



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة ميسان / كلية العلوم

قسم علوم الكيمياء

قسم علوم الكيمياء

الركمينات: التركيب والتحضير والفعالية الحيوية

بحث مقدم لاستكمال متطلبات الحصول على درجة البكالوريوس في الكيمياء

إعداد

نصير سيد رسن

عبد السميع محمد

إشراف

أ.م.د. أسامة علي محسن

ايار 2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دَعَوَاهُمْ فِيهَا سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ وَتَحِيَّتُهُمْ فِيهَا سَلَامٌ ۖ وَآخِرُ

دَعَوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

سورة يونس / الآية 10

شكراً وعرفان

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف الخلق أجمعين، محمد وآله

الطيبين الطاهريين

يسرنا بعد أن أنهيينا كتابة هذا البحث أن نتقدم بالشكر والامتنان إلى جامعة

ميسان، إدارة وكوادر تدريسية، لإتاحتهم لنا الفرصة للإكمال دراستنا

ويطيب لنا أن نخزي الشكر وافياً للمشرف على هذا العمل أ.م.د. اسامه علي

محسه، على ما بذله من وقت وجهد كبيريه في إنجاز هذا البحث، وعلى ما

خصصه من وقته الثمين، فجزاه الله عنا خير الجزاء.

وشكرنا موصول إلى اخواننا واخوانتنا من زملاء الدراسة والأصدقاء جميعاً، متمنين

لهم دوام الموفقية والنجاح في حياتهم العلمية والعملية

إن كنا قد وفقنا في هذا العمل فبفضل الله سبحانه وتعالى،

وإن كنا قد قصرنا فالكمال لله وحده.

والله الموفق والهادي...

...الباحث

قائمة المحتويات

1.....	الفصل الاول المقدمة.....
2.....	1-1: تعريف الكركمينات (Curcuminoids).....
3.....	2-1: التركيب الكيميائي للكركمينات الثلاث.....
4.....	3-1: استقرارية الكركمينات (Stability of the Curcuminoids).....
6.....	4-1: الأهمية التاريخية والاستخدامات التقليدية للكركمين.....
7.....	الفصل الثاني طرق تحضير الكركمينات.....
8.....	1-2: تحضير الكركمينات (Preparation of Curcuminoids).....
13.....	2-2: مشتقات الكركمين (Curcuminoids Derivatives).....
17.....	الفصل الثالث 17 الفعالية الحيوية للكركمين.....
18.....	1-3: الفعالية الحيوية للكركمين (Bioactivity of the Curcuminoids).....
19.....	2-3: الفوائد الصحية للكركمين (Health benefits of Curcuminoids).....
	3-3: تداخلات الكركمين مع الأدوية الأخرى (Curcumin interactions with)
20.....	(other medications).....
22.....	4-3: فعالية الكركمين ومشتقاته ضد الخلايا السرطانية.....
23.....	5-3: الكركمين والتطبيقات البيئية.....
23.....	6-3: الكركمين في الصناعات الغذائية.....
24.....	الفصل الرابع الخاتمة والتوصيات.....
25.....	1-4: الخاتمة.....
25.....	2-4: التوصيات.....
27.....	References.....

مستخلص:

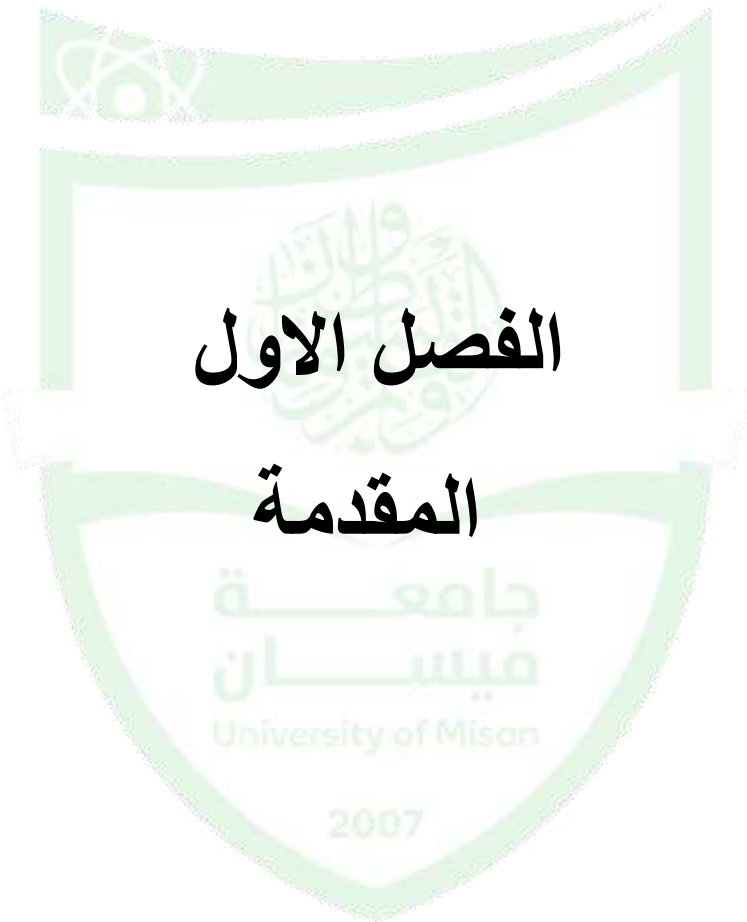
تهدف هذه الدراسة إلى استعراض التركيب الكيميائي، وطرق التحضير، والفعالية الحيوية، والتطبيقات العلاجية للكرميينات، وهي مركبات طبيعية متعددة الفينول تُستخرج من جذور نبات الكركم الطويل (*Curcuma longa*). تمثل الكرميينات نسبة 3.5% من مكونات جذور الكركم، وتضم ثلاثة أيزومرات رئيسية: الكركمين (77%)، دي ميثوكسي كركمين (17%)، وبيس دي ميثوكسي كركمين (3%). تعزى الفوائد الصحية للكرميينات إلى خصائصها المضادة للأكسدة، والمضادة للالتهابات، والمضادة للسرطان، والمضادة للبكتيريا والفيروسات. تم تحضير نظائر ومشتقات الكركمين باستخدام تفاعلات كيميائية متعددة لتحسين استقراره وزيادة فعاليته. أظهرت الدراسات أن بعض المشتقات تمتلك فعالية عالية ضد أنواع مختلفة من الخلايا السرطانية. يساهم هذا البحث في فهم أعمق لتأثيرات الكرميينات ويبرز إمكانياتها كعوامل علاجية واعدة.

الكلمات المفتاحية: (الكرميينات، الكركمين، دي ميثوكسي كركمين، مضادات الأكسدة، نبات الكركم، متعددات الفينول، مشتقات الكركمين).

Abstract:

This study aims to review the chemical composition, synthesis methods, bioactivity, and therapeutic applications of curcuminoids, which are natural polyphenolic compounds extracted from the roots of *Curcuma longa*. Curcuminoids constitute about 3.5% of turmeric root components and include three main isomers: curcumin (77%), demethoxycurcumin (17%), and bisdemethoxycurcumin (3%). The health benefits of curcuminoids are attributed to their antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antibacterial, and antiviral properties. Curcumin analogs and derivatives were synthesized using various chemical reactions to improve their stability and enhance their efficacy. Studies have shown that some derivatives possess high activity against different types of cancer cells. This research contributes to a deeper understanding of the effects of curcuminoids and highlights their potential as promising therapeutic agents.

Keywords: curcuminoids, curcumin, demethoxycurcumin, antioxidants, turmeric, polyphenols, curcumin derivatives.



الفصل الاول

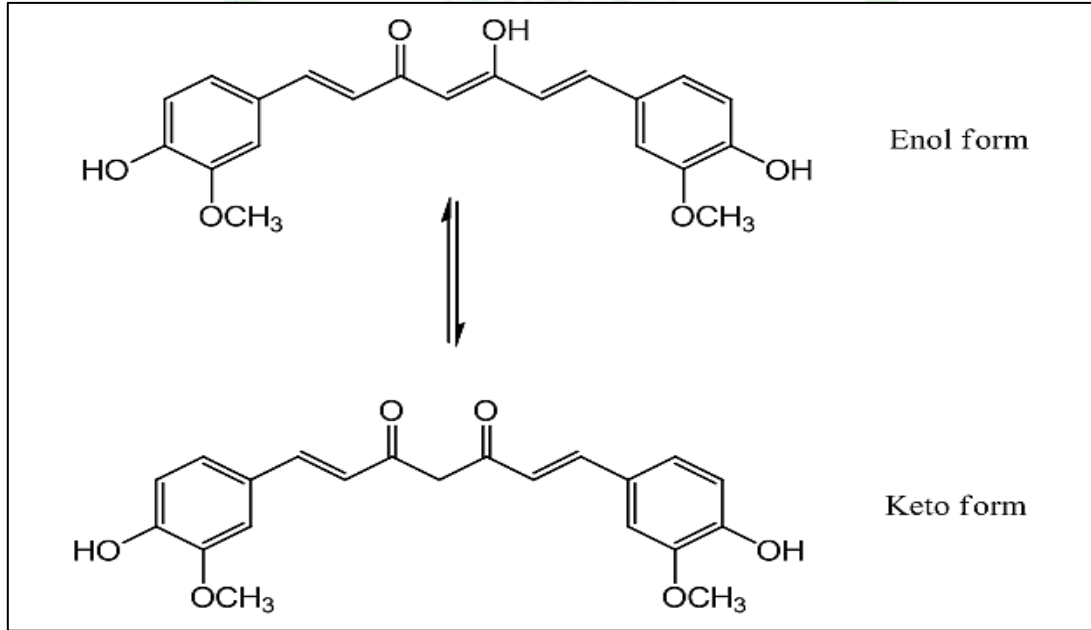
المقدمة

جامعة
ميسان
University of Misan

2007

1-1: تعريف الكركمينات (Curcuminoids)

حظي الكركمين باهتمام كبير في العقود الثلاثة الماضية بسبب أنشطته الطبية المتنوعة، والتي تعزى إلى وجود مجموعات وظيفية معينة في تركيبته. على الرغم من ذلك، فإن استخدام الكركمين في العلاج محدود بسبب ضعف قابليته للذوبان في الماء مما يؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي، وأيضاً بسبب انخفاض ثباته الكيميائي بسبب تحلل الكيتو-إنول. الكركمينات هي مركبات طبيعية متعددة الفينول تُستخرج من جذور نبات الكركم الطويل (*Curcuma longa*). تتراوح نسبتها في جذور النبات حوالي 3.5%، وتتكون من ثلاث أيزومرات رئيسية، حيث تتوزع نسبها كالتالي: 77% من الكركمين (*Curcumin*)، و 17% من دي ميثوكسي كركمين (*Demethoxycurcumin - DMC*)، و 3% من بيس دي ميثوكسي كركمين (*Bisdemethoxycurcumin - BDMC*). هذه المركبات الرئيسية هي المسؤولة عن اللون الأصفر المميز للكركمين، وتساهم في معظم تأثيراته العلاجية [1]. كما في الشكل (1-1)



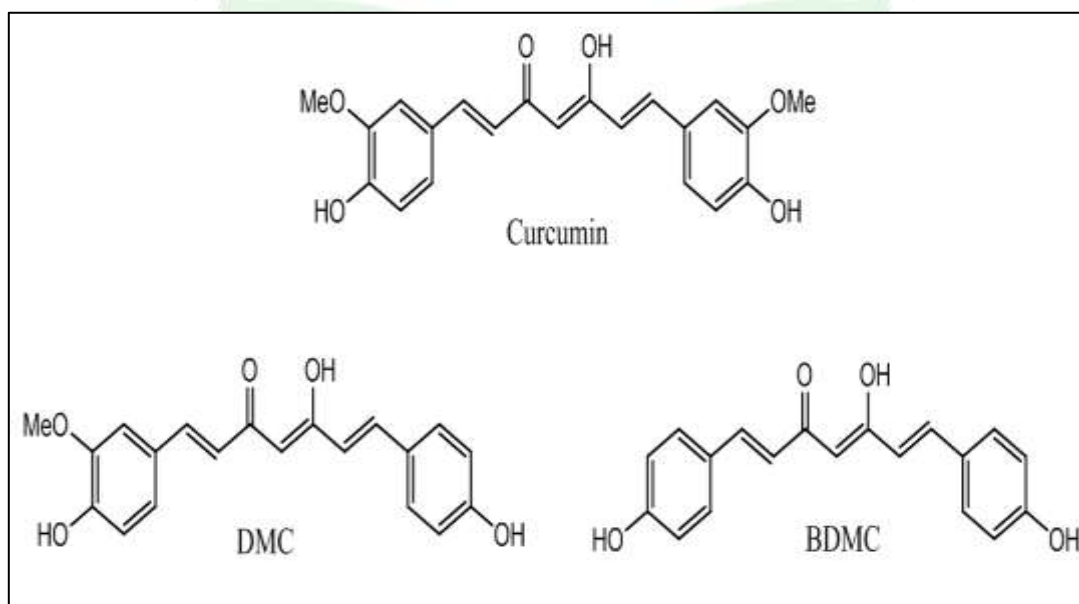
الشكل (1-1): التركيب الكيميائي للكركمينات الثلاث.

الكركمينات تلعب دوراً هاماً في الطب التقليدي والحديث نظراً لخصائصها المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات. تمثل الكركمينات الأساس في العديد من الدراسات العلمية التي تبحث في قدرتها على مكافحة مجموعة متنوعة من الأمراض، بما في ذلك السرطان وأمراض

القلب والسكري وأمراض الدماغ التنكسية. من بين هذه الأيزومرات، يُعد الكركمين الأكثر دراسةً وتوثيقًا بسبب نشاطه البيولوجي الواسع وتأثيراته العلاجية العديدة [2].

1-2: التركيب الكيميائي للكركمينات الثلاث

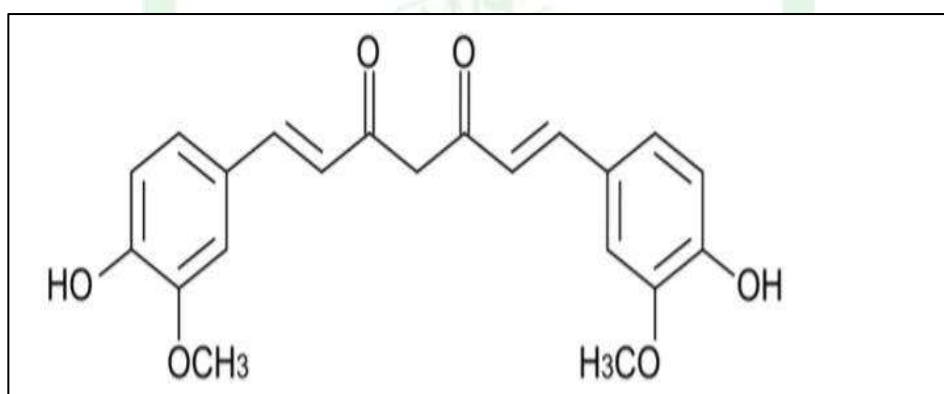
عُزلت الكركمينات الثلاث لأول مرة بواسطة (Vogel) في عام (1843)، وتم تحديد التركيب الكيميائي لها من قبل العالمين (Lampe) و (Milobedeka) في عام (1910). وتم تحضير الكركمين لأول مرة في عام (1913). الكركمينات يمكن أن تتواجد في شكلين توازيين: الكيتو أو الأينول، نتيجة لحدوث انتقال بروتوني ضمنى. يفضل الشكل الكيتو أو الأينول اعتمادًا على الحالة الفيزيائية للمركب (صلب أو في محلول) وأيضًا على قطبية المذيبات. لكيتو والأينول هي أشكال توازنية للكركمينات حيث يمكن أن يتحول المركب بينهما. الشكل الذي يفضلهُ المركب يعتمد على عدة عوامل، منها الحالة الفيزيائية وقطبية المذيب المستخدم في التحليل أو التخزين. في الحالة الصلبة، يفضل الكركمين الشكل الكيتوني، بينما في المحاليل العضوية القطبية، يفضل الشكل الأينولي [3]. الشكل (2-1)



شكل (2-1): المكونات الرئيسية للكركمينات.

مسحوق جذر الكركم يحتوي على ثلاث من المكونات الرئيسية للكرمينات. وهي الكركمين و بس دي ميثوكسي كركمين BDMC و دي ميثوكسي كركمين DMC وقد وجدت مكونات ثانوية الى جانب المكونات الرئيسية عزلت أيضا نسبة الي الايزومرات الهندسية للمكونات الرئيسية أحد تلك الأيزومرات هو الايزومر الهندسي سس وترانس للكرمين . هذا فضلاً عن كركمينات أخرى مثل سايكلو كركمين والكالين [4].

الكرمين (Curcumin) هو أحد المركبات الكيميائية والعناصر التي تعد من متعددات الفينولات (Polyphenols) ومضادات الأكسدة، التي تساعد في علاج مجموعة من الالتهابات بشكل رئيسي، وله العديد من الفوائد الأخرى. أما لون الكركمين، فهو أصفر، وهو الذي يعطي الكركم لونه. يشكل الكركمين (2.8%) من مكونات الكركم، لذلك يُعد الكركمين المكون الأساسي للكركم. ويمتلك الكركمين التركيب التالي شكل (3-1)



شكل (3-1): تركيب الكركمين

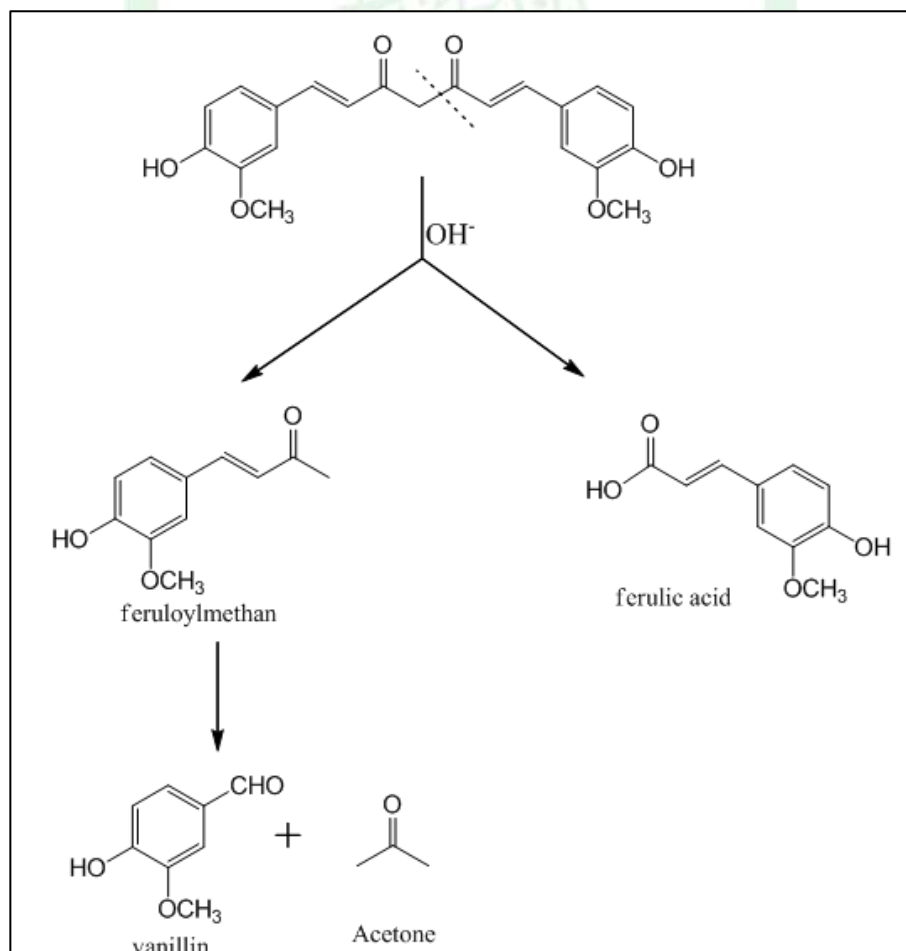
أظهرت التحاليل الكيميائية أن الكركم يحتوي على كربوهيدرات (69.4%)، رطوبة (13.1%)، بروتين (6.3%)، دهون (5.1%) ومعادن (3.5%). يحتوي الزيت العطري (5.8%) الذي تم الحصول عليه عن طريق التقطير بالبخار للجذور على ألفا-فيلاندين (1%)، سابنين (0.6%)، سينول (1%)، بورنيول (0.5%)، زنجبيرين (25%) وسيسكيتربينات (53%). الكركمين (3-6%) هو المسؤول عن اللون الأصفر [5].

3-1: استقرارية الكركمينات (Stability of the Curcuminoids)

يمتاز مركب الكركمين بالاستقرارية عند قيم الأس الهيدروجيني الحامضية (3pH-7)، إذ تكون صيغة ثنائي الكيتو هي المسيطرة في المحلول الحامضي. ويظهر الشكل

الأيُنولي عند (7.2pH). بالمقابل، يكون الكركمين غير مستقر عند قيم الأس الهيدروجيني القاعدية، أي فوق (7.2pH)، إذ يتفكك إلى حامض الفيروليك وفيروليل ميثان [6]. عند الأس الهيدروجيني الحامضي (3-7pH)، الكركمين يبدي ثباتًا جيدًا حيث يظل الشكل ثنائي الكيتو هو السائد، مما يجعله أكثر استقرارًا في الظروف الحامضية. في الوسط القاعدي، وعند ارتفاع الأس الهيدروجيني إلى ما فوق (7.2pH)، يتفكك الكركمين إلى مكونات ثانوية مثل حامض الفيروليك وفيروليل ميثان، مما يقلل من استقراريته بشكل كبير.

هذا التغيير في الاستقرار مرتبط بقدرة المركب على التحول بين الشكلين الكيتوني والأيُنولي اعتمادًا على الأس الهيدروجيني للمحلول. يعزز الأس الهيدروجيني الحامضي استقرار الشكل الكيتوني، في حين يعزز الأس الهيدروجيني القاعدي تحول المركب إلى الشكل الأيُنولي ومن ثم تفككه [7]. شكل (4-1).



شكل (4-1): تفكك الكركمين بالوسط القاعدي.

- الكرمينات معروفة بحساسيتها العالية للظروف البيئية المختلفة، مما يؤثر على استقرارها. العوامل التي تؤثر على استقرار الكرمينات تشمل: [8]
- الضوء: الكرمينات تتفكك بسرعة عند تعرضها للضوء المباشر.
 - درجة الحرارة: الاستقرار الحراري للكرمينات ضعيف، حيث تتفكك بسرعة عند درجات حرارة عالية.
 - الرقم الهيدروجيني (pH): الكرمينات أكثر استقرارًا في البيئات الحمضية (pH منخفض) وتتفكك في البيئات القلوية (pH عالي).
 - الأوكسجين: التعرض للأوكسجين يمكن أن يؤدي إلى أكسدة الكرمينات، مما يقلل من فعاليتها.

1-4: الأهمية التاريخية والاستخدامات التقليدية للكرميين

تُعد الكرمينات جزءًا لا يتجزأ من الطب التقليدي في الهند وجنوب شرق آسيا، حيث استخدمت منذ آلاف السنين كجزء من الطب الأيورفيدي والطب الصيني التقليدي. كما استخدم الكرم كمواد علاجية لعلاج الالتهابات، وأمراض الجلد، والجروح، واضطرابات الجهاز الهضمي، بالإضافة إلى ذلك تم استخدامه كمادة ملونة طبيعية في الطهي والطقوس الدينية على مر العصور في العديد من الحضارات [9].



الفصل الثاني

طرق تحضير الكركمينات

2-1: تحضير الكركمينات (Preparation of Curcuminoids)

2-1-1: طريقة بابون لتحضير الكركمين

يتم تحضير الكركمين بشكل عام بطريقة (Pabon)، وهي أول طريقة لتحضير الكركمينات في عام (1964)، من تسخين الفانيلين مع الأسيتايل أسيتون بوجود أكسيد البوريك (B_2O_3) وثلاثي مثيل بورات ($B(MeO)_3$). اعتمد العديد من الباحثين على هذه الطريقة لتحضير مشتقات ونظائر الكركمينات من تكاثف الألديهيدات الأروماتية مع بيتا ثنائي كيتون أليفاتي، غالباً باستخدام الأسيتايل أسيتون أو مشتقاته. تكون بروتونات مجموعة الميثيلين المركزية (C_3) في الأسيتايل أسيتون أكثر فعالية لأنها أقوى حامضية من بروتونات مجموعتي الميثيل الطرفية ($C-1$) و ($C-5$) [10].

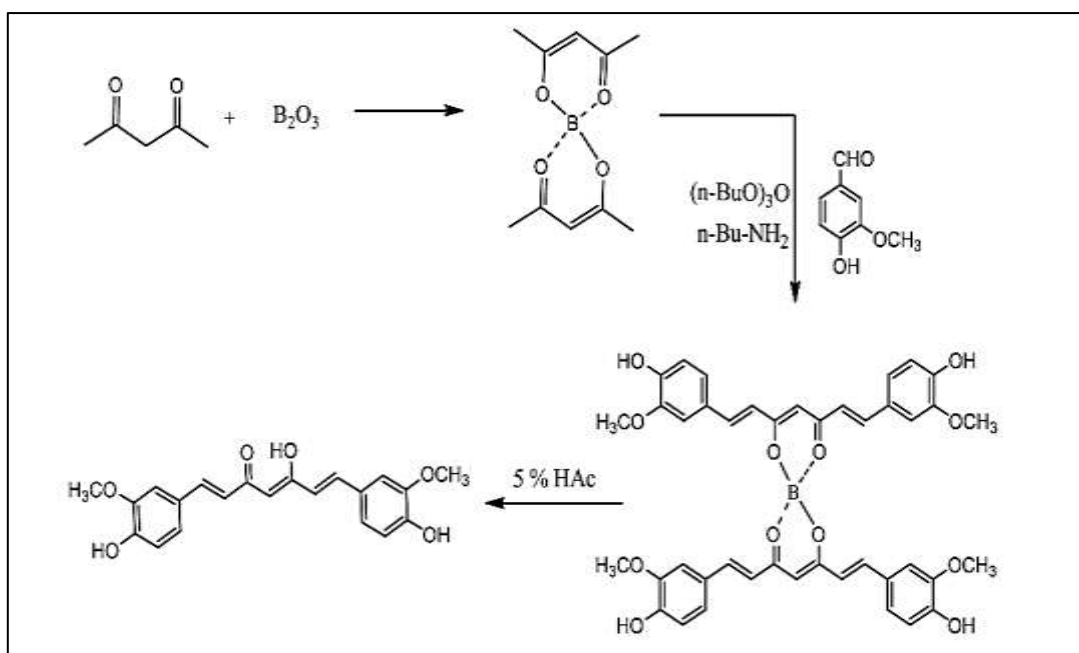
عند تفاعل الأسيتايل أسيتون مع الألديهيدات الأروماتية في حالة عدم استعمال أكسيد البورون، لا يحدث تكاثف (Aldol) في مجموعتي الميثيل الطرفية، وإنما يحدث تكاثف (Knoevenagel) في ذرة كربون الميثيلين. ويتم حماية ذرة كربون الميثيلين الوسيطة الفعالة بواسطة تفاعل الأسيتايل أسيتون مع أكسيد البورون (Boric oxide) وتكوين معقد.

يوجد الأسيتايل أسيتون بصيغتين: الكيتو والأينول. صيغة الأينول تكون حلقة كيليتية (Chelating ring) بارتباطه مع البورون وذلك بفقدان بروتون من ذرة الأوكسجين في مجموعة الهيدروكسيل. يتفاعل (Boric oxide) مع الأينول، وتسمى هذه الحلقة أحياناً بمعقد آخر من صيغة الأينول للأسيتايل أسيتون. يتناسق مع البورون في الحلقة الكيليتية لتكوين معقد البورون والذي يسمى (bis(acac) boron) [11].

يجري التفاعل لتكوين معقد البورون تحت ظروف التسخين الأرجاعي لمدة ساعة، وبعد ذلك تضاف مادة ثلاثي مثيل بورات كعامل مساعد لزيادة الشحنة الجزئية الموجبة في كربون الكاربونيل للألديهيد الأروماتي. وبالإضافة إلى ذلك، بما أن التفاعل يكون حساساً للماء (water sensitive)، فإن مادة ثلاثي مثيل بورات تستخدم كمادة مجففة للتفاعل. يحرك مزيج التفاعل لمدة ربع ساعة، ثم تضاف مادة بيوتيل الأمين تدريجياً ولفترة ساعة لسحب بروتون من مجموعة الميثيل المعقدة مع البورون لتكوين الأنيون السالب الذي يهاجم كربون مجموعة الكاربونيل في مركب الألديهيد. يترك التفاعل لمدة ثلاث ساعات في درجة الحرارة

نفسها مع التحريك. بالنتيجة، يتكون معقد البورون للكرمينات، ويعرف المعقد الذي يتكون من جزيئين للكرميين مع ذرة البورون بـ (Resocyanin).

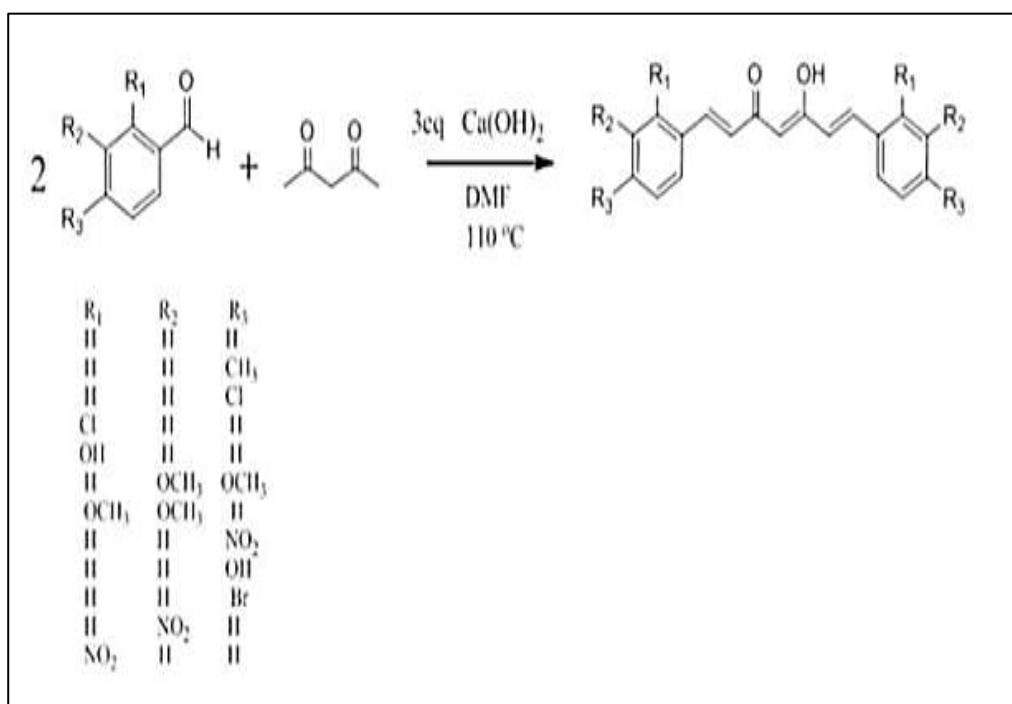
يتفكك المعقد الناتج بالتسخين مع محلول حامضي مخفف لإعطاء ناتج التفاعل وهو أحد مشتقات أو نظائر الكرمينات، والذي يغسل بالماء المقطر للتخلص من الحامض، ثم تعاد بلورته [12]. يمكن توضيح معادلة التفاعل كما في المعادلة التالية شكل (2-1).



شكل (2-1): معادلة تفكك الكرميين.

تم تحضير ودراسة سلسلة من نظائر الكرميين من تفاعل الأسيتايل أسيتون مع مشتقات البنز ألديهايد باستخدام هيدروكسيد الكالسيوم. أيون الكالسيوم (Ca) له القابلية لتكوين تأصر تناسقي مع الليكاندات ثنائية السن. لذلك، يتأصر أيون الكالسيوم تناسقياً مع ذرتي الأوكسجين في الشكل الأينولي للأسيتايل أسيتون، وبذلك يمنع حدوث تكاثف (Knoevenagel) الذي يحصل في مجموعة المثيلين الفعالة، ومن ثم تقوم (OH) بإحداث التكاثف في مجموعتي المثيل الطرفية [12] ، كما هو موضح في المعادلة التالية شكل (2-2)

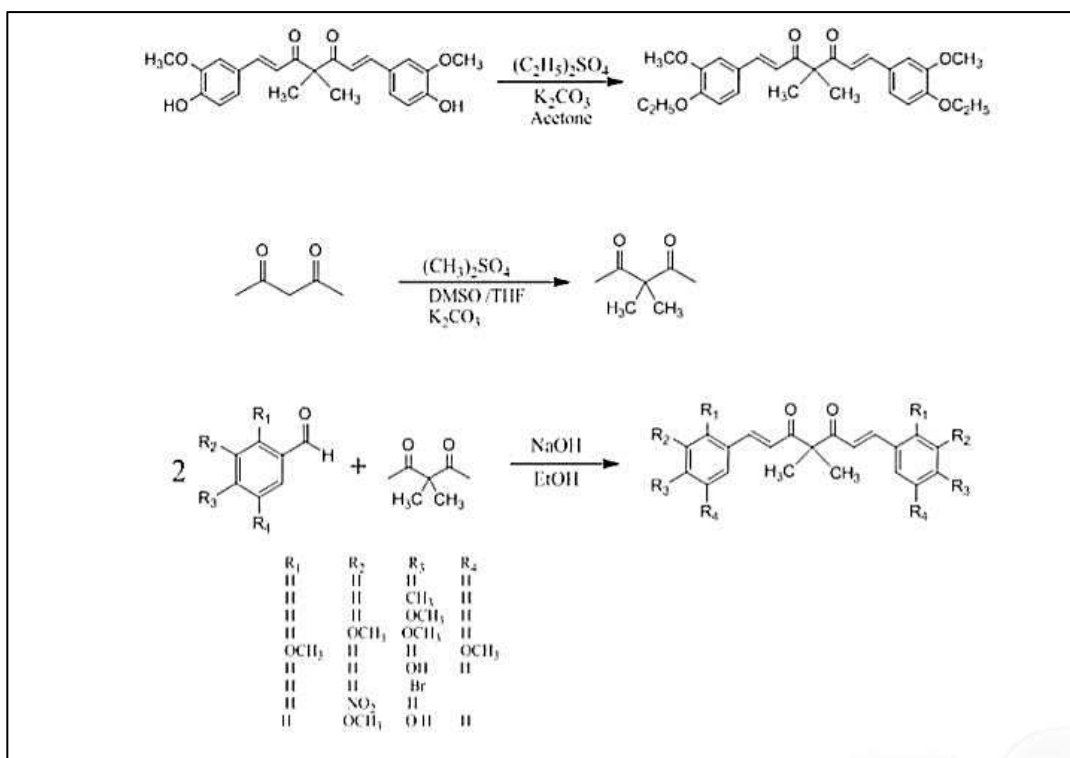
(2)



شكل (2-2): نظائر الكركمين من تفاعل الأسيتايل أسيتون مع مشتقات البنز ألديهايد.

2-1-2: تحضير مشتقات الكركمين باستخدام هيدروكسيد الصوديوم

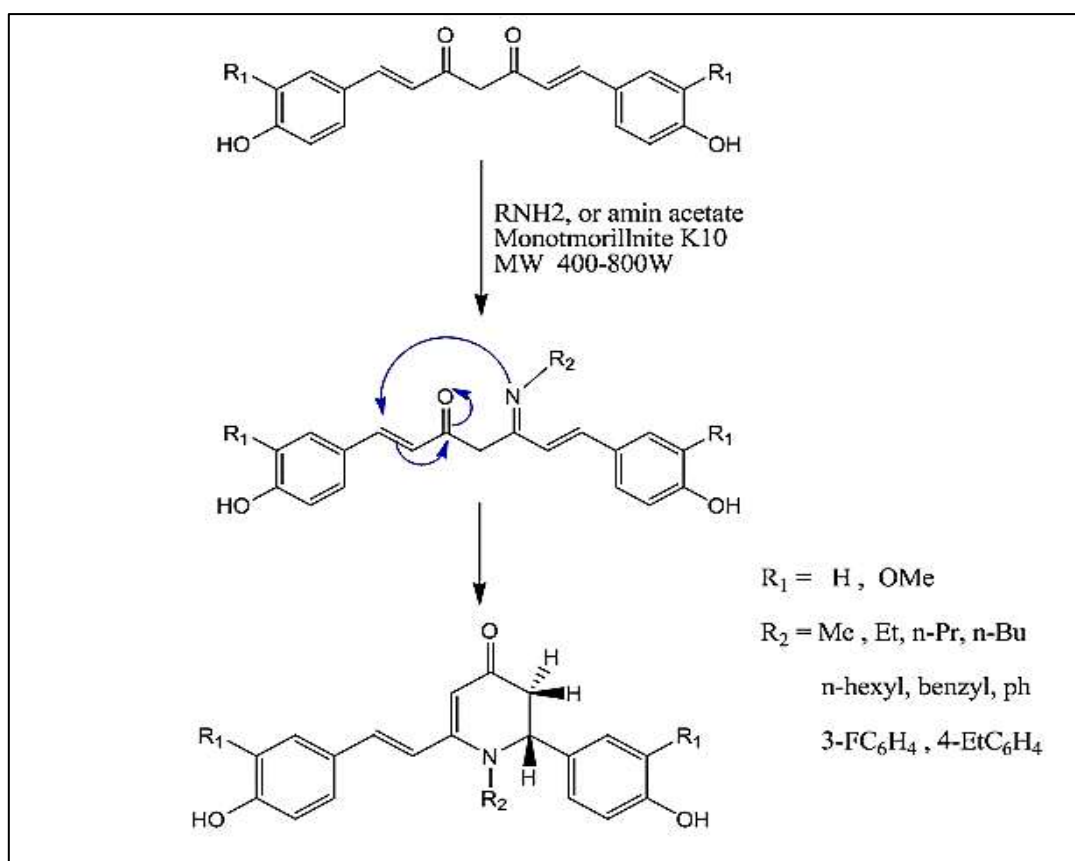
يمكن تحضير مشتقات الكركمين باستعمال هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)، ولكن التكاثر يحدث في مجموعة الميثيلين المركزية ومجموعة الميثيل الطرفية، مما يجعل التعويض يكون على ثلاثة مواقع. بينما الكالسيوم يكون معقدًا مع الداي كيتون، وبذلك تحدث حماية لمجموعة الميثيلين الوسطية (C3)، فيكون الهجوم فقط على مجموعات CH- الطرفية في الأسيتايل أسيتون. تم تحضير ودراسة سلسلة من نظائر أو مشتقات الكركمينات. إذ درست هذه النظائر كمضادات للأكسدة وأيضًا كمضادات للأورام باستعمال الخلايا، وقد أظهرت بعض المركبات فعالية ضد سرطان الكبد [12]. ، كما هو موضح في المعادلة أدناه شكل (2-3).



شكل (2-3): تحضير مشتقات الكركمين باستخدام NaOH.

2-1-3: تحضير نظائر الكركمين من مشتقات الأستيل أسيتون

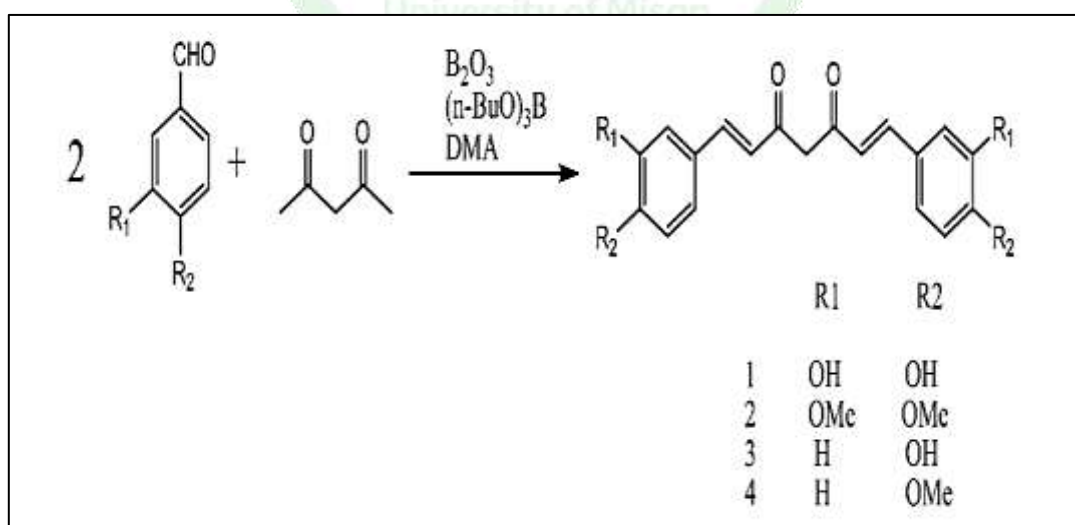
تم تحضير ودراسة الدايايدروبايرونولديونات (Dihydropyridones)، وهي نظائر الكركمين الحلقية، من خلال تفاعل مركب الكركمين وبيس ديميثوكسي كركمين مع الأمينات باستخدام الأشعة الميكروويف كطريقة مباشرة للتحضير، وباستخدام القليل من العامل المساعد (Montmorillonite K10). حيث يتفاعل الكركمين مع الأمينات مكونًا مركبات الدايايدروبايرونولديونات [13]. كما هو موضح في المعادلة أدناه شكل (2-4):



شكل (2-4): تحضير نظائر الكركمين من مشتقات الأسيتايل أسيتون.

4-1-2: تحضير ودراسة نظائر الكركمين

تم تحضير ودراسة سلسلة من نظائر الكركمين، حيث تم اختبارها كمضادات للأكسدة ومضادات للأورام. أظهرت بعض هذه المركبات فعالية ضد سرطان الكبد [14]. كما هو موضح في المعادلة أدناه شكل (2-5):



شكل (2-5): تحضير نظائر الكركمين.

2-2: مشتقات الكركمين (Curcuminoids Derivatives)

في حين أن الكركمين مشتق بشكل طبيعي، يعتبر قاعدة لتحضير العديد من المشتقات بطرق كيميائية متنوعة. يتم إنتاج مشتقات الكركمين بشكل عام عن طريق تفاعل كيميائي بين أريل الألدهيدات والأسيتيل أسيتون، مما ينتج نظائر كيميائية متعددة تحتوي على بدائل ألكيل على الكربون الأوسط للرابط (شطر C7). يمكن تحضير مشتقات الكركمين ابتداءً من الكركمين نفسه وذلك بإدخاله في تفاعلات مع مركبات أخرى، وكما يأتي: [15].

a. تفاعلات مجموعة الهيدروكسيل

مجموعة الهيدروكسيل الموجودة في حلقة الفينيل للكركمين يمكن أن تخضع لعدة تفاعلات

مثل:

- الألكلة (Alkylation): إضافة مجموعة ألكيل إلى الكركمين.
- الأسيلة (Acylation): إضافة مجموعة أسيل إلى الكركمين.
- البلمرة (Polymerization): تكوين بوليمرات من الكركمين.

b. تفاعلات مجموعة الكاربونيل

مجموعة الكاربونيل في الكركمين يمكن أن تدخل في تفاعلات التكثيف (حذف جزيئة ماء)،

مثل:

- تكوين الأوكزيم (Oxime)
- تكوين الأينامينون (Enaminone)
- تكوين الأينامين (Enamine)
- تكوين قواعد شف (Schiff base)
- تكوين المعقدات (Complexes)

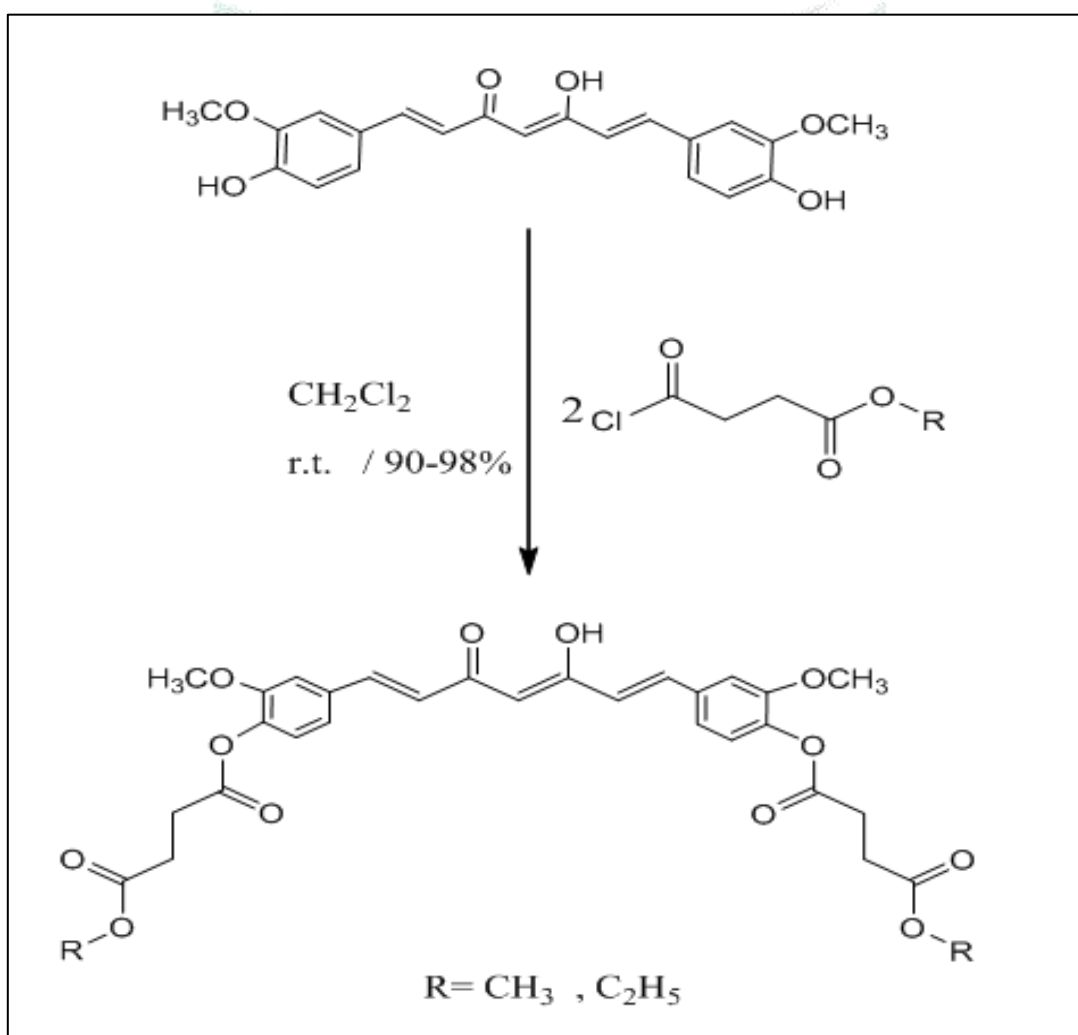
c. تفاعلات الأصرة المزدوجة

الأصرة المزدوجة في الكركمين نادراً ما تدخل في التفاعلات، ولكن يمكن أن تدخل في:

- تفاعل الإضافة النيوكليوفيلية
- عمليات الاختزال

1-2-2: تحضير مشتقات الكركمين ثنائي الأستر

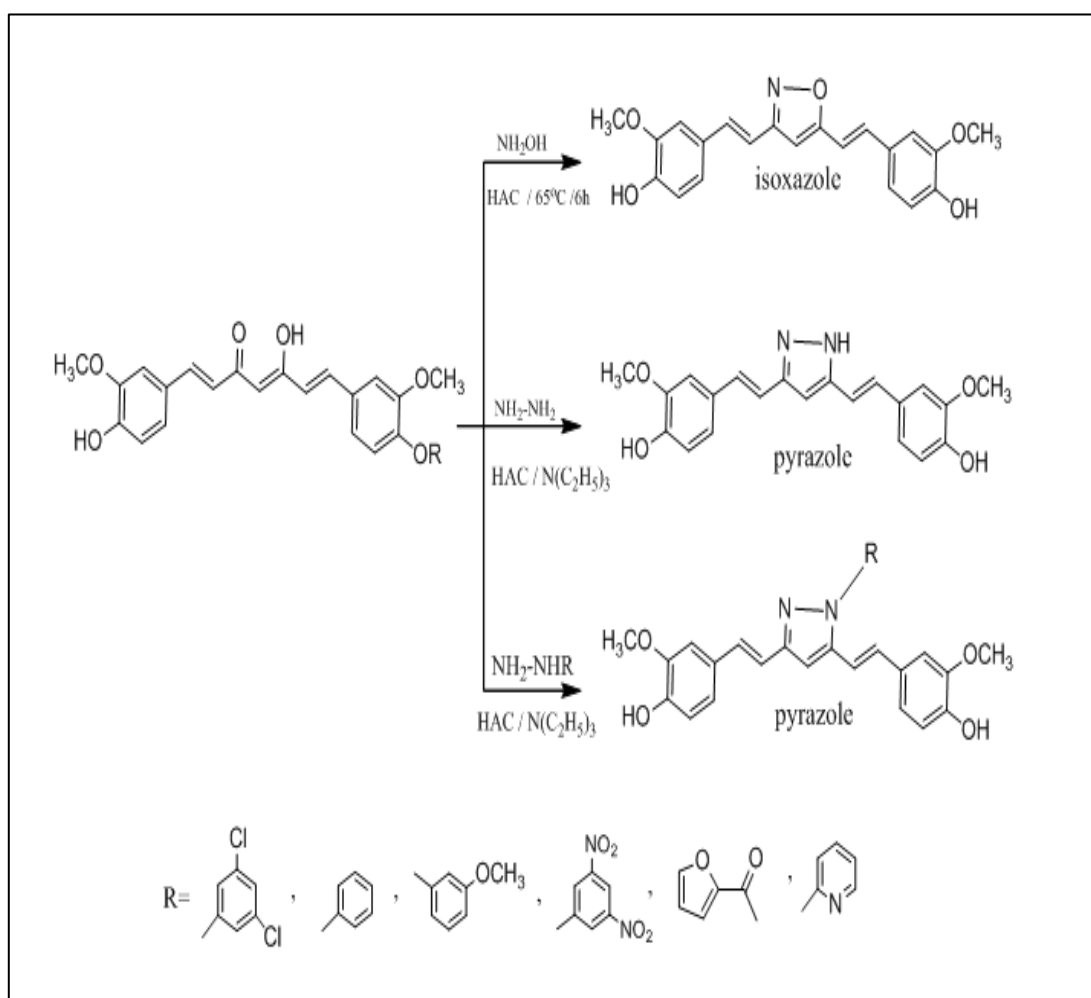
يتم تحضير مشتقات الكركمين ثنائي الأستر من تفاعلات الكركمين مع كلوريد ديكانويل و كلوريد هكسا ديكانويل. هذه التفاعلات تتم عادة في وسط قاعدي قوي، مثل البيريدين، وتحت درجة حرارة محددة لضمان الحصول على المنتج المطلوب. وقد دُرست هذه المركبات كمضادات للبكتيريا والفيروسات، مما يظهر فائدتها الكبيرة في المجال الطبي [16]. كما هو موضح في المخطط أدناه (5-2).



شكل (5-2): مخطط تحضير مشتقات الكركمين ثنائي الأستر.

2-2-2: تحضير مشتقات ثنائي الأستر الكركمين من تفاعل هاليدات الألكيل مع الكركمين:

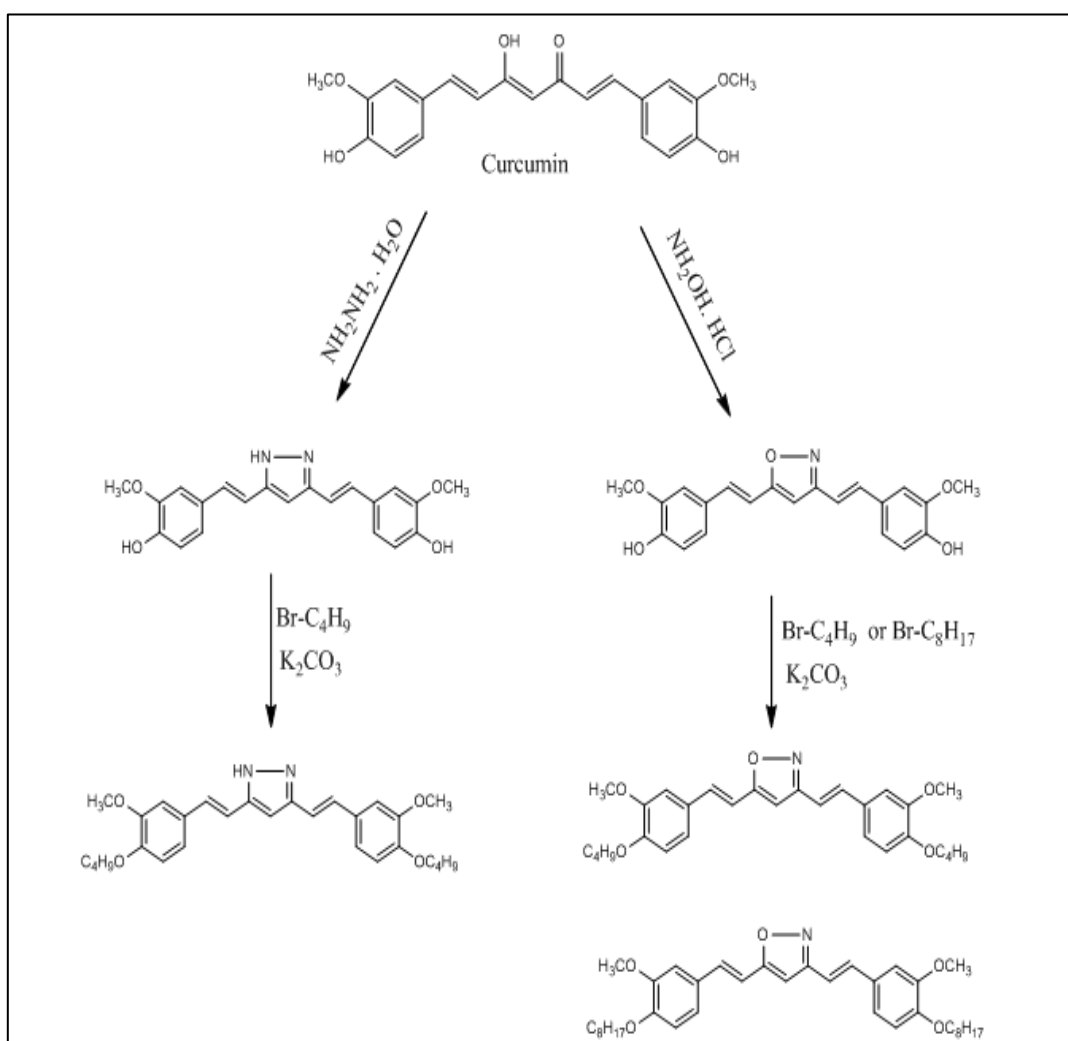
يتم تحضير سلسلة من مشتقات الكركمين ثنائي الأستر من خلال تفاعل الكركمين مع هاليدات الألكيل. تعد هذه العملية مهمة لأنها تساعد في إنتاج مركبات جديدة لها خصائص محسنة، بما في ذلك النشاط المضاد للأكسدة [16]. كما هو موضح في المخطط أدناه شكل (2-6).



شكل (2-6): مخطط تحضير مشتقات ثنائي الأستر الكركمين من تفاعل هاليدات الألكيل مع الكركمين.

3-2-2: تحضير سلسلة من مشتقات الكركمين بايرازول وأيزوكسازول

تم تحضير سلسلة من مشتقات الكركمين بايرازول باستخدام تقنية تشعيع الميكروويف (microwave irradiation technique). تعتبر هذه التقنية فعالة في تسريع التفاعلات الكيميائية وتحسين نقاء المنتجات النهائية [16].
كما هو موضح في المعادلة أدناه شكل (7-2).



شكل (7-2): مخطط تحضير سلسلة من مشتقات الكركمين بايرازول وأيزوكسازول.



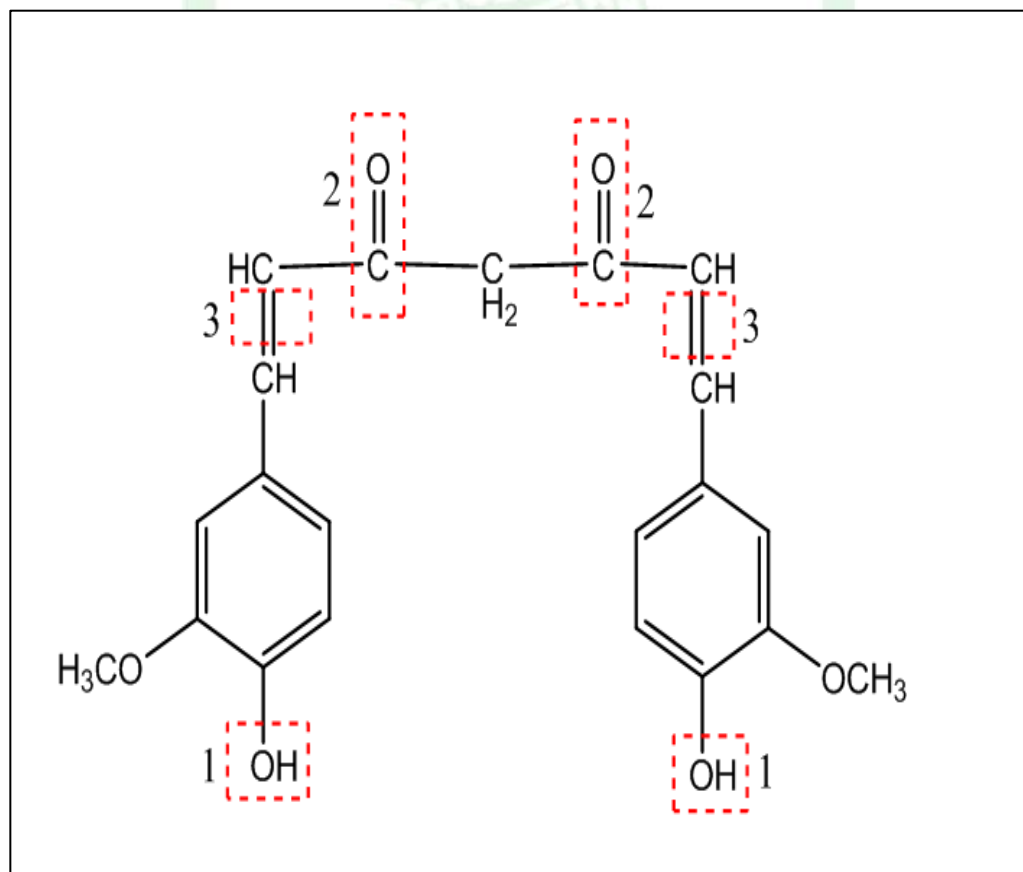
الفصل الثالث

الفعالية الحيوية للكرمين

3-1: الفعالية الحيوية للكرمين (Bioactivity of the Curcuminoids)

يُعد الكركمين ذا خصائص حيوية واسعة مفيدة لصحة الإنسان ويمكن استخدامه لعلاج أمراض عدة ويمتاز بعدم امتلاكه أي خواص سامة. لكن هذا المركب يتصف بسرعة تكسره داخل جسم الإنسان مما يقلل من فعاليته، مما دفع العديد من الباحثين إلى إجراء العديد من الدراسات على الكركمين لتصنيع جزيئات ونظائر الكركمين من خلال إضافة مجاميع على الحلقة الأروماتية أو تحويل مشتقات جديدة له أو إدخاله في تفاعلات أخرى بهدف زيادة ثباتيته وبالتالي زيادة فعالية هذا المركب.

تعزى الفعالية البيولوجية للكرمين إلى تركيبه الكيميائي، وقد استنتج من خلال الأبحاث التي أجريت على الكركمين أن مجموعة الهيدروكسيل في حلقة البنزين تكون أساس الفعالية ضد الأكسدة، ومجموعة الكاربونيل أساس الفعالية ضد الالتهاب وضد السرطان، بينما الأصرة المزدوجة تكون أساس الفعالية ضد الالتهابات [17]. شكل (1-3).



شكل (1-3): تركيب الكركمين (Double bond groups, Para hydroxyl groups, Keto groups)

3-2: الفوائد الصحية للكرمين (Health benefits of Curcuminoids)

أثبتت نتائج البحث العلمي التي أجريت على الكركمين وعلى خواصه الصيدلانية تأثيراته العلاجية التي تشمل:

معالجة الالتهابات الناتجة عن الكائنات الحية الدقيقة مثل الفطريات (Anti-fungal)، البكتيريا (Anti-bacterial)، والفيروسات (Anti-viral).

مكافحة الزهايمر.

مكافحة السرطان.

مكافحة السكري.

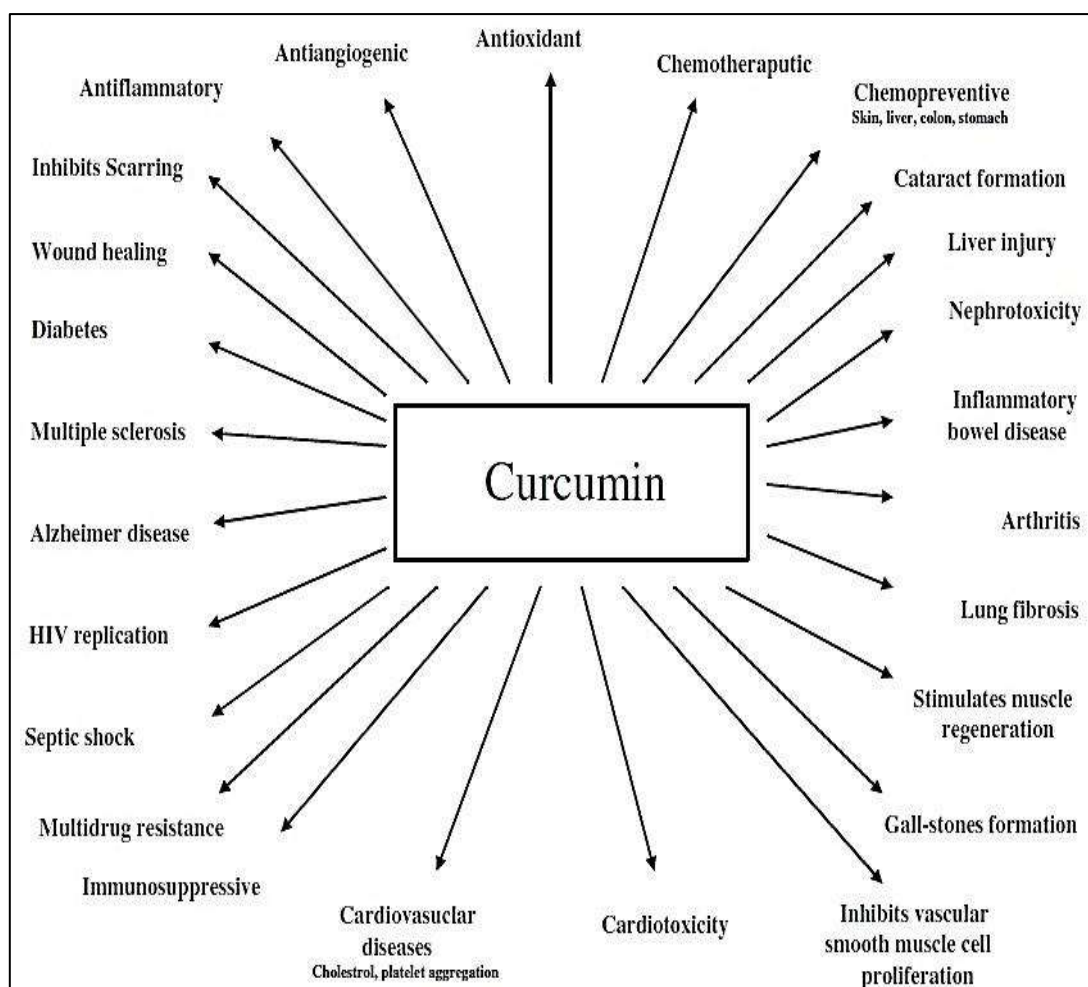
مكافحة الالتهابات.

تخثر الدم.

تقليل مستوى الكوليسترول في الدم.

مضاد للأكسدة.

يعتبر الكركمين عاملاً وقائياً وعلاجياً فعالاً وله العديد من الفوائد، كما أن بحوثاً ودراسات عديدة حول العالم اهتمت بدراسة تطبيقات الكركمين لعدد كبير من الأمراض المختلفة. المخطط التوضيحي للفعالية البيولوجية للكرمين [18]. شكل (3-2).



شكل (2-3): مخطط الفوائد الصحية للكرمين.

3-3: تداخلات الكركمين مع الأدوية الأخرى (Curcumin interactions with other medications)

يعد الكركمين مكوناً نشطاً حيويًا له تأثيرات متعددة على الصحة، وقد أظهرت الأبحاث أنه يمكن أن يتداخل مع العديد من الأدوية بشكل يؤثر على فعاليتها أو سلامتها. هنا نستعرض بعض التداخلات الرئيسية للكرمين مع الأدوية الأخرى:

3-3-1: تأثير الكركمين على إنزيمات الكبد

الكرمين يمكن أن يؤثر على نشاط إنزيمات الكبد مثل إنزيمات السيتوكروم P450 (CYP450)، والتي تلعب دوراً رئيسياً في استقلاب الأدوية. يمكن أن يؤدي هذا التأثير إلى:

- زيادة تركيز بعض الأدوية في الدم: إذا كانت الأدوية تعتمد على إنزيمات الكبد في عملية الاستقلاب، فإن تثبيط هذه الإنزيمات بالركمين يمكن أن يزيد من تركيز الدواء في الدم، مما يؤدي إلى زيادة خطر الآثار الجانبية.
- تقليل فعالية بعض الأدوية: في المقابل، إذا كان الركمين يحفز إنزيمات الكبد، فقد يقلل من فعالية الأدوية التي تحتاج إلى استقلاب بطيء للحصول على تأثيرها العلاجي [19].

3-3-2: التداخلات مع الأدوية المضادة للتخثر

الركمين يمتلك خصائص مضادة للتخثر، مما يعني أنه يمكن أن يزيد من تأثير الأدوية المضادة للتخثر مثل الوارفارين (Warfarin) والهيبارين (Heparin). هذا يمكن أن يؤدي إلى زيادة خطر النزيف قد يؤدي تناول الركمين مع هذه الأدوية إلى زيادة خطر النزيف بسبب التأثير المشترك على تقليل تخثر الدم [19].

3-3-3: التداخلات مع الأدوية المضادة للالتهابات

الركمين يتمتع بخصائص مضادة للالتهابات مشابهة لتلك الموجودة في الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) مثل الإيبوبروفين (Ibuprofen) والأسبرين (Aspirin). تناول الركمين مع هذه الأدوية يمكن أن يؤدي إلى زيادة خطر الآثار الجانبية المعوية مثل القرحة أو النزيف في الجهاز الهضمي [19].

3-3-4: التداخلات مع الأدوية المضادة للسكري

الركمين قد يؤثر على مستويات السكر في الدم، وبالتالي يمكن أن يتداخل مع الأدوية المضادة للسكري مثل الميتفورمين (Metformin) والأنسولين. هذا يمكن أن يؤدي إلى انخفاض شديد في مستويات السكر في الدم إذا كان المريض يتناول الركمين مع الأدوية المضادة للسكري، قد يحتاج إلى مراقبة دقيقة لمستويات السكر في الدم لتجنب انخفاضها بشكل كبير [20].

3-3-5: التداخلات مع أدوية العلاج الكيميائي

هناك بعض الأبحاث التي تشير إلى أن الركمين يمكن أن يتداخل مع أدوية العلاج الكيميائي المستخدمة في علاج السرطان. تأثيرات الركمين قد تشمل تعديل فعالية العلاج الكيميائي:

يمكن أن يزيد الكركمين من فعالية بعض أدوية العلاج الكيميائي أو يقلل من فعاليتها، بناءً على نوع الدواء ونوع السرطان [20].

3-4: فعالية الكركمين ومشتقاته ضد الخلايا السرطانية

يعد السرطان ثاني أكثر الأمراض تهديداً للحياة وأحد مشاكل الصحة العامة الرئيسية في جميع أنحاء العالم. على الرغم من التقدم الملموس في علاج السرطان، إلا أن معدل الإصابة بالمرض والوفيات المبلغ عنها لم ينخفض خلال الثلاثين عامًا الماضية. يعد فهم التغيرات الجزيئية التي تساهم في تطور السرطان وتطوره عاملاً رئيسياً في الوقاية من السرطان وعلاجه. هناك العديد من الاستراتيجيات الشائعة لاستهداف خلايا سرطانية محددة لمنع تطور الورم وتطوره وانتشاره دون التسبب في آثار جانبية حادة. بالإضافة إلى العوامل المضادة للسرطان المركبة كيميائياً، تم استخلاص العديد من المركبات المضادة للسرطان ذات طرق عمل مختلفة من مصادر نباتية، مثل *Catharanthus*، *Taxus brevifolia*، *Betula alba*، *roseus*، *Cephalotaxus* الأنواع، *Erythroxylum previllei*، *Curcuma longa*، وغيرها الكثير [21]. ومن بينها، يعد الكركمين أهم عنصر في جذور نبات كركم لونغا، وتم استخلاصه من نبات الكركم في شكل بلوري نقي لأول مرة في عام 1870. حظي الكركمين ومشتقاته باهتمام كبير في العقدين الماضيين بسبب خصائصه الوظيفية الحيوية مثل الأنشطة المضادة للورم ومضادات الأكسدة والمضادة للالتهابات. وتعزى هذه الخصائص إلى العناصر الأساسية في بنية الكركمين. ولذلك، فقد سلط قدر كبير من العمل العلمي الضوء على علاقة النشاط الهيكلي (SAR) للكركمين في محاولة لتحسين خصائصه الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية. نظراً لأهمية السرطان كسبب رئيسي للوفاة والبحث المستمر عن عوامل مضادة للسرطان أكثر كفاءة وأقل سمية [22].

يمتلك الكركمين سمية عالية لأنواع من الخلايا السرطانية وأيضاً يمتلك خواص مضادات الأكسدة القوية ضد الإصابات الناجمة عن الجذور الحرة. لكن ذوبانيته تكون قليلة في الماء وغير مستقرة في الوسط البيئي. تم تحضير ودراسة سلسلة من نظائر أو مشتقات الكركمينات، إذ درست هذه النظائر كمضادات للأكسدة وأيضاً كمضادات للأورام باستخدام

خلايا (MCF-7, VERO, W138, HepG2). وقد أظهرت بعض المركبات الفعالية ضد هذه الخلايا [23].

3-5: الكركمين والتطبيقات البيئية

بجانب استخداماته الطبية، يمكن استخدام الكركمين في التطبيقات البيئية مثل معالجة المياه والتلوث. تمت دراسة خصائص الكركمين كمادة ماصة للمركبات العضوية والملوثات الثقيلة في المياه. أظهرت النتائج أن الكركمين يمكن أن يساهم في إزالة المواد الضارة من المياه بكفاءة عالية، مما يفتح مجالاً لاستخدامه في تقنيات معالجة المياه المبتكرة والمستدامة [24].

3-6: الكركمين في الصناعات الغذائية

تستفيد الصناعات الغذائية من الكركمين كمادة ملونة طبيعية ومضادة للأكسدة. يستخدم الكركمين لإعطاء اللون الأصفر المميز للأطعمة والمشروبات دون الحاجة إلى استخدام المواد الكيميائية الصناعية. بالإضافة إلى ذلك، يُعزز الكركمين من مدة صلاحية المنتجات الغذائية بفضل خصائصه المضادة للأكسدة، مما يساعد في تقليل الفاقد الغذائي وتحسين جودة المنتجات [25].

حتى الآن، تم إجراء دراسات مختلفة حول تطوير أنظمة تعبئة نشطة جديدة لتلعب دوراً فعالاً في حفظ الأغذية. يعد استخدام المركبات النشطة بيولوجياً في أنظمة التعبئة والتغليف أحد أكثر الطرق فعالية في الحفاظ على جودة الأغذية وزيادة تحسين سلامة الأغذية. ترتبط الخصائص الوظيفية للكركمين بشكل أساسي ببنيتها الفريدة. تم التعرف على الكركمين كعامل قوي مضاد للأكسدة، وقد تم إثبات فعاليته العلاجية متعددة الأبعاد لمختلف الأمراض المزمنة. يُعزى نشاط الكركمين المضاد للأكسدة إلى وجود مجموعات الكركمين الميثوكسية. عند درجة حموضة أعلى من 7، تتفاعل مجموعات الهيدروكسيل الفينولية من الكركمين مع مجموعات الهيدروكسيل، ونتيجة لذلك، تنتج أنيون الفينوكسيد، مما يؤدي إلى مزيد من التغييرات في لون الكركمين. يؤدي دمج الكركمين في نظام التعبئة والتغليف إلى تحسين التوافر البيولوجي واستقرار هذا المركب في مواجهة الظروف البيئية ويمكن العبوة من مراقبة جودة الطعام [26].



الفصل الرابع

الخاتمة والتوصيات

4-1: الخاتمة

في ختام هذا البحث، يمكننا أن نستخلص أن الكركمينات هي مركبات طبيعية متعددة الفينول تُستخرج من جذور نبات الكركم الطويل (*Curcuma longa*). تمثل الكركمينات نسبة 3.5% من مكونات جذور الكركم، وتضم ثلاثة أيزومرات رئيسية: الكركمين (77%)، دي ميثوكسي كركمين (17%)، وبيس دي ميثوكسي كركمين (3%). الفوائد الصحية لهذه المركبات تُعزى إلى خصائصها المضادة للأكسدة، والمضادة للالتهابات، والمضادة للسرطان، والمضادة للبكتيريا والفيروسات. وقد تم تحضير نظائر ومشتقات الكركمين باستخدام تفاعلات كيميائية متعددة لتحسين استقراره وزيادة فعاليته. أظهرت الدراسات أن بعض المشتقات تمتلك فعالية عالية ضد أنواع مختلفة من الخلايا السرطانية [1].

بالرغم من الفوائد الصحية العديدة للكركمينات، إلا أن هناك تحديات مرتبطة باستخدامها، مثل ضعف الذوبانية في الماء، وسرعة التفكك داخل جسم الإنسان مما يقلل من فعاليتها. لذا، تسعى الأبحاث المستمرة إلى تحسين هذه الخصائص من خلال تطوير مشتقات جديدة تكون أكثر استقراراً وفعالية. تُعد طريقة Pabon لتحضير الكركمينات هي الأكثر استخداماً، حيث تساهم في تحسين كفاءة التفاعلات الكيميائية والحصول على مشتقات ذات فعالية علاجية عالية [2].

4-2: التوصيات

استناداً إلى النتائج المستخلصة من هذا البحث، يمكن تقديم التوصيات التالية لتعزيز فهم واستفادة المجتمع العلمي والطبي من الكركمينات:

1. هناك حاجة ماسة لإجراء دراسات سريرية واسعة النطاق لتقييم فعالية وسلامة الكركمينات ومشتقاتها في علاج الأمراض المختلفة، وخاصة السرطان والأمراض الالتهابية المزمنة.
2. يُوصى بمواصلة البحث في تطوير نظائر ومشتقات الكركمين التي تعزز من استقراره وفعاليته البيولوجية.

3. من المهم دراسة التفاعلات المحتملة للركمين مع الأدوية الأخرى بشكل مكثف، خاصةً مع الأدوية المضادة للتخثر، والمضادة للالتهابات، والمضادة للسكري، وأدوية العلاج الكيميائي.
4. يُوصى باستخدام تقنيات حديثة مثل تقنية تشيع الميكروويف وتقنية النانو لتحضير مشتقات الركمين.
5. يجب تعزيز الوعي بين الأطباء والجمهور حول الفوائد الصحية المحتملة للركمينات واستخدامها كعوامل مساعدة في العلاج، وذلك من خلال نشر نتائج الأبحاث والمراجعات العلمية.



References

- [1] Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S., & Gopi, S. (2017). Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives—A review. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(2), 205-233.
- [2] Perko T, Ravber M, Knez Z, Skerget M. Isolation, characterization and formulation of curcuminoids and in vitro release study of the encapsulated particles. *J Supercrit Fluids*. 2015;103:48e54.
- [3] Indira Priyadarsini, K. (2013). Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Current pharmaceutical design*, 19(11), 2093-2100.
- [4] Naama, J. H., Alwan, G. H., Obayes, H. R., Al-Amiery, A. A., Al-Temimi, A. A., Kadhum, A. A. H., & Mohamad, A. B. (2013). Curcuminoids as antioxidants and theoretical study of stability of curcumin isomers in gaseous state. *Research on Chemical Intermediates*, 39, 4047-4059.
- [5] Parveen, G., Basavan, D., & Ansari, F. (2018). Hexane Extract of Rhizomes of Curcuma Longa, Zingiber Officinale and Curcumine Life Span Extension in Caenorhabditis Elegans By Reducing Fat in Intestine. *Journal of National Medical College*, 3(1), 21-28.
- [6] Zheng, B., Zhang, Z., Chen, F., Luo, X., & McClements, D. J. (2017). Impact of delivery system type on curcumin stability: Comparison of curcumin degradation in aqueous solutions, emulsions, and hydrogel beads. *Food Hydrocolloids*, 71, 187-197.
- [7] Kharat, M., Du, Z., Zhang, G., & McClements, D. J. (2017). Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: impact of pH, temperature, and molecular environment. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(8), 1525-1532.

- [8] Sharma, R. A., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2005). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41(13), 1955-1968.
- [9] Chanda, S., & Ramachandra, T. V. (2019). Phytochemical and pharmacological importance of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Research & Reviews: A Journal of Pharmacology*, 9(1), 16-23.
- [10] Cheng, Y. J., Li, C. W., Kuo, C. L., Shih, T. L., & Chen, J. J. (2022). Improved synthesis of asymmetric curcuminoids and their assessment as antioxidants. *Molecules*, 27(8), 2547.
- [11] Rao, E. V., & Sudheer, P. (2011). Revisiting curcumin chemistry part I: A new strategy for the synthesis of curcuminoids. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 73(3), 262.
- [12] Feng, L., Li, Y., Song, Z. F., Li, H. J., & Huai, Q. Y. (2015). Synthesis and biological evaluation of curcuminoid derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 63(11), 873-881.
- [13] Khudhayer Oglah, M., & Fakri Mustafa, Y. (2020). Curcumin analogs: synthesis and biological activities. *Medicinal Chemistry Research*, 29, 479-486.
- [14] Oglah, M. K., & Mustafa, Y. F. (2020). Synthesis, antioxidant, and preliminary antitumor activities of new curcumin analogues. *Journal of Global Pharma Technology*, 12(2), 854-862.
- [15] Tomeh, M. A., Hadianamrei, R., & Zhao, X. (2019). A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1033.
- [16] Ferrari, E., Pignedoli, F., Imbriano, C., Marverti, G., Basile, V., Venturi, E., & Saladini, M. (2011). Newly synthesized curcumin derivatives: crosstalk between chemico-physical properties and

- biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(23), 8066-8077.
- [17] Oliveira Filho, J. G., & Egea, M. B. (2022). Edible bioactive film with curcumin: a potential “functional” packaging?. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5638.
- [18] Munekata, P. E., Pateiro, M., Zhang, W., Dominguez, R., Xing, L., Fierro, E. M., & Lorenzo, J. M. (2021). Health benefits, extraction and development of functional foods with curcuminoids. *Journal of Functional Foods*, 79, 104392.
- [19] 18- El-Bahr, S. M. (2015). Effect of curcumin on hepatic antioxidant enzymes activities and gene expressions in rats intoxicated with aflatoxin B1. *Phytotherapy research*, 29(1), 134-140.
- [20] Javeri, I., & Chand, N. (2016). Curcumin. In *Nutraceuticals* (pp. 435-445). Academic Press.
- [21] Tomeh, M. A., Hadianamrei, R., & Zhao, X. (2019). A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1033.
- [22] Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 7–30. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- [23] Gupta, A.P.; Khan, S.; Manzoor, M.M.; Yadav, A.K.; Sharma, G.; Anand, R.; Gupta, S. Chapter 10—Anticancer Curcumin: Natural Analogues and Structure-Activity Relationship. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta ur, R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; Volume 54, pp. 355–401. [Google Scholar].
- [24] Patil, V. S., Gutierrez, A. M., Sunkara, M., Morris, A. J., Hilt, J. Z., Kalika, D. S., & Dziubla, T. D. (2017). Curcumin acrylation for

biological and environmental applications. Journal of natural products, 80(7), 1964-1971.

- [25] Aliabbasi, N., Fathi, M., & Emam-Djomeh, Z. (2021). Curcumin: A promising bioactive agent for application in food packaging systems. Journal of Environmental Chemical Engineering, 9(4), 105520.
- [26] Chen, Z., Xia, Y., Liao, S., Huang, Y., Li, Y., He, Y., ... & Li, B. (2014). Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. Food chemistry, 155, 81-86.

