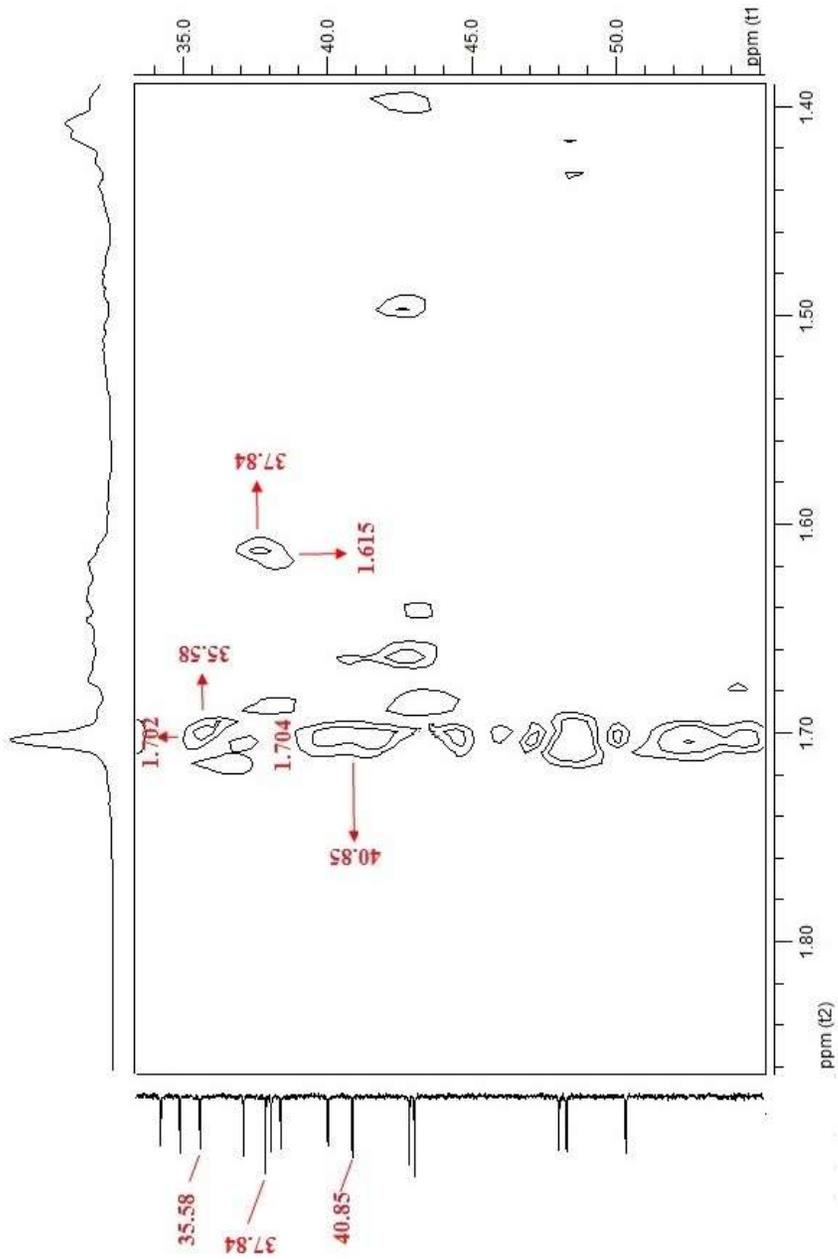


الشكل (20) جزء موسع لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ . ويتبين من الأجزاء الموسعة لطيف HMBC (الأشكال 16,17,19,21) أن ذرة الكربون الأولية  $C_2$  ذات الانزياح (14.53) متزاوجة مع بروتوني (ذرة الكربون الثانية  $C_{14}$  ذات الانزياح (27.44) عبر ثلاث روابط. و ذرة الكربون الثانوية  $C_{14}$  ذات الانزياح (27.44) متزاوجة مع بروتونات (ذرة الكربون الأولية  $C_2$  ذات الانزياح (14.53) عبر ثلاث روابط. و ذرة الكربون الرابعة  $C_{36}$  ذات الانزياح (40.85) متزاوجة مع بروتوني (ذرة الكربون الثانية  $C_{14}$  ذات الانزياح (27.44) عبر ثلاث روابط. و ذرة الكربون الرابعة  $C_{37}$  ذات الانزياح (42.83) متزاوجة مع بروتونات (ذرة الكربون الأولية  $C_3$  ذات الانزياح (15.98) عبر ثلاث روابط ومع بروتونات (ذرة الكربون الأولية  $C_2$  ذات الانزياح

(14.53) عبر رابطتين. وبناء على ما ذكر أعلاه يمكن تطوير الجزء **D** من الهيكل الكربوني لنحصل على الجزء **E**:

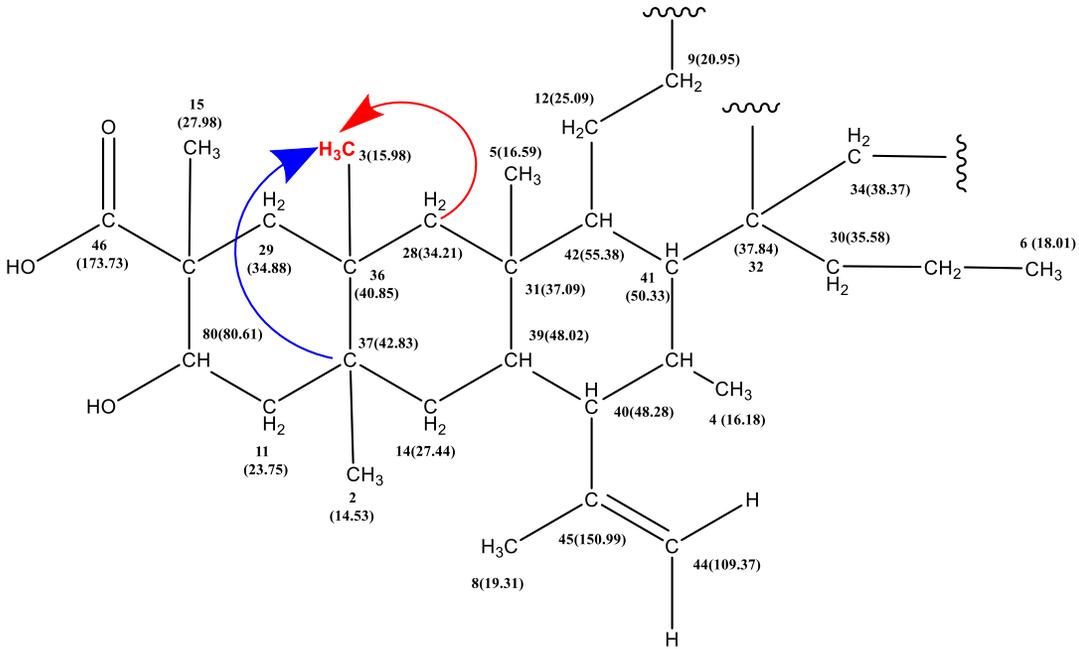


**E** الجزء



الشكل (21) جزء موسع لطيف HMBC للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .

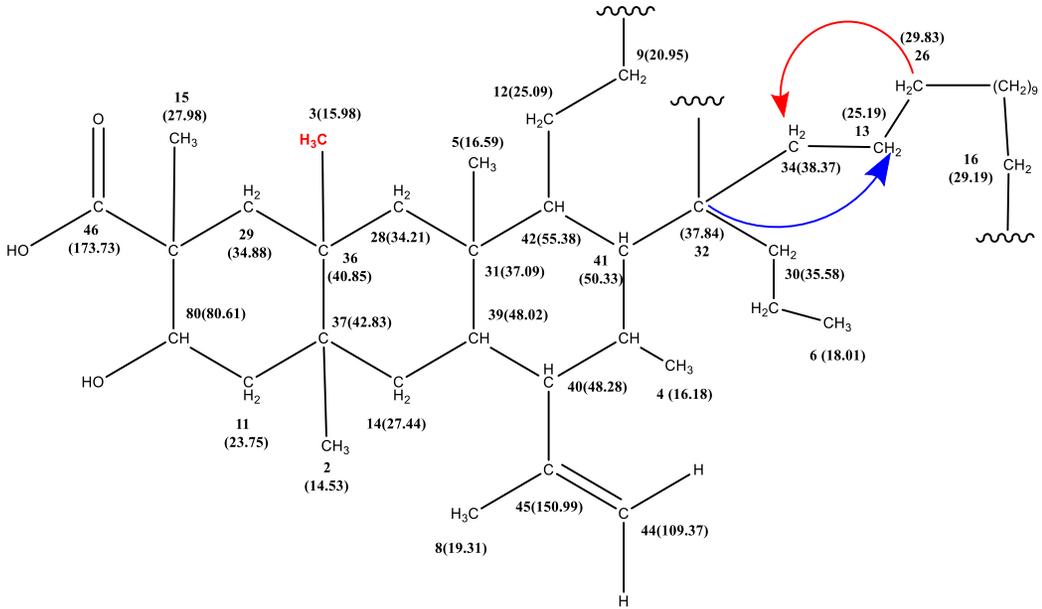
بجمع الجزئين C و E مستفيدين من نقاط التداخل المشتركة نحصل على الجزء F



الجزء F

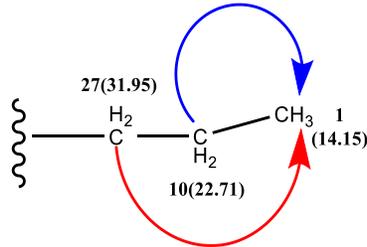
ويتبين من الاجزاء الموسعة لطيف HMBC (الشكل 17,21): أن ذرة الكربون الرابعة C<sub>32</sub> ذات الانزياح (37.84) متزاوجة مع أحد بروتوني (δ = 1.615 ppm) ذرة الكربون الثانية C<sub>13</sub> ذات الانزياح (25.19) عبر ثلاث روابط. وذرة الكربون الثانية C<sub>26</sub> ذات الانزياح (29.83) متزاوجة مع أحد بروتوني (δ = 0.96 ppm) ذرة الكربون الثانية C<sub>34</sub> ذات الانزياح (38.37) عبر ثلاث روابط .

ومما ذكر أعلاه يمكن تطوير الجزء F من الهيكل الكربوني لنحصل على الجزء G:



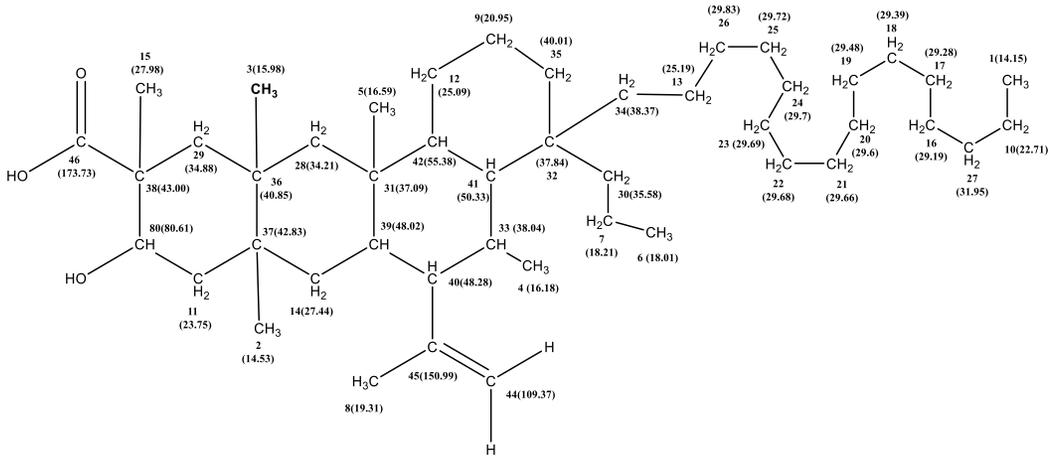
### الجزء G

كما يتبين من الجزء الموسع لطيف HMBC (الشكل 17): أن ذرة الكربون الثانوية  $C_{10}$  ذات الانزياح (22.71) متزاوجة مع بروتونات (ذرة الكربون الأولية  $C_1$  ( $\delta = 0.9$  ppm) ذات الانزياح (14.15) عبر رابطتين. وذرة الكربون الثانوية  $C_{27}$  ذات الانزياح (31.95) متزاوجة مع بروتونات (ذرة الكربون الأولية  $C_1$  ( $\delta = 0.9$  ppm) ذات الانزياح (14.15) عبر ثلاث روابط. ومما نذكر أعلاه يمكن التوصل إلى رسم هذا الجزء من الهيكل الكربوني (الجزء H)

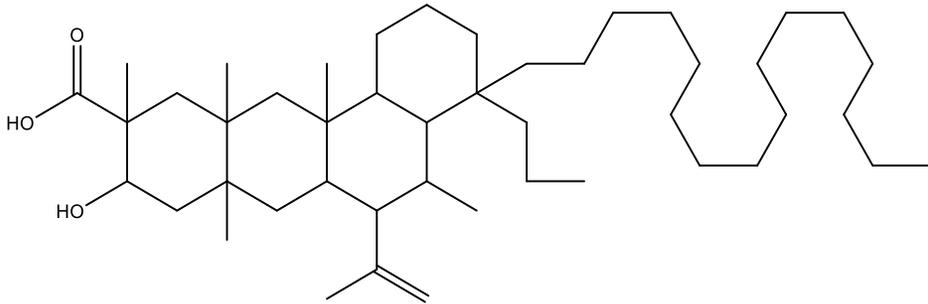


### الجزء H

ولكن نلاحظ بأن هناك ذرة كربون ثانوية  $C_{35}$  ذات الانزياح (40.01) متبقية ، وعدد عدم إشباع واحد يعود للحلقة ، لأن عدد الحلقات يجب أن يكون خمس ، والجزء H مرتبط بالسلسلة الكربونية بذرة الكربون  $C_{16}$  لأنه لو كان مرتبط بالحلقة لكان هناك ذرة كربون ثالثة وهذا غير ممكن لأن عدد ذرات الكربون الثالثة هو 6 وعدد ذرات الكربون الثالثة في الجزء G للهيكال الكربوني هو 6 وبناءً على هذه المناقشة نقوم بتعديل الصيغة السابقة لتصبح على الشكل التالي :

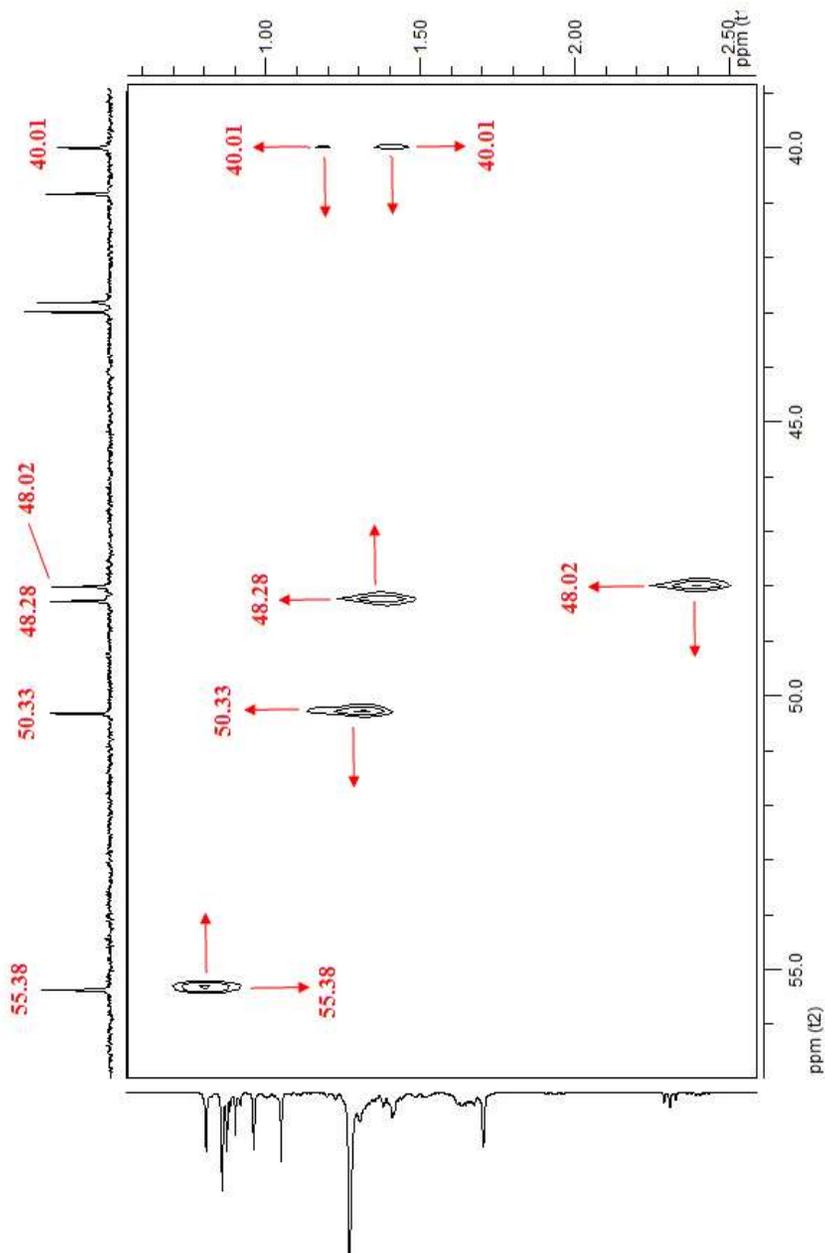


Viscumine

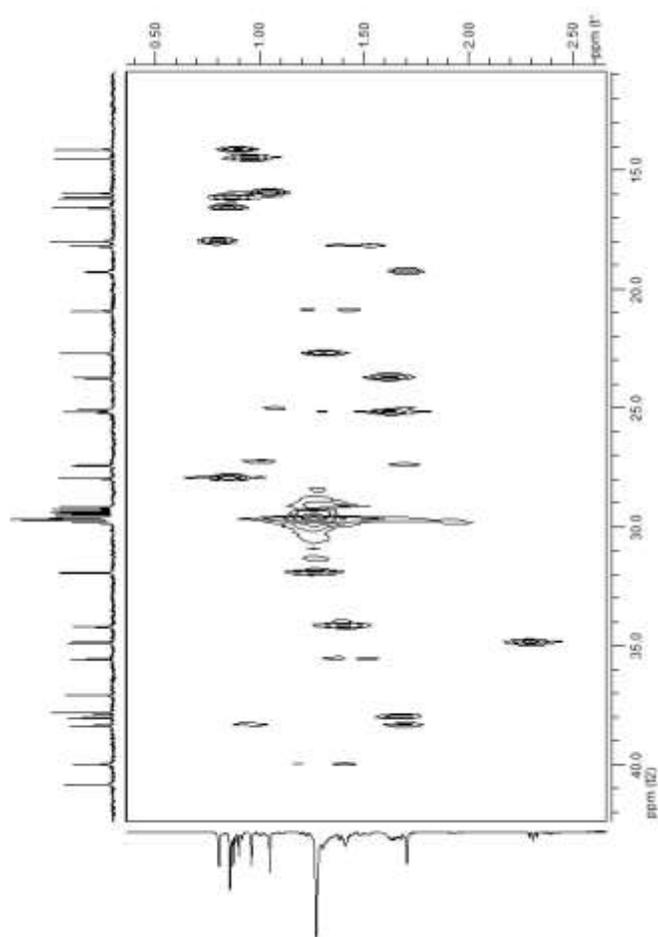


عزل مركب جديد Viscumine من نبات الهدال السوري *Viscum Album. L*

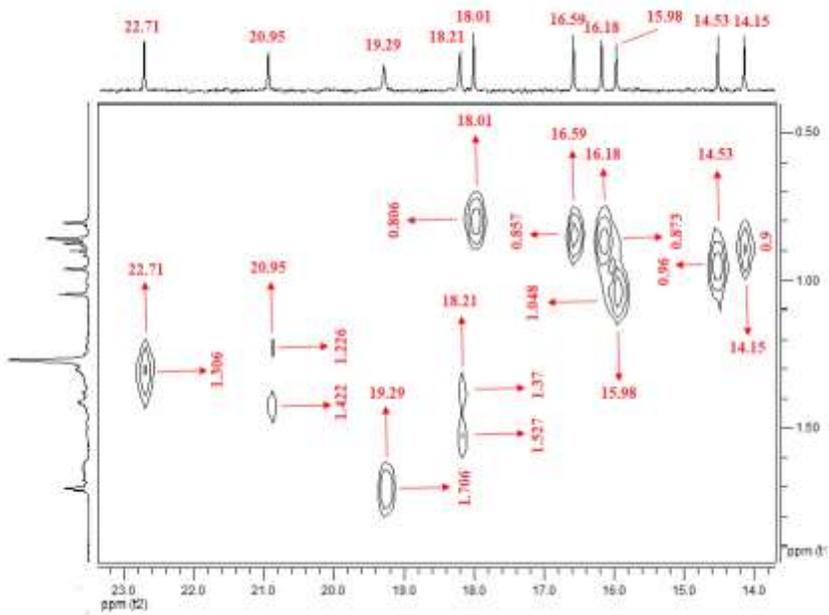
4-hexadecyl-9-hydroxy-5,7a,10,11a,12a-pentamethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4-propyloctadecahydrotetraphene-10-carboxylic acid  
Chemical Formula:  $C_{46}H_{82}O_3$



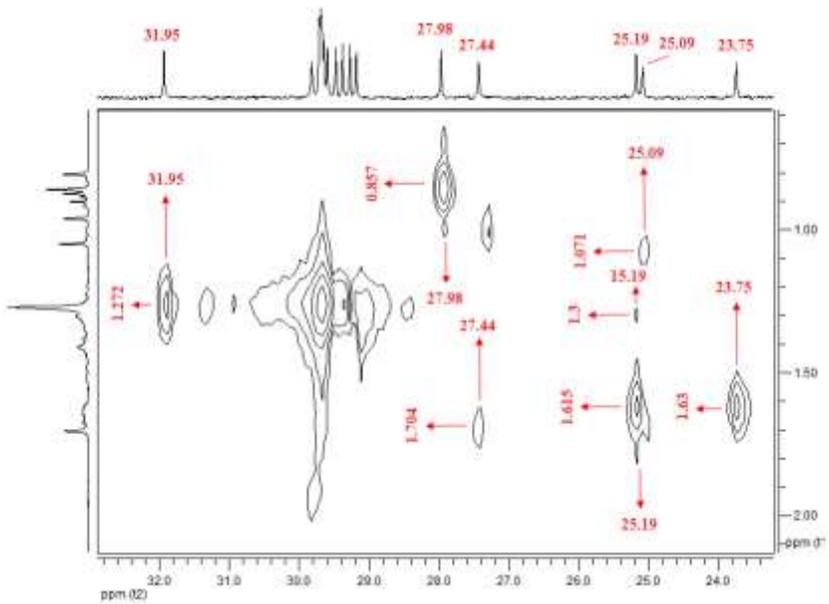
الشكل (22) جزء موسع لطيف HETCOR للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$



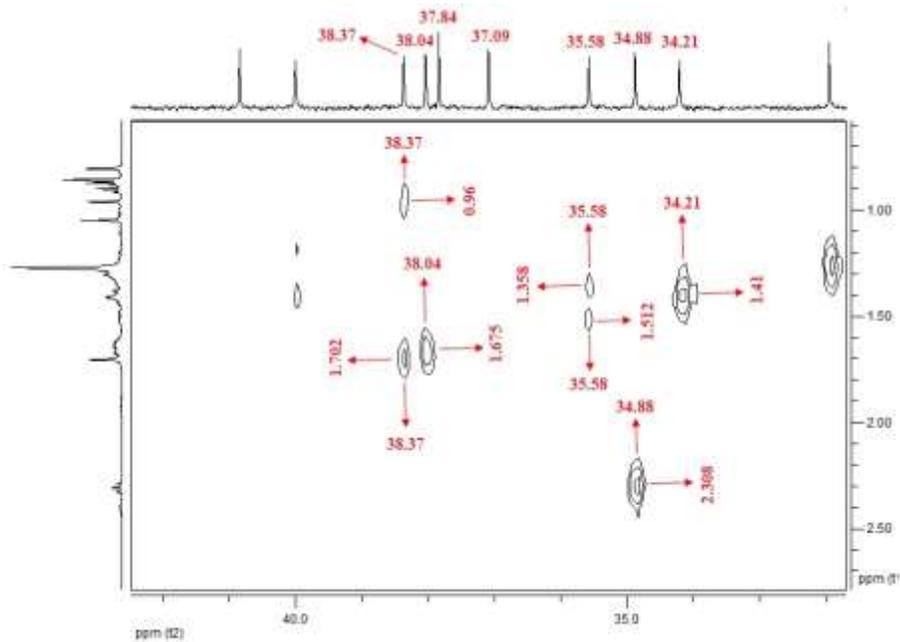
الشكل (23) جزء موسع لطيف HETCOR للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



الشكل (24) جزء موسع لطيف HETCOR للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



الشكل (25) جزء موسع لطيف HETCOR للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .



الشكل (26) جزء موسع لطيف HETCOR للمركب Viscumine في الـ  $CDCl_3$ .

الجدول 1. المعطيات الطيفية لأطياف NMR أحادية البعد وثنائية البعد للمركب T3 (Viscumine)

| HMBC  | ( $^1H$ - $^1H$ )<br>COSY | Hetcor     | Dept( $135^\circ$ ,<br>$90^\circ$ ) | $^{13}C$ -<br>NMR | الرقم |
|-------|---------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------|-------|
| ----- | -----                     | 0.9        | CH <sub>3</sub>                     | 14.15             | 1     |
| 1.704 | -----                     | 0.96       | CH <sub>3</sub>                     | 14.53             | 2     |
|       |                           | 1.048      | CH <sub>3</sub>                     | 15.98             | 3     |
|       |                           | 0.873      | CH <sub>3</sub>                     | 16.18             | 4     |
|       |                           | 0.857      | CH <sub>3</sub>                     | 16.59             | 5     |
|       |                           | 0.806      | CH <sub>3</sub>                     | 18.01             | 6     |
|       |                           | 1.37-1.527 | CH <sub>2</sub>                     | 18.21             | 7     |
|       |                           | 1.706      | CH <sub>3</sub>                     | 19.29             | 8     |

| HMBC             | ( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H)<br>COSY | Hetcor      | Dept(135°<br>, 90° ) | <sup>13</sup> C-<br>NMR | الرقم |
|------------------|-------------------------------------------|-------------|----------------------|-------------------------|-------|
| 0.806            |                                           | 1.226-1.422 | CH <sub>2</sub>      | 20.95                   | 9     |
| 0.9              |                                           | 1.306       | CH <sub>2</sub>      | 22.71                   | 10    |
| 1.703            |                                           | 1.63        | CH <sub>2</sub>      | 23.75                   | 11    |
| 0.806            |                                           | 1.071       | CH <sub>2</sub>      | 25.09                   | 12    |
|                  |                                           | 1.3-1.615   | CH <sub>2</sub>      | 25.19                   | 13    |
| 0.96             |                                           | 1.704       | CH <sub>2</sub>      | 27.44                   | 14    |
|                  |                                           | 0.857       | CH <sub>3</sub>      | 27.98                   | 15    |
|                  |                                           | 1.3         | CH <sub>2</sub>      | 29.19                   | 16    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.28                   | 17    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.39                   | 18    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.48                   | 19    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.6                    | 20    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.66                   | 21    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.68                   | 22    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.69                   | 23    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.7                    | 24    |
|                  |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 29.72                   | 25    |
| 0.96             |                                           | 1.272-1.93  | CH <sub>2</sub>      | 29.83                   | 26    |
| 0.9              |                                           | 1.272       | CH <sub>2</sub>      | 31.95                   | 27    |
| 1.048-0.806      | 0.806                                     | 1.41        | CH <sub>2</sub>      | 34.21                   | 28    |
|                  |                                           | 2.308       | CH <sub>2</sub>      | 34.88                   | 29    |
| 0.96-0.806-1.702 |                                           | 1.358-1.512 | CH <sub>2</sub>      | 35.58                   | 30    |
| 0.857            |                                           | -----       | C                    | 37.09                   | 31    |
| 1.615-0.806      |                                           | -----       | C                    | 37.84                   | 32    |
|                  |                                           | 1.675       | CH                   | 38.04                   | 33    |

| HMBC             | ( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H)<br>COSY | Hetcor      | Dept(135°<br>, 90° ) | <sup>13</sup> C-<br>NMR | الرقم |
|------------------|-------------------------------------------|-------------|----------------------|-------------------------|-------|
|                  |                                           | 0.96-1.702  | CH2                  | 38.37                   | 34    |
|                  |                                           | 1.186-1.41  | CH2                  | 40.01                   | 35    |
| 1.704            |                                           | -----       | C                    | 40.85                   | 36    |
| 0.96-1.048       |                                           | -----       | C                    | 42.83                   | 37    |
|                  |                                           | -----       | C                    | 43.00                   | 38    |
| 0.806            |                                           | 2.393       | CH                   | 48.02                   | 39    |
| 4.703            | 2.393                                     | 1.38        | CH                   | 48.28                   | 40    |
| 0.806            |                                           | 1.303       | CH                   | 50.33                   | 41    |
| 0.873-0.96-0.857 |                                           | 0.806       | CH                   | 55.38                   | 42    |
| 0.857            | 1.63                                      | 4.485       | CH                   | 80.61                   | 43    |
| 1.706            | 1.706                                     | 4.703-4.583 | CH2                  | 109.37                  | 44    |
| 1.706            |                                           | -----       | C                    | 150.99                  | 45    |
| 0.857-2.308      |                                           | -----       | C                    | 173.735                 | 46    |

#### الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- تم عزل مركب جديد من نبات الهدال السوري وتم اثبات بنيته بالاستعانة بالطرائق الطيفية ولا سيما مطيافية الـ 1D NMR ، 2D NMR ، وأسميناه Viscumine .
- 2- نقترح استخدام طريقة الفصل بالتجزئة باستخدام المذيبات التجارية المتدرجة القطبية للحصول على خلاصات نباتية أقل تعقيدا في تركيب موادها، بحيث يتم الحصول على المواد بطرائق فصل تقليدية دون تحمل فائض العبء الاقتصادي للطرائق التي تستخدم فيها أجهزة فصل أكثر تقدماً.
- 3- نوصي بدراسة الفعالية الفيزيولوجية للمركب Viscumine وذلك للأهمية النبات في علاج أنواع مختلفة من مرض السرطان.

المراجع

- 1- GORGE,E 1932- **Flora of Syria , Palestine and Sinai** , Vol. 11, American Press , 547p.
- 2- FUKUNAGA, T.; KAJIKAWA, I.; NISHIYA, K.; YAKEYA, K.; ITOKAWA, CHEM, H 1989 -**Pharm. Bull-**, 37, 1300-1303p.
- 3- Chiu, N. Y; Chang, K1986- **The Illustrated Medicinal Plants of Taiwan-**. SMC Publishing Inc.: Taipei,; Vol. 2, 23p.
- 4- MENGES, U D; OTHEL, G 2002 **Anticancer Res.** 1399–1408p.
- 5- W.Tröger , D.Galun, M.Reif , A.Schumann ,N.Stanković ,M.Milićević 2013, *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival, **European Journal of Cancer**, vol 49, 3788-3797 p.
- 6- R.Glickman-Simon, J.Pettit 2015, *Viscum album* (mistletoe) for Pancreatic Cancer, Electromagnetic Field Therapy for Osteoarthritis, Homeopathy for Multidrug-Resistant Tuberculosis, Vitamin D for Depression, Acupuncture for Insomnia, **The Journal of Science and Healing**, Vol 11, 231-235p.
- 7- Y.LeeI.JungS.Lee 2017 , P2.10-004 Efficacy and Safety of *Viscum Album* (Helixor M) to Treat Malignant Pleural Effusion in Patients with Advanced Lung Cancer , **Journal of Thoracic Oncology** , Vol 12, 2161 p.
- 8- S.Kim , K.ChanKim, C.Lee 2017 , Mistletoe (*Viscum album*) extract targets Axl to suppress cell proliferation and overcome cisplatin- and erlotinib-resistance in non-small cell lung cancer cells, **Phytomedicine** , Vol 36, 183-193p.
- 9- P.GeorgWerthmann,G.Sträter,H.Friesland,G. SophiaKienle 2013, Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts – A case report, **Phytomedicine**, Vol 20, 324-327p.
- 10- Z.AtlıŞekeroğlu ,V. Şekeroğlu 2012 , Effects of *Viscum album* L. extract and quercetin on methotrexate-induced cyto-genotoxicity in mouse bone-marrow cells , **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis** , Vol 746, 56-59 P
- 11- G.Gupta ,I.Kazmi ,M.Afzal,M.Rahman,S.Saleem,Md. Shamim

Ashraf,M.Javed Khusroo ,K.Nazeer,S.Ahmed,M. Mujeeb ,Z .Ahmed ,F.Anwar 2012, Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of *Viscum album L.* (Loranthaceae) in mice and rats, **Journal of Ethnopharmacology** , Vol 141, 810-816p.

12- D. Deliorman Orhan, F. Sezer Senol ,S.Hosbas ,I. Erdogan Orhan 2014, Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant properties of *Viscum album L.* samples collected from different host plants and its two principal substances, **Industrial Crops and Products** , Vol 62, 341-349 P.

13-C.Saha ,A.Friboulet,J.Bayry , S. VKaveri 2015 , *Viscum album* and its anti-inflammatory effect: angle of cytokine induced selective inhibition of COX-2, **Phytomedicine** ,vol 22 , 12-13p.

14- CEBOVIC, T- 2006 Popovic Effects of different extracts of mistletoe leaves (*Viscum album L.*) on CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats . **Toxicology Letters** 164S, S1–S324.

15- D. DELIORMAN , H. ÇALI, F. ERGUN, B. SÖNMEZ Uyde , C. Kemal Buharalıo .,2000 Studies on the vascular effects of the fractions and phenolic compounds isolated from *Viscum album L.* .**Journal of Ethnopharmacology** , Volume 72, 323-329 p.

16- D. DELIORMAN , I. ÇALI , F. ERGUN. 2001 **A new acyclic monoterpene glucoside from *Viscum album L.* .fitoterapia** , Volume 72 , Issues 2, 2001, 101-105p.

17-B.Amer , O. JohanJuvik , F.Dupont , G. W.Francis ,T.Fossen, 2012 , Novel aminoalkaloids from European mistletoe (*Viscum album L.*) , **Phytochemistry Letters** , Vol 5 , 677-681p.

18- M. Nonato de Oliveira Melo , A. Passos Oliveira , A. Felipe Wiekowski , R. Sampaio Carvalho , J. de Lima Castro , F. Alves Gomesde Oliveira , H. Marcelo Gualberto Pereira , V. Feoda Veiga , M. Marques Alves Capella , L.Rocha , C. Holandino 2018, Phenolic compounds from *Viscum album* tinctures enhanced antitumor activity in melanoma murine cancer cells , **Saudi Pharmaceutical Journal** , Vol 26 , 311-322 p.

19- SILVERSTEIN R., BASSLER G. , MORRILLI T. , 2005

-**Spectrometric Identification of Organic Compounds-**, 7<sup>th</sup> Edition , 502p .

