وزارة التعليـم العالي والبحث العلمـي

جامعـة قاصدي مربـاح ورقلـة

كلية العلوم و التكنولوجيا وعلوم المادة

قسم : علوم المادة

رقم الترتيب:.....
رقم التسلسل:.....

مذكـرة التخرج لنيـل شهادة الماجستيـر

فرع الكيميـاء

تخصص كيميـاء عضـوية تطبيقيـة

من إعداد الطالب : باباعربي الياس

تحت عنـوان

تحضير بعض أملاح الفوسفونيوم ودراسة فعاليتها البيولوجية على بعض أنواع البكتيريا عند مزجها مع البنيسلين V

نوقشت يوم : / / 2009

اللجنة المناقشة مكونة من :

د. سقني لعجال	أستاذ محاضر أ	جامعة قاصدي مرباح ورقلة
رئيسا		
د. زلاقي عمار	أستاذ محاضراً	جامعة العربي بن مهيدي أم البواقي
مناقشا		
د. غراف نور الدين	أستاذ محاضر أ	جامعة العربي بن مهيدي أم البواقي
مناقشا		
د. صخري لخضر	أستاذ تعليم عالي	جامعة قاصدي مرباح ورقلة
مقررا		

كـلمـة شكـر

إن الشكر أولا وأخيرا لله الذي أنعم علي بالتوفيق لإتمام هذا المشروع.

إن العمل المقدم في مذكرة الماجستير هذه لم يكن ليرى النور لولا تكاثف جهود مجموعة من الأشخاص، لذا سأحاول إيجاد الكلمات المناسبة للتعبير عن شكري وعرفاني لكل هؤلاء الذين ساهموا في إنجاز هذا المشروع من قريب أومن بعيد.

- أتقدم بالشكر الحار والتقدير والعرفان للأستاذ الدكتور صخري لخضر أستاذ التعليم العالي بجامعة ورقلة على توجيهاته ونصائحه ومساعدته لي أثناء إنجاز هذا العمل.
- كما أوجه شكري إلى الدكتور سقني لعجال، أستاذ محاضر بجامعة ورقلة على التسهيلات التي قدمها لي أثناء عملي هذا وكذا على قبوله ترؤس لجنة المناقشة وله منا خالص الاحترام والتقدير.
- كما أتقدم بالشكر الخالص للأستاذ الدكتور زلاقي عمار، أستاذ محاضر بجامعة العربي بن مهيدي أم البواقي والدكتور غراف نور الدين، أستاذ محاضر بجامعة العربي بن مهيدي أم البواقي على قبولهما الانضمام إلى لجنة المناقشة.
- كما أوجه خالص شكري إلى جميع الأساتذة الذين ساهموا في تكويني خلال الفترة الدراسية، وتهيئي لإنجاز هذا المشروع.
- كما لا يفوتني أن أنوه بالمساعدات المعتبرة التي قدمت لي من طرف السيد مدير مستشفى حكيم سعدان ببسكرة، وكذا كل تقنيي مخبر التحاليل بالمستشفى على كل ما قدموه لي من مساعدة.
- كذلك أقدم الشكر إلى جميع مسؤولي المعهد الوطني لحماية النبات ببسكرة على المساعدات المقدمة من طرفهم.
- كما أتوجه بالشكر إلى جميع تقنيي مجمع صيدال بالمدية.
- كما لا أنسى زملاء الدفعة، وأخيرا لا أنسى تقديم الشكر إلى كل من ساهم في مساعدتي من قريب أو من بعيد.

مقدمـــة.....01
I. كيمياء مركبات الفوسفور العضوية.....02
1.I لمحة تاريخية.....02
2.I أصناف المركبات العضوية الفوسفورية.....04
3.I أملاح الفوسفونيوم الرباعية.....05
4.I استخدامات مركبات الفوسفور العضوية.....08
1.4.I استخدامات مركبات الفوسفور العضوية في مجال الطب.....08
2.4.I التطبيقات الزراعية للمركبات العضوية الفوسفورية.....12
II.عموميات حول المضادات الحيوية.....15
1.1.II تعريف المضادات الحيوية.....15
2.1.II سرد تاريخي للمضادات الحيوية.....15
3.1.II تصنيف المضادات الحيوية.....19
4.1.II طرق تأثير المضادات الحيوية.....20
5.II الحركية الدوائية للمضادات الحيوية.....21
2.II عائلة β–لاكتام.....22
1.2.II تعريف.....22
2.2.II أقسام عائلة β–لاكتام.....22
3.2.II ميكانيزمβ–لاكتامين ضد الخلية البكتيرية.....23
3.II البنسيلينات.....26
1.3.II لمحة تاريخية.....26
2.3.II تعريف البنسيلين.....26
3.3.II البنية العامة للبنسيلين.....26
4.3.II تسمية البنسيلينات.....27
5.3.II تصنيف البنسيلينات.....28
6.3.II التقنية المتبعة للحصول على أشباه البنسيلين.....29
7.3.II الخواص الفيزيو-كيميائية البنسيلينات.....31
8.3.II ثبات البنسيلينات (حلقة β-لاكتام) في الأوساط الكيميائية.....35
9.3.II البنسيلينV.....39
III.عموميات حول البكتيريا.....42

III.1 لمحة تاريخية عن البكتيريا.....42
III.2 تعريف البكتيريا.....42
III.3 تركيب الخلية البكتيرية.....42
III.4 تسمية البكتيريا.....44
III.5 أشكال البكتيريا.....45
III.6 أسس تصنيف البكتيريا.....46
III.7 منحنى نمو البكتيريا.....51
III.8 المقاومة البكتيرية.....52
IV.تحضير أملاح الفوسفونيوم العضوية.....57
IV.1 الشروط التجريبية.....57
IV.2 تحضير ملح ايودو إيثيل ثلاثي فنيل فوسفونيوم.....58
IV.3 تحضير أوكسيد إيثيل ثنائي فنيل فوسفين.....63
IV.4 تحضير ملح كلورو بيوتيل ثلاثي فنيل فوسفونيوم.....68
IV.5 تحضير أوكسيد بيوتيل ثنائي فنيل فوسفين.....70
VI.6 تحضير ملح ايودو مثيل ثلاثي (خماسي فلورو فنيل) فوسفونيوم.....75
IV.7 تحضير ملح ايودو مثيل ثنائي (خماسي فلورو فنيل) فنيل فوسفونيوم.....81
IV.8 تحضير ملح فلورو ثلاثي (4- فلورو فنيل) فوسفونيوم.....86
V.دراسة الفعالية ضد الميكروبية.....92
V.1 مدخل.....92
V.2 طريقة العمل.....92
الخلاصة.....98
الملحق
قائمة المراجع

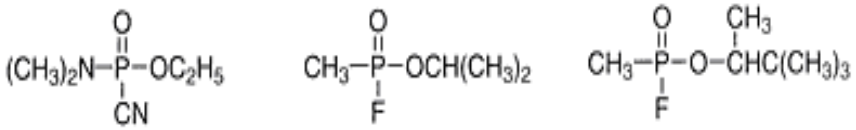
المقدمــة:

الفوسفور أحد العناصر النشطة في الطبيعة، حيث يوجد في الجسم على هيئة الفوسفور غير العضوي Inorganic phosphorus، والمكون من اتحاد ذرة من الفوسفور مع أربع ذرات من الأوكسجين، وهو أحد العناصر الحيوية والمهمة جداً في الجسم، وتتبع أهمية وجود كميات كافية للفوسفور في الجسم من دوره الرئيسي في بناء كتلة العظم، كما يوجد الفوسفور في أجزاء بناء العديد من المركبات الكيميائية العضوية في الجسم، كبعض أنواع البروتينات والدهون والأنزيمات والمُركبات الكيميائية المساعدة على تنشيط عمل بعض الأنزيمات، ومن أشهر المركبات الكيميائية التي يدخل الفوسفور في تركيبها، مركب ATP لنقل الطاقة في ما بين الخلايا، والمكون من أدينوسين ثلاثي الفوسفات. كما يدخل الفوسفور كعنصر مهم في بناء الحمض النووي ADN و RNA. ويشكل الفوسفور مع الدهون مركبات الدهون الفوسفورية Phospholipids، وهي الجزء الأساسي في تكوين أغشية كل الخلايا الحية.

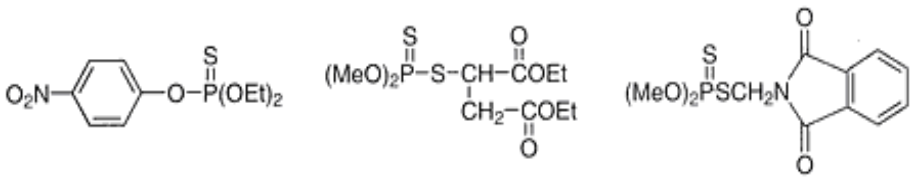
بالإضافة إلى هذا اكتسبت مركبات الفوسفور العضوية أهمية كبيرة في عدة مجالات، خاصة بعدما أثبتت فاعليتها في العديد من التطبيقات، يمكن أن نلخص أهم هذه الاستعمالات فيما يلي:

- مواد كيماوية تستعمل في الزراعة، يتضمن ذلك:

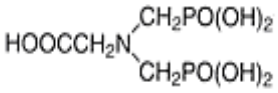
  - مبيدات الحشرات: مثل المركبات التالية:



  - مبيدات أعشاب مثل المركبات التالية:

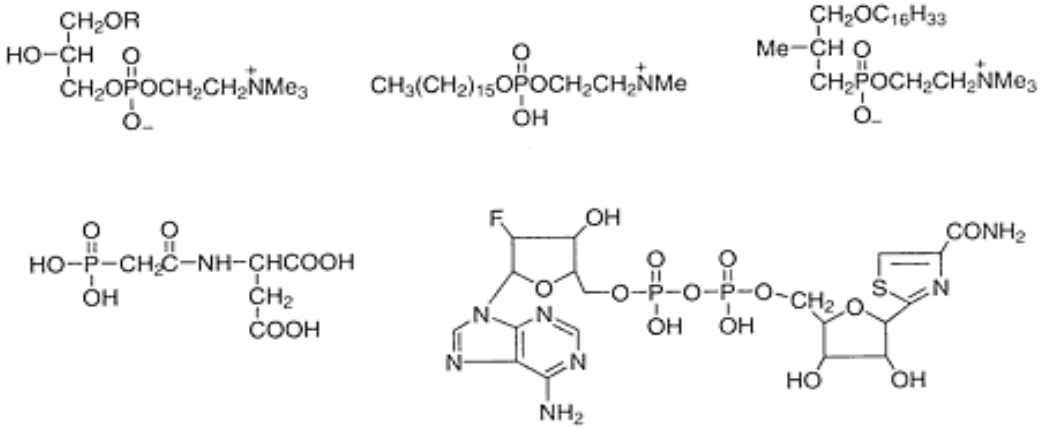


  - ومنظّمات نمو النبات مثل المركب:



- مركّبات تستعمل في مجال الطب ويتضمن ذلك:
  - مضادات الفيروسات و مضادات السّرطان:

ومن بين المركبات الفوسفورية التي أبدت فعالية بيولوجيا ضد السرطان نوضحها في المخطط التالي:



ولهذا كان الهدف من هذا المشروع المتواضع هو المساهمة في اشتقاق بعض المضادات الحيوية– وذلك بتحضير بعض أملاح الفوسفونيوم العضوية و التي تعتبر أحد مشتقات مركبات الفوسفور العضوية– والتي هي في تطور مستمر تماشيا مع التطور الذي أظهرته ومازالت تظهره المقاومة البكتيرية، ثم محاولة معرفة الفعالية ضد ميكروبية التي يمكن أن تحملها هذه المركبات الجديدة، حيث قمنا بدراسة تأثير هذه المركبات على بعض السلالات من البكتيريا الضارة للإنسان هذا من جهة، ومن جهة أخرى محاولة الزيادة من فعالية جزيئة البنسيلينV التي فقدت الكثير من فعاليتها ضد أنواع كثيرة من البكتيريا بسبب المقاومة التي اكتسبتها ضدها وذلك بإضافة هذه المركبات المحضرة.

3.II البنسيلينات:

1.3.II لمحة تاريخية:

في سنة 1877م اكتشف العالمان Pasteur و Joubert بأن بعض الفطريات تنتج مواد سامة قادرة على قتل البكتيريا، لكنها للأسف كانت أيضا سامة بالنسبة للإنسان مما جعلها عديمة الفائدة.

وفي سنة 1928م قام العالم البيولوجي Fleming بترك عينة بكتيرية (*S.*aureus) في علبة بتري مفتوحة في الهواء الطلق لمدة عدة أسابيع، فلاحظ بأنها قد تعفنت، وأن الفطريات التي تكونت قد أحيطت بمنطقة شفافة فتوصل بضربة من الحظ إلى اكتشاف نوع من البنسيلين النادر. لكن بما أنها كانت غير مستقرة جعل من الصعب عزلها وتنقيتها فكان مفعولها ضد البكتيريا ضعيفا [14،24].

وفي سنة 1938 تمكن العالمان Howard Florey و Chain Ernst من عزل جزيئة البنسيلين بطريقة تسمى التجفيد Hyophilisation لكنها كانت قليلة المردود .

وفي سنة 1941 تم استعمال هذا المضاد من طرف الإنسان فكانت النتائج مذهلة [13،24].

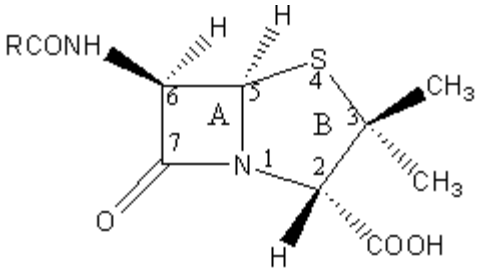
في سنة 1945 أصبحت جزيئة البنسيلين متوفرة بكميات صناعية حتى قبل أن تعرف البنية الكيميائية لها ، حيث استعملت في الولايات المتحدة أثناء الحرب العالمية الثانية في مداواة الجروح .

وفي سنة 1945 استطاع العالم Dorothy Hodgkin تحديد البنية الكيميائية الدقيقة للبنسيلين بواسطة الأشعة X [14،38].

2.3.II تعريف البنسيلين:

هو مضاد حيوي ذو أصل بيولوجي أو نصف مصنع وهو ينتمي إلى عائلة β-lactamines، ذو فعالية ضد البكتيريا سالبة وموجبة الغرام[13].

3.3.II البنية العامة للبنسيلين:



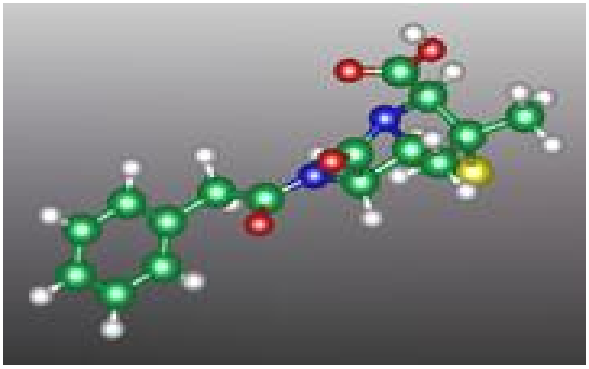
A: حلقة β–لاكتام

B: حلقة الثيازولدين

تحوي مختلف البنسيلينات – بالإضافة للسلسلة الجانبية R – ثلاث مراكز كيرالية ذات تشكيل المطلق المبين أدناه، والضروري للنشاط المضاد الحيوي [37].

C_2:S C_5:R C_6:R

هذه الجزيئات تحتوي بنيتها على نظام ثنائي الحلقة بشكل "كتاب مفتوح" كما هو مبين في النموذج المحصل عليه بانحراف الأشعة السينية للبنسيلين G [-CH_2-C_6H_5:R]



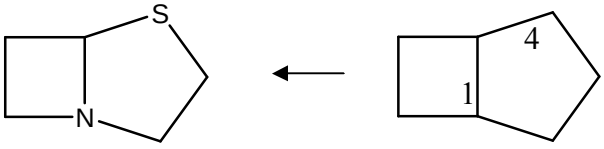
نموذج البنسيلين G المتحصل عليه بانحراف الأشعة X

في هذه الجزيئات تكون الحلقة الخماسية للثيازوليدين مستوية، يمكن الإشارة لبعض قيم الزوايا الملاحظة في هذه الجزيئات

الزاوية	$C_5S_4C_3$	°95.2
"	$C_2N_1C_7$	°125
"	$S_4C_5C_6$	°119.7

4.3.II تسمية البنسيلينات[37]:

تعتبر البنسيلينات في النظام الدولي للكيمياء IUPAC كمشتقات لثنائي الحلقة [3،2،0] هبتان، حيث تستبدل ذرات الكربون 1و4 على الترتيب بالآزوت (aza) والكبريت (thia).



وعليه فإن البنسيلينات هي إذن الأميدات المرتبطة بذرة الكربون رقم 6 للحمض (3S,5R,6R) أمينو-6 ثنائي مثيل-3،3 أكسو-7 ثيا-4 آزا-1 ثنائي الحلقة [3،2،0]هبتان كربوكسيليك.

لكل بنسيلين تستبدل السابقة "أمينو-6" باسم الجزء المتبقي الموافق له، كأن نستعمل (فينيل أسيتاميد)-6 للبنسيلين G.

بهدف التبسيط نعتبر البنسيلينات كأميدات لحمض أمينو-6 بنسيلانيك (الذي نحتفظ له بالرمز 6-APA).

التسمية حسب (D.C.I) للبنسيلينات المشتقة من 6-APA يتم ذلك بإضافة المقطع "سيلين" للاسم [37].

5.3.II تصنيف البنسيلينات:

تقسم البنسيلينات إلى أصناف مختلفة وذلك حسب معايير دقيقة منها:

1.5.3.II حسب مصدرها:

حسب هذا المعيار تقسم البنسيلينات إلى ثلاثة أصناف المبينة في الجدول

- **بنسيلينات طبيعية:** مثل البنسيلين G وهي أول البنسيلينات المكتشفة.
- **بنسيلينات مصنعة حيوياً:** المتحصل عليها عن طريق التخمر مثل بنسيلين V .
- **بنسيلينات نصف مصنعة:** نتحصل عليها بالاصطناع الكيميائي وذلك بتغير R .

الجدول(3.II) : تصنيف البنسيلينات حسب مصدرها

Origine	Pénicilline
Naturelle	Pénicilline G Heptyl Pénicilline (Pénicilline K) 2- pentenyl Pénicilline(Pénicilline F)
Bio-synthetique	Pénicilline V Allyl mercaptometyl Pénicilline (Pénicilline O)
Semi-synthetique	Propicilline, Synthecilline, Pharbecilline, Oxacilline, Ampicilline

2.5.3.II حسب طريقة تجرعها كدواء:

البنسيلينات غالبا ما تقسم حسب طريقة تجرعها (عبر الفم أو عبر الحقن).

الجدول(4.II): تصنيف البنسيلينات حسب طريقة تجرعها كدواء

Orale	Parentéral	Orale/ Parentéral
Pénicilline V Clométocilline Phéniticilline	Pénicilline G Methicilline Quinacilline Carbenicilline Methicilline Sulbénicilline	Oxacilline Cloxacilline Ampicilline Azidocilline Hétacilline Flucloscacilline

3.5.3.II حسب مجال تأثيرها:

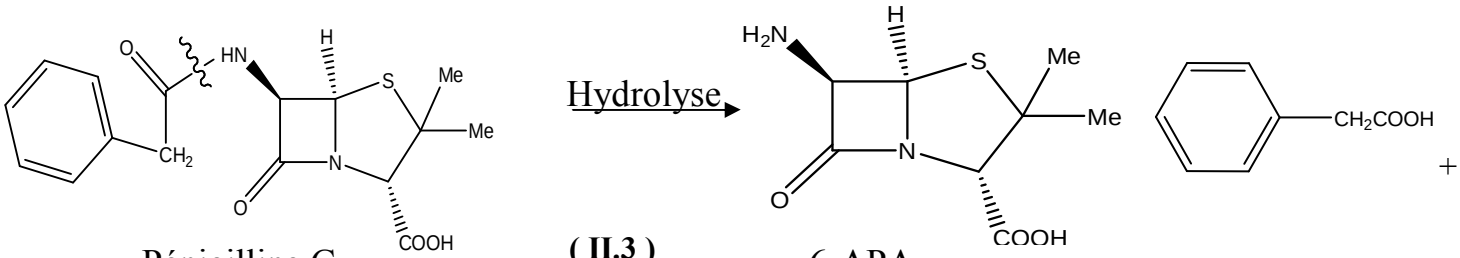
نميز أربعة أصناف من البنسيلينات هي :

- البنسيلين G فعالة ضد البكتيريا G^+ و G^- لكنها حساسة للبنسيليناز التي تفرزها البكتيريا *S .aureu*

- البنسيلينات قابلة الاستعمال عن طريق الفم لا تقاوم البنسيليناز.
- بنسيلينات ذات مجال واسع التأثير مثل L'ampicilline و L'amoxycilline .
- البنسيلينات المقاومة للبيتالاكتاماز التي تفرزها مختلف الجراثيم.

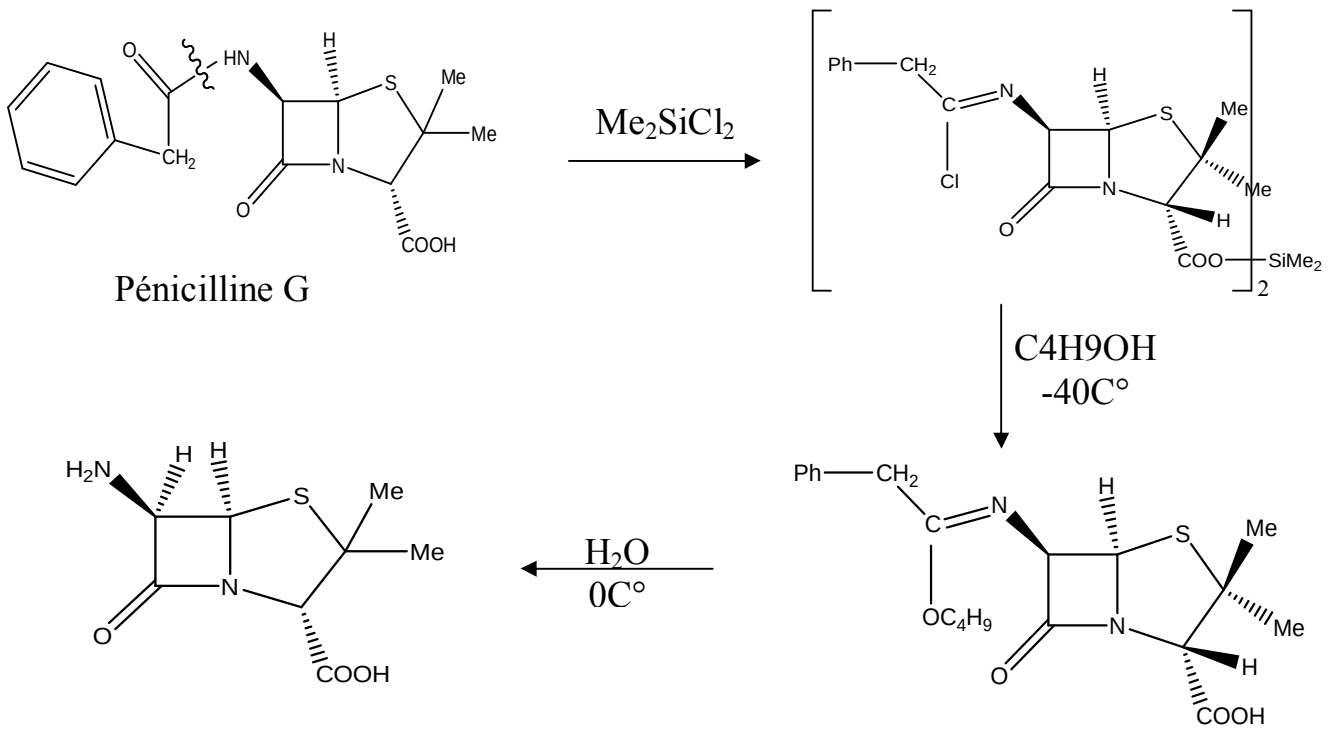
6.3.II التقنية المتبعة للحصول على أشباه البنسيلين:

في سنة 1959 قام كل من Doyle و Robinson بإيجاد طريقة صناعية لتحضير وسيط يسمى حمض **6-APA** وذلك بعد أن أنتج بطريقة نصف مصنعة أي عن طريق إماهة البنسيلين G أو البنسيلين V بمساعدة إنزيم (La pénicilline- acylase) حسب الشكل أدناه[14].



Pénicilline G **(II.3)** 6-APA

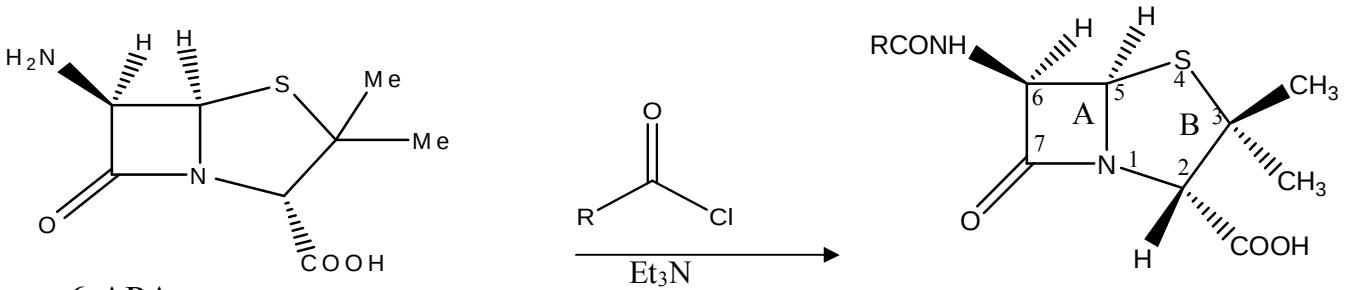
يمكننا نزع الأسيل من حمض 6-APA دون فتح حلقة β- لاكتام وذلك بإتباع الطريقة الكيميائية التالية[37]:



Pénicilline G

6-APA **(II.4)**

بفضل عزل نواة حمض 6-APA وتثبيت بعض المستبدلات عليها ثم تغير السلسلة الأساسية الجانبية تم الحصول على عدد كبير من البنسيلينات نصف محضرة[39،42].



(II.5)

7.3.II الخواص الفيزيو-كيميائية للبنسيلينات:

البنسيلينات على شكل أحماض عضوية أو على شكل أملاح عضوية عبارة عن مساحيق بيضاء لا رائحة لها.

1.7.3.II خواص تعود إلى مجموعة الكربوكسيل COOH[17] :

البنسيلينات عبارة عن أحماض عضوية. قليلة الإنحلال في الماء وتنحل في المحاليل العضوية حيث تعطي بواسطة هذه المجموعة:

أملاحا معدنية: الأملاح القلوية تنحل في الماء وهي الشكل المستعمل في المداواة.

أملاحا أمينية: قليلة الانحلال في الماء فهي ذات وزن جزيئي كبير نسبيا تتميه ببطء في المحاليل العضوية.

أسترات: يتم في بعض الأحيان استخدام البنسيلينات على شكل أسترات مما يساعد على امتصاصها في بعض المناطق التي لا يمكن للبنسيلين أن يجتازها بشكله الطبيعي.

2.7.3.II خواص تعود إلى حلقة β-لاكتام[17] :

إن الإجهاد الحلقي الذي يميز حلقة β-لاكتام يجعل من السهولة انفتاح الحلقة سواء تحت تأثير الكواشف الالكتروفيلية أو الكواشف النيكليوفلية.

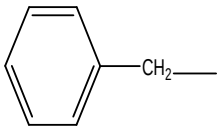
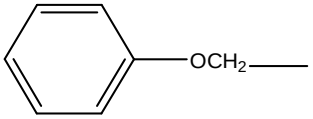
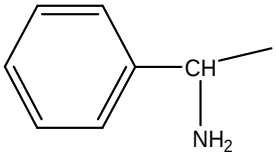
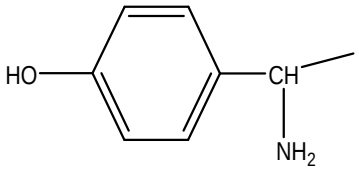
3.7.3.II المعطيات الطيفية[37] :

1. طيف الأشعة فوق البنفسجية :

إن الحلقة العطرية الموجودة في أغلب السلاسل الجانبية R المؤسيلة للحمض 6-APA هي المسؤولة عن الامتصاص في المنطقة فوق البنفسجية الكلاسيكية المستعملة.

على سبيل المثال نعطي بعض القيم للإمتصاص الأعضمي من أجل بعض البنسيلينات في الجدول أدناه.

الجدول(5.II): قيم الامتصاص الأعظمي لبعض البنسيلينات في المجال فوق البنفسجي (محاليل مائية)

البنسيلين	R	المذيب	λm	ε
بنزيل بنسيلين (ملح الصوديوم)		الماء	264	-
فينوكسي مثيل بنسيلين (ملح الصوديوم)		الماء	268 274	1 330 1 110
الأمبسيلين		الماء PH=7	257 262 265	- - -
الأموكسسلين		KOH 0,1N	248 291	2 200 3 000
		HCl 0,1N	229 272	9 500 1 080

2. طيف الأشعة تحت الحمراء :

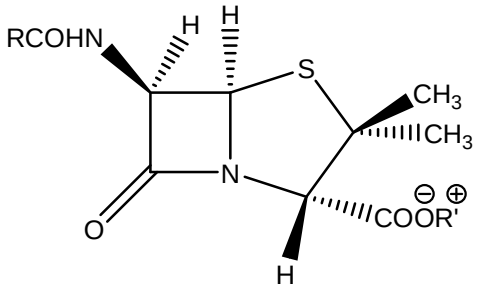
إن المنطقة المحصورة بين 1600 و 1800سم$^{-1}$، هي المنطقة التي تبدو الأكثر أهمية بالنسبة للعناصر التالية:

- مجموعة اللاكتام ذات التواتر الموجود بين القيمتين 1730و1760 سم$^{-1}$ عندما تكون معزولة ، والتي تبرز اهتزازا في المجال 1770 -1780سم$^{-1}$(في الحالة الصلبة نستعمل زيت البارافين أو أقراصا من KBr) لما تكون مرتبطة بحلقة ثيازوليدين في البنسيلينات. تمثل القيمة νco للاكتام في البنسيلينات اختبارا ومعيارا مهماً من أجل التحقق من نوعية وجودة المنتجات، حيث انفتاح حلقة الأزتيدون تلغي هذا التواتر.
- تبدي وظيفة الأميد الحلقية تواترا νco يكون في أغلب الأحيان محصورا في المجال 1700.1650 سم$^{-1}$
- الوظيفة الكربوكسيلية وتحدد بعصابة التوترات νcoo^{-} لكل من الكربوكسيل أو الكربوكسيلات سواء كانت أملاحا للصوديوم Na والبوتاسيوم K ، أو شوارد ثنائية الشحنة (Zwiterion) للأمينو بنسيلينات .

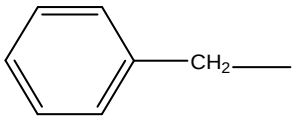
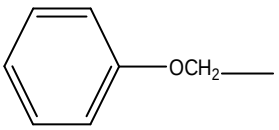
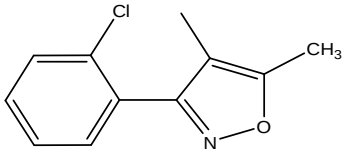
وتتمركز هذه العصابة عند القيمة 1600سم$^{-1}$.

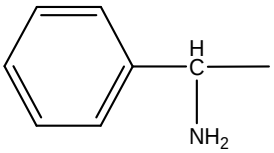
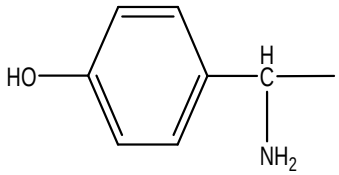
الخواص الأخرى المميزة تتعلق بكل من الحلقة العطرية للمستبدل R المؤسيل للحمض 6-APA، عصابة الأميد الثانية الزائدة عن الحلقة، الماء الخاص بعملية الإماهة ومجموعات وظيفية أخرى.....إلخ.

الجدول II–6 يبين التوترات الملاحظة لبعض البنسيلينات.



الجدول(6.II): بعض تواترات تحت الحمراء (KBr 1%) بـ (Cm^{-1}) لبعض البنسيلينات

البنسيلين	R	R’	νco لاكتام	νco أميد خارج الحلقة	νcoo$^-$	νNH
بنسيلين G		Na	1 772	1 690	1 610	3 360
بنسيلين V		K	1 770	1 680	1 612	3 380
كلوكزاسلين H_2O		Na	1 770	1 669	1 604	3 370

الأمبسيلين $3H_2O$		H	1 770	1 695	1 613	3 225
الأموكسسلين $3H_2O$		H	1 776	1 688	1 582	-

3. طيف الرنين النووي المغناطيسي :

يمكن الحصول على هذه الطيف باستعمال محاليل مائية للأملاح القابلة للانحلال في الماء (K أو Na) المذابة في D_2O، أو لمحاليل البنسيلينات ذات الوظيفة الحمضية الحرة ويكون المذيب حينها ثنائي مثيل سيلفوكسيد المشبع بالديتريوم.

من تحليل طيف الرنين النووي المغناطيسي لملح الصوديوم أحادي الإماهة للكلوكساسيلين (في الملحق) يمكن أن نميز ما يلي:

- ثابت الازدواج للبروتونين الموجودين في الوضع 5و6 يساوي 4Hz هذا يوافق الوضعية Cis.
- فردية عند 4,1ppm الموافقة للبروتون المثبت على ذرة الكربون 2.
- فردية عند 2,63ppm للمثيل المتوضع على حلقة الأكسازول.
- متعددة عند 7,5ppm الموافقة لازدواج بروتونات الحلقة الآروماتية.

تبرز البنى المختلفة للبنسيلينات أطياف مماثلة حيث يمكن تسجيل القيم المتوسطة للانتقالات الكيميائية للبروتونات المتموضعة في α من مجموعة الأميد خارج الحلقة.

الجدول(7.II): الانتقالات الكيميائية للهيدروجينات البنزيلية لبعض البنسيلينات (D_2O)

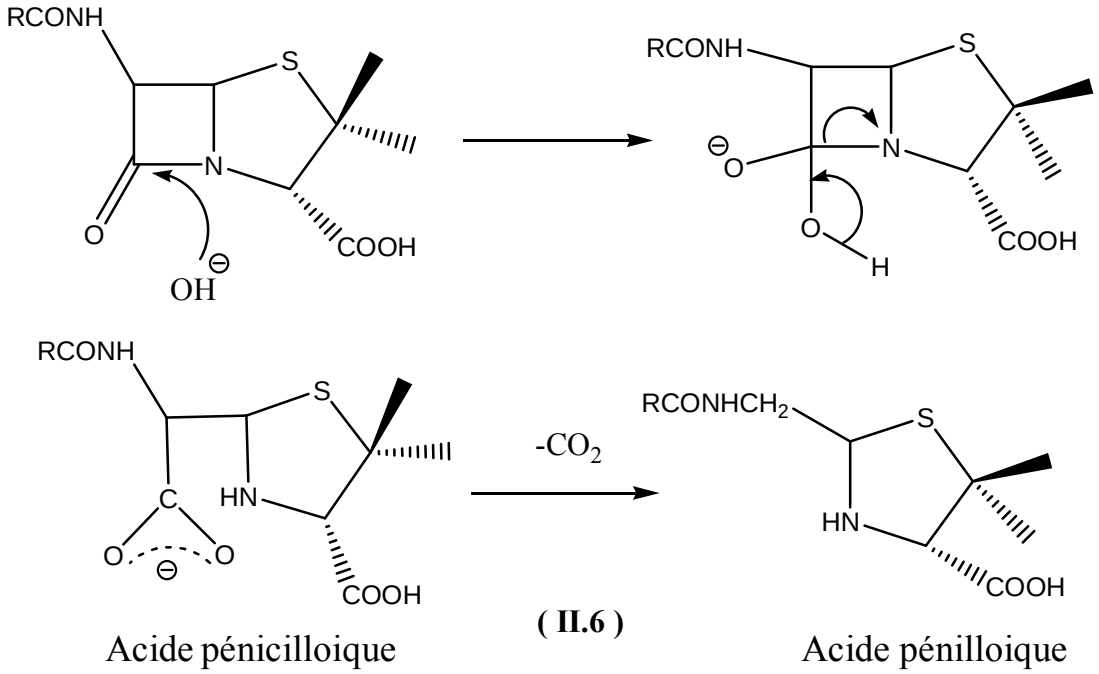
البنسيلين	R	δ ppm
بنسيلين G	Ø-$\underline{CH_2}$-CO-NH-P	3,5
بنسيلين V	Ø-O-$\underline{CH_2}$-CO-NH-P	4,5
الأمبسيلين	Ø- $\underline{C}H(NH_2)$-CO-NH-P	5,2

8.3.II ثبات البنسيلينات (حلقة β-لاكتام) في الأوساط الكيميائية :

حيث يعتبر العنصر الضروري لنشاط المضاد الحيوي.

1.8.3.II تحطيم البنسيلينات في الوسط القاعدي:

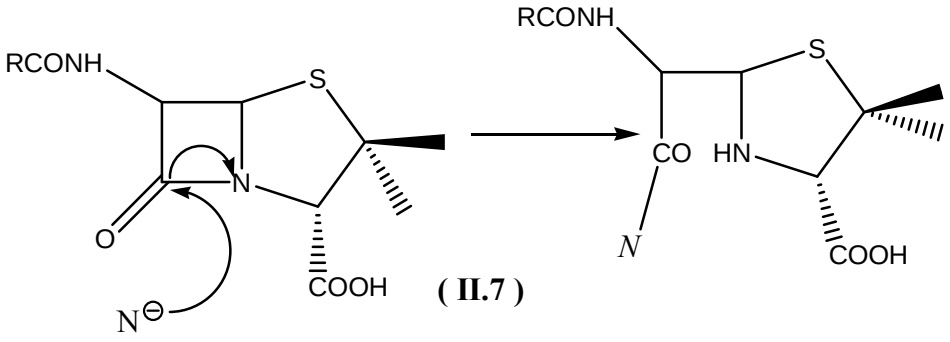
عندما تكون قيمة PH أكبر أو يساوي من 8 يحدث هجوم شوارد OH^- على مجموعة الكربونيل للاكتام مما يؤدي إلى انفتاح الحلقة للنتحصل على حمض بنسيلويك، كما يمكن إزالة الكربوكسيل من حمض البنسيلويك لنتحصل في الأخير على حمض بنلويك[37].



Acide pénicilloique (II.6) Acide pénilloique

2.8.3.II حساسية البنسيلينات للكحولات والأمينات:

حلقة β-لاكتام شديدة الحساسية تجاه الكثير من النكليوفيلات ذات الأفعال الوسيطية (المحفزة) لشوارد معدنية ثقيلة $Sn^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}$.

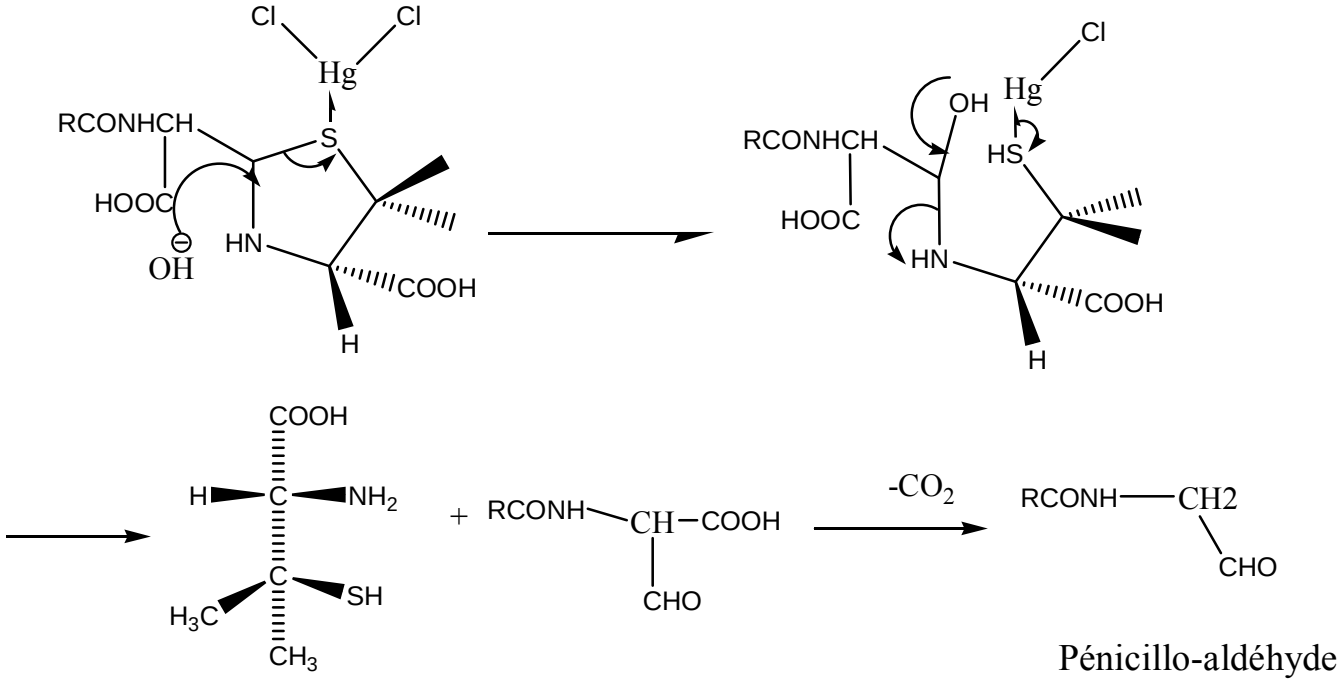


(II.7)

المتفاعل	النكليوفيل N^-	الناتج
الكحول R'OH	$R'O^-$	أستر بنسيلويك

أميد بنسيلويك	R'*N*-R"	الأمين R'NHR"
حمض هيدروكساميك	NH-OH	هيدروكسيل أمين

وجود أملاح المعادن (Pd^{2+} ,Cd^{2+},Zn^{2+}) في الوسط يساعد على تفكك حمض البنسيلويك إلى كربينول آمين غير مستقر والذي ينتج بدوره حمض بينالديك القابل لفقدان مجموعة الكربوكسيل والتحول إلى بنسيلوألدهيد و D –بنسيلامين [37].



D-pénicillamine

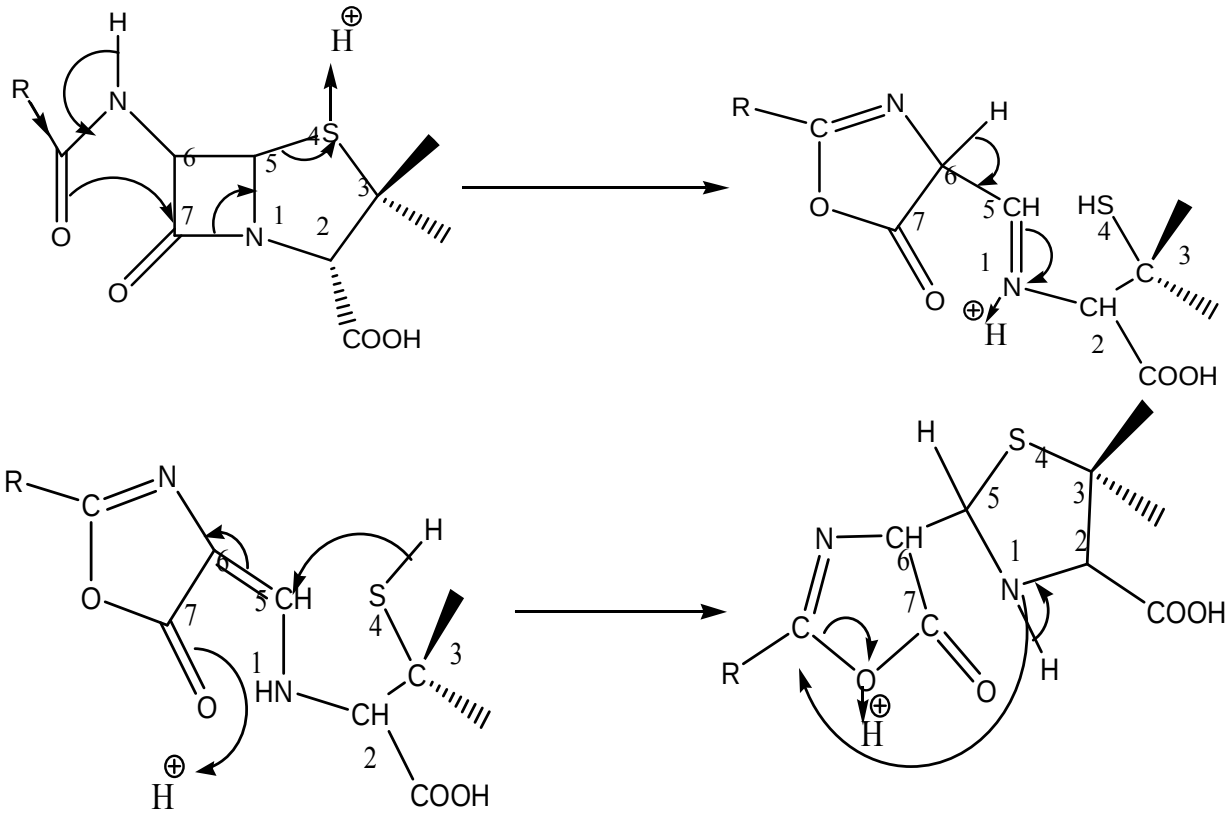
Acide pénaldique

Pénicillo-aldéhyde

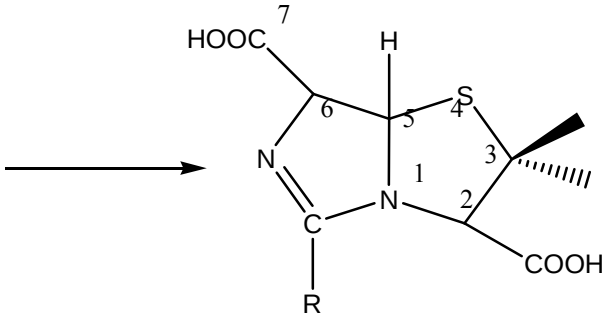
(II.8)

II.8.3. 3 تحطيم البنسيلينات في الوسط الحمضي:

بوجود شوارد +H يحدث هجوم إلكتروفيلي على ذرة الكبريت مما يؤدي إلى انفتاح حلقة اللاكتام وحلقة التيازوليدين، متبوعا بإعادة ترتيب تنتهي بتشكل بنية أكسازولين لحمض بينسلينيك[37].



Acide pénicillénique



(II.9)

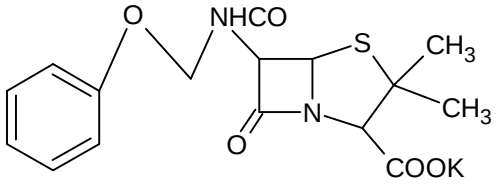
Acide pénillique

يكون تحطم البنسيلينات أكثر سهولة في الوسط الحمضي كلما كان للمجموعة R خاصية المنح للإلكترونات، وعلى العكس فإن خاصية السحب للإلكترونات تنتج مواد مستقرة قابلة للاستعمال عن طريق الفم بالرغم من حموضة العصارة المعدية.

II.9.3 البنسيلينV:

II.9.3.1 البنية الكيميائية:

إن البنسيلين V هو مضاد حيوي بكتيريسيدي ينتمي إلى عائلة β–لاكتامين، وهو واحد من أشهر وأهم أنواع البنسيلينات، يمكن الحصول عليه إما بالتخمر، أو أسيلة نواة حمض 6-APA. وهو جزيئة ثنائية القطبية يتكون من حلقتين حلقة β–لاكتام وحلقة تيازوليدين وسلسلة جانبية.



(38)

II.3.9.2 خصائص البنسيلين V:

أمكن تلخيص هذه الخصائص كمايلي:

1– فعالة ضد البكتيريا G^+وG^- التي لا تفرز إنزيمات البنيسيليناز.

2– ليست سامة وبالتالي تؤخذ عن طريق الفم.

3– حساسة للبنيسيليناز لأنها لا تحوي حلقة حافظة.

4– غير فعالة ضد البكتيريا *Pseudomonas aeruginosa*

II.3.9.3 التسمية:

Pénicilline V.Potassique (Phenoxymethylpenicilline Potassique).

التسمية الكيميائية:

(2S,5R,6R)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-(2-phenoxyacetamido)-4-thia azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate.

*-$C_{16}H_{17}KN_2O_3S$.

*-M:388.48g.

II.3.9.4 الخواص الفيزيو–كيميائية[37]:

يكون على شكل مسحوق أبيض بللوري بدون رائحة.

الذوبانية:

– شديد الذوبان في الماء (1غ/مل).

– شحيح الذوبان في الكحولات (1غ/150مل).

– لايذوب في الأستون، الكلوروفورم، الأيثر والمواد الدهنية.

PH: في وسط مائي 30مغ/مل PH:5.07.

نقطة الإنصهار: Pf :220C°

القدرة الدورانية: $[\alpha]^{20}_D$: +220°

طيف الأشعة فوق البنفسجية: λm_{eau}: 268 nm

طيف الأشعة تحت الحمراء: νco:1770 cm^{-1} لاكتام، νco:1680 cm^{-1} أميد خارج الحلقة، ν coo$^-$:1612 cm^{-1}، νNH:3380 cm^{-1} .

مجال فعالية البنسيلين V [37]: نلخصها في الجدول التالي:

الجدول(8.II): مختلف أنواع البكتيريا الحساسة للبنسيلين V

LES SOUCHES BACTERIENNES	C.M.I (mg/l) PENICILLINE V
Gram$^+$	
Streptococcus pyogènes (A)	0.015 – 0.02
Streptococcus agalactiae (B)	–
Streptococcus faecalis (D)	4 – 5
Streptococcus viridans	–
Streptococcus pneumoniae	0.015 – 0.02
Streptococcus aureus (non producteurs de pénicillinase)	0.03 – 0.05
Corynebacterium diphteriae	–
Bacillus anthracis	–
Clostridum perfringens	0.1
Gram$^-$	
Neisseria gonorrhoeae	0.02 – 0.03
Neisseria meningitidis	0.05 – 0.125
Haemophilus influenzae	4 – 5
Eschericha coli	125 – 128
Proteus mirabilis	50 – 128
Shigella sp	64 – 128
Salmonella sp	64 – 128
Treponema pallidum	–
Actinomyces	–

Souche sensible si C.M.I. <0.25mg/l

Souche résistante si C.M.I. >16mg/l

الفصل الثاني المضادات الحيوية

II. عموميات حول المضادات الحيوية:

1.1.II تعريف المضادات الحيوية:

تعريف Wacksman: إن التعريف الكلاسيكي للمضادات الحيوية الذي نشر سنة 1942 من طرف Wacksman يعتبر أنها مواد كيميائية ناتجة عن دقائق عضوية قادرة بتراكيز ضعيفة على تثبيط نمو دقائق عضوية أخرى أو حتى تحطيمها وقتلها[18].

تعريف Langlyk Benedict: نشر سنة 1976، يقضي بأنها عينات مستخرجة من عضويات حية قادرة على تثبيط وإيقاف نمو الدقائق العضوية الممرضة بتركيز قليل[18].

تعريف Fasquelle: المضاد الحيوي هو كل مادة تعترض تطور ونمو الجراثيم المرضية في العضوية الإنسانية بشرط أن تكون عديمة السمية بالمقدار العلاجي المستعمل لدى الإنسان[17،19].

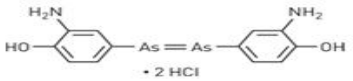
ولكن نظرا لأن الكثير من العينات التي كانت تنتج طبيعيا أصبحت تحضر كلية أو تعدل كيميائيا وبالتالي توسع التعريف ليصبح:

المضادات الحيوية هي مركبات كيميائية ناتجة عن دقائق عضوية، أو من التصنيع العضوي والتي تكون ذات فعالية انتقائية على الدقائق العضوية الممرضة تحت تراكيز ضعيفة[15،18]، فهي تستطيع إيقاف وتثبيط نموها وتكاثرها وتسمى البكتيريوستاتيك bactériostatiques ، وتستطيع أيضا تفجيرها وقتلها مباشرة أثناء انقسامها وتسمى بكتيريسيد bactéricides [17،18،19،20].

لكن كل مضاد لديه خصوصيته في التعامل مع الخلية البكتيرية وفي تأثيره على مستويات مختلفة في هذه الخلية بدلالة طبيعته وصيغته الكيميائية[21].

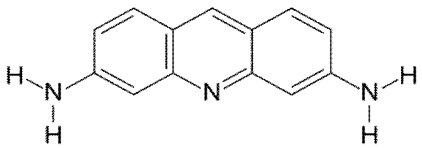
2.1.II سرد تاريخي للمضادات الحيوية:

يعتبر العالم بول إيرليش Paul Ehrlich (1854−1915) أول من فكر في معالجة المرض بمواد كيميائية حيث نجح سنة 1910 في تحضير أول مضاد حيوي نقي ألا وهو السالفارسان salvarsan لكنه لم يكن فعالا ضد عدد كبير من الأمراض لذا استمرت الأبحاث التي كانت تسير بشكل بطيء إلى غاية 1934[14].



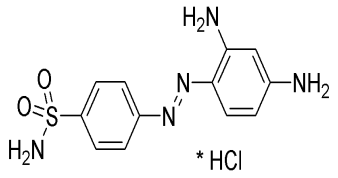
(Le salvarsan) **(34)**

في هذه السنة ظهرت البروفلافين La proflavine وهي على شكل بلورات صفراء والتي كانت فعالة على الأخص ضد البكتيريا الخاصة بالجلد وقد استخدمت بنجاح خلال الحرب العالمية الثانية كمطهر للجروح.

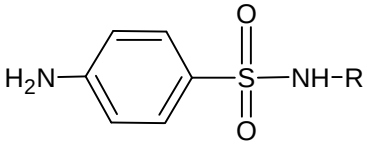


(35) (La proflavine)

وعلى الرغم من النجاح الذي حققته هذه الجزيئة فإنها لم تكن واسعة الفعالية مما استدعى البحث عن مضاد حيوي جديد. وفي سنة 1935 بألمانيا تم اكتشاف ملون أحمر اسمه البرونتوزيل Prontosil بالموازاة مع السيلفاميد Sulfamide من طرف Gerhald Domagk[14].



(36) (Le prontosil)



(37) (Sulfamide)

حيث برزا بشكل جيد لأنهما ينتميان إلى قسم جديد من المضادات الحيوية الفعالة ضد البكتيريا المميتة غالبا التي تسبب تعفن الدم واعتبر هذه الأخير أول مضاد حيوي مصنع كيميائيا وذا مجال واسع ضد البكتيريا وبقيت هذه الأدوية مستعملة لغاية بداية سنة 1940 أين تم اكتشاف الـ Pénicilline والتي تم اكتشافها حقيقة سنة 1928 من طرف Alexandre Fleming لكن الجزيئة كانت غير ثابتة وبالتالي لم يستطيع عزلها وتنقيتها فكان مفعولها ضعيفا في المداواة وفي سنة 1940 استطاع كل من Howard Floray و Chain Ernst الحصول عليها بشكل بللوري وكانت مليون مرة أكثر فعالية من التي عزلها Alexandre Fleming.

ظهر البنسيلين بشكل قوي وأصبح متوفر بكميات صناعية قبل حتى أن تعرف البنية الكيميائية له مما شجع كثيرا من العلماء على الخوض في هذا المجال لاكتشاف أنواع أخرى من المضادات الحيوية إما طبيعيا أي من أوساط الزرع البكتيري أو نصف صناعي أي إحداث تغيرات على السلسلة الجانبية للجزيئة الطبيعية أو مصنعا كليا[14،25] حيث أدرج أشهرها في الجدول أسفله:[13،14،22،24،25،26،27،28]

العائلة	الجزيئة	سنة إنتاجها	مركز هجومها	مجال فعاليتها	طبيعتها	مصدرها	الصيغة
بيتا-لاكتام β-Lactames	Pénicilline G	1940	الجدار الخلوي	واسع	نصف محضرة	فطر البنيسيليوم	

Glycosides amino	Polypeptides	Chloramphénicol	Tétracyclines	Les macrolides	β-lactames
Streptomycine	La bacitracine	Chloramphénicol	Chlorotétracyclines	Erythromycine	Céphalosporine
1944	1945	1947	1948	1952	1955
الريبوزوم	الغشاء السيتلازمي	الريبوزوم	الريبوزوم	الريبوزوم	الجدار الخلوي
واسع	ضيق	واسع	واسع نسبيا	واسع	واسع
طبيعية	طبيعية	طبيعية وتصنيع كيميائي	طبيعية	طبيعية	طبيعية
بكتيريا Strepto;yces griseus	بكتيريا Bacilussubtilis	بكتيريا Strepmyces venezuelae	بكتيريا Strepmyces aureofaciens	Microorganisme Streptomyces erythreus	فطر Cephaloporium acremonium

Rifampicine	Rifampicine	1957	ARN-Polymérase	واسع	نصف مصنعة	بكتيريا Nocardia mediterranie
4-quinolone	Acide nalidixique	1962	ADN	ضيق نسبيا	مصنعة كيميائيا	/
4-quinolone	Ciprofloxacine	1987	ADN	واسع	مصنعة كيميائيا	/

مضادات حيوية ذات مجال واسع أي تؤثر على عدد كبير من أنواع البكتيريا: العصيات البكتيريا الكروية G^+ والبكتيريا الكروية G^-.

مضادات حيوية ذات مجال ضيق أي تؤثر على البكتيريا الكروية G^+ [29].

3.1.II تصنيف المضادات الحيوية:

تم تصنيف المضادات الحيوية على:

- حسب البنية الكيميائية(البنسيلين، السيفالوسبورين....)
- حسب الميكانيزم المتبع ضد الخلية البكتيرية (بكتيريوستاتيك أو بكتيريسيد)
- حسب الهدف المهاجم في الخلية البكتيرية.**[25]**

1.3.1.II حسب الميكانيزم المتبع ضد الخلية:**[30]**

أمكن تصنيف المضادات الحيوية حسب الميكانيزم الذي تتبعه ضد البكتيريا إلى مضادات باكتيريسيد bactéricides، ومضادات بكتيريوستاتيك bactériostatiques حسب الجدول أسفله:

الجدول(2.II):تصنيف المضادات الحيوية حسب الميكانيزم

باكتيريسيد bactéricides	**باكتريوستاتيك bactériostatiques**
β-Lactames (penicillin-cephosporine)	Macrolides (Erythromicine)

Tétracyclines	Glycopeptides (vancomycines)
Cloranfenicol	Aminoglyside (strepdomycine)
Clindamycine	Quinone (Nofloxacine)
Sulfamides	Polimixines

أ- **المضادات الحيوية الباكتيريسيدية:** هي المضادات الحيوية التي تستطيع تفجير وقتل الخلية البكتيرية أثناء نموها وانقسامها أي أثناء تشكيل جدران الخلايا الجديدة[21،31].

ب- **المضادات الحيوية الباكتيريوستاتيكية:** هي المضادات الحيوية التي تستطيع إبطاء وتثبيط انقسام ونمو الخلية البكتيرية مسهلة بذلك مهمة جهاز الدفاع المناعي في الجسم للقضاء عليها[30،31،32].

II.1.3.2 حسب الهدف المهاجم في الخلية البكتيرية:

حيث أن الخلية البكتيرية مكونة من أربعة عناصر هي:

1- الجدار الخلوي.

2- الغشاء السيتوبلازمي المكون من RNA على شكل ريبوزومات.

3- الريبوزومات بدورها تنتج البروتينات و RNA.

4- الكروزومات المكونة من سلسلة الأحماض النووية ADN [20،21،25،31،33،34] .

II.1.4 طرق تأثير المضادات الحيوية:

II.1.4.1 مضادات تعمل على مقاومة تكوين البروتينات:

إن الحمض ADN يحمل مفتاحا خاصاً بتحضير البروتينات، وذلك من خلال عمليات النسخ، النقل والترجمة فقبل عملية الترجمة تعترض المضادات الحيوية عملية تحرير الأحماض الأمنية، وبالتالي يفقد الريبوزوم المادة الأولية مما يؤدي إلى تكوين بروتينات دون أهمية، الأمر الذي يؤدي إلى تحطيم الغشاء الستيوبلازمي، وهذا يعني إيقاف تكوين الإنزيمات المسئولة عن حياة الخلية البكتيرية في مرحلة تكوين البروتين.

II.1.4.2 مضادات تعمل على تخريب بنية الغشاء الستيوبلازمي:

بعض المضادات الحيوية تؤثر على الهندسة apidoproteique لهذا الغشاء وتحللها مما يؤدي إلى فقد الستيوبلازم الكروموزومي، ومن بين هذه المضادات هي البوليميكسين la polymyxine والكوليستيرين la colitirine.

II.1.4.3 مضادات تعمل على إيقاف نسخ ADN:

إن اضطراب عملADN يمنع الخلية من الانقسام وتكوينها للإنزيمات الخاصة بذلك، ومن بين المضادات الحيوية المسببة لهذا الإضطراب نذكر مايلي : الناليديكسيك، البروفلافين و الريفاميسين.

II.1.4.4 مضادات تعمل على تخريب الجدار الخلوي:

إن الجدار الخلوي مكون من الميكوببتيدات mucopeptides أثناء الانقسام الخلوي acétylmuramidase تنتج أولا التحلل الجزئي للجدار في الخلية البكتيرية الأم، ثم محولة t-ARN transpeptidase تتدخل لإنتاج جدار الخلايا الجديدة، فيقوم المضاد بإيقافها ، وبالتالي يؤدي إلى إنتاج جدار غير كامل مما يؤدي إلى انفجار الخلية وموتها ، من بين هذه المضادات هي β-لاكتامين و السيكلوسيرين و الباسيتراسين.

II.1.5 الحركية الدوائية للمضادات الحيوية[25،37]:

II.1.5.1 الامتصاص:

نعني بالامتصاص انتقال المضاد الحيوي إلى المجرى الدموي، فبعض المضادات لا يتم امتصاصها عن طريق الفم، فيلجأ إلى تناولها عن طريق الحقن مثل الأمينوزيد Aminosides.

II.1.5.2 عن طريق الحقن:

امتصاص المضاد الحيوي في هذه الحالة يتم بشكل فوري وهي الطريقة المثلى لمعالجة الأمراض المعدية الخطيرة.

II.1.5.3 عن طريق الانتشار:

الانتشار يتعلق بكمية المضاد الحيوي في الدم والأنسجة، والمضاد الحيوي ينتشر في الدم قبل أن يقوم بمهاجمة مكان العدوى[25،35].

II.1.5.4 عن طريق الطرح:

طرح المضاد الحيوي يتم بطريقتين رئيسيتين:

- عن طريق الكلى.
- عن طريق الطرح الصفراوي Thiamphénicol.

II.1.5.5 عن طريق التحول داخل الجسم:

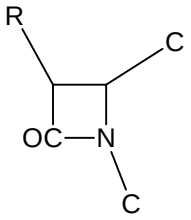
بعض المضادات الحيوية لا يحصل لها أي تغير داخل الجسم مثل البنسيلين وبعض السيفالوسبورينات الأمينوزيد فهذه المركبات يتم طرحها على هيأتها الفعالة لكن البعض الآخر يحدث له تحول على مستوى الكبد مما يؤدي إلى التقليل من الفاعلية بشكل كلي أو جزئي[35].

II.2عائلةβ- لاكتام:

II.2.1 تعريف:

هذه العائلة من المضادات هي الأكثر غنى من حيث المشتقات، الاستعمال والفعالية. هي عبارة عن عينات مستخلصة إما من كائنات حية مقاومة للبكتيريا، أو من تعديلات كيميائية في السلسلة الجانبية للعينات الطبيعية، وأقدمها هو البنسيلين G، هذا المضاد الذي يبقى لحد الآن الأكثر تداولا، حيث أن بنيته الأساسية كانت نقطة الانطلاق لتحضير العديد من المشتقات[40،41].

جاءت تسمية هذه العائلة نسبة إلى نواة β-لاكتام التي تدخل في تكوين كل مضادات هذه العائلة[23،25،26،42].

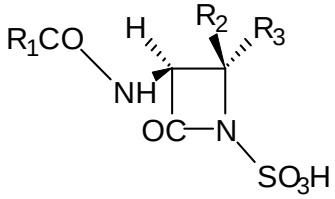


نواة β-لاكتام

II.2.2 أقسام عائلة β-لاكتام[37]:

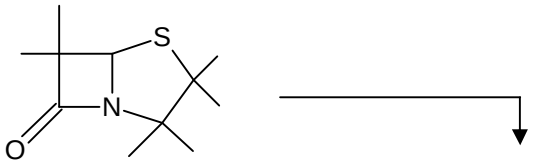
تقسم عائلة β-لاكتامين إلى ثلاثة أقسام هي:

1- المونوباكتام monobactames: تحتوي بنيتها على حلقة بيتا-لاكتام فقط.



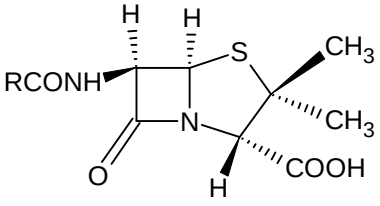
الصيغة العامة للمونوباكتام

2- البنسيلينات pénicillines: تحتوي على حلقة β-لاكتام وحلقة تيازولدين.



PENAMES : PENICILLINES

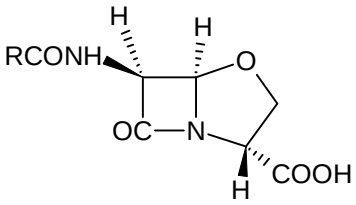
وهي مميزة بمختلف المستبدلات المثبتة على نواة الحمض 6-APA .



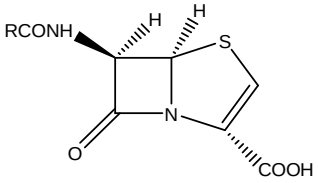
الصيغة العامة للبنسيلينات

مشتقات البنسيلينات:

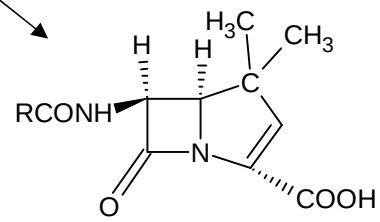
PENICILLINES



Carbapénèmes



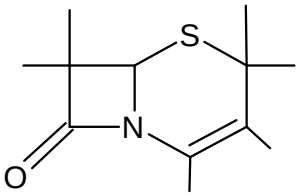
Pénèmes (sulfopénèmes)



Oxapénames (noyau clavame)

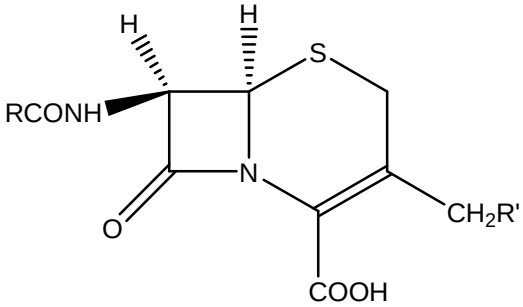
3- السيفالوسبورينات Céphalosporines : تحتوي على حلقة بيتا-لاكتام وحلقة ثنائي هيدروتيازين.

CEPHEMES:



CEPHALOSPORINES

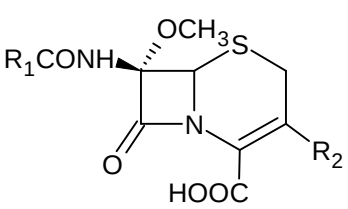
وهي مميزة بمختلف المستبدلات R و 'R.



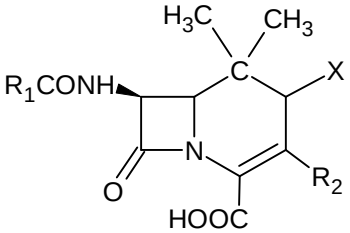
الصيغة العامة للسيفالوسبورينات

مشتقات السيفالوسبورينات:

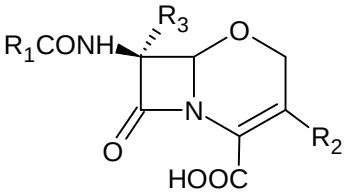
Céphalosporines



CEPHAMYCINES



OXACEPHEMES



CARBACEPHEMES

بصفة عامة يتمثل نشاط المضادات الحيوية في:

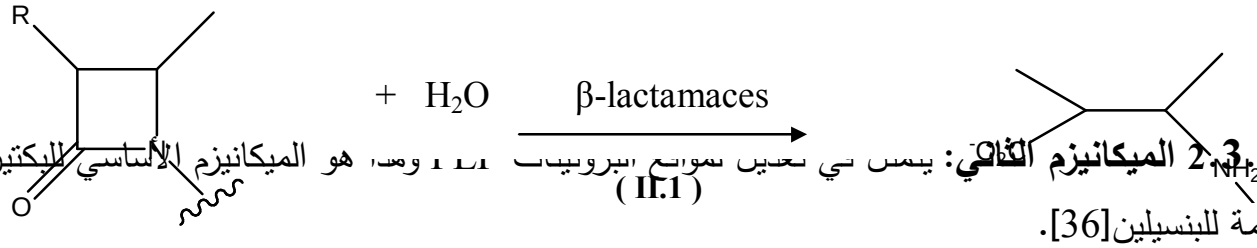
- ❖ وجود وظيفة ذات خاصية حمضية (غالبا ما تكون الوظيفة COOH) تقع على ذرة الآزوت (مثل المونوباكتام) أو على ذرة الكربون رقم 2.
- ❖ وجود وظيفة أميد أخرى مربوطة مع الحلقة Azétidinone.
- ❖ التشكيل المطلق الذي تكتسبه المراكز الكيرالية.

3.2.II ميكانيزم β-لاكتامين ضد الخلية البكتيرية:

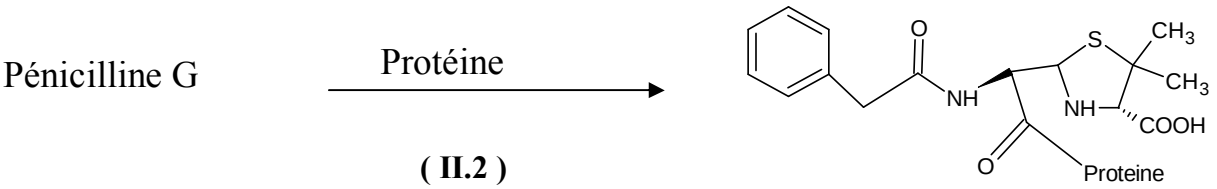
تثبط عائلة β-لاكتامين تصنيع البيبتيدوغليكان Peptydoglucanes المكون الأساسي للجدار الخلوي للبكتيريا، وذلك بالتثبيت الانتقائي على بروتينات إنزيمية داخلة في تكوينه تسمى بـ PLP [13]، والموزعة على مناطق مختلفة في الجهة الخارجية للغشاء السيتوبلازمي. ولا يتم ذلك إلا أثناء مرحلة الانقسام الخلوي، وهذه العملية تتم عبر الخطوات التالية:

1.3.2.II الميكانيزم الأول: الإماهة الإنزيمية l'hydrolyse β-لاكتام بواسطة إنزيمات β-لاكتاماز الموجودة في الفراغ البيريبلازمي حيث حدد أكثر من 100 نوع تنتجه بعض أنواع البكتيريا. تصنع هذه الإنزيمات المبرمجة إما من طرف الكروموزوم أو البلازميد[14].

(II.1)



2.3.2.II الميكانيزم الثاني: يتمثل في تعديل لمواقع البروتينات PLP ومنه هو الميكانيزم الأساسي للبكتيريا المقاومة للبنسيلين[36].



(II.2)

3.3.2.II الميكانيزم الثالث: تقوم فيه البكتيريا بتعديل في الغشاء الخارجي، وذلك بتغير طبيعة القنوات لإيقاف المضاد، ومنعه من الاختراق والوصول إلى هدفه[36].

4-II الحركية الدوائية: إن تناول هذه المضادات يتم حسب الجزيئات فإما عن طريق الفم أو الحقن وهذه العائلة لديها نصف حياة متغير (30 دقيقة بالنسبة لـ Oracilline و 08 ساعات بالنسبة لـ Ceftriaxone) الطرح يكون غالبا عن طريق الكلى.

الفصل الثالث
عموميات حول البكتيريا

III.عموميات حول البكتيريا:

1.III لمحة تاريخية عن البكتيريا:

إن كلمة ميكروب (microorganisme) تستعمل لوصف الكائنات الدقيقة التي لا يمكن ملاحظة بنيتها إلا بواسطة المجهر، والتي تشمل الفيروسات، البكتريا، الفطريات، وبعض الطحالب، ونسمي المجال الذي يدرس هذه الكائنات بالميكروبيولوجيا، والذي تطور بتطور وسائل البحث والدراسة انطلاقا من القرن 17م، عندما

تعرف العالم Antoine van Leeuwenhoek (1632−1723) عام 1668م بواسطة مجهره البسيط على بعض الفطريات والبكتيريا، وفي سنة 1859م تمكن الكيميائي الفرنسي Pasteur من التعرف على هذه الكائنات والتأكيد على ماهيتها، حيث إكتشف البكتيريا الهوائية واللاهوائية من خلال تجاربه على التخمر، واكتشف أيضا طعومها، وارتبط اسمه بعملية البسترة لقتل الكائنات الحية المجهرية المتواجدة في السوائل، وقد أثبت أيضا أن البكتيريا كائن حي والكائن الحي لا يتولد إلا من كائن حي آخر.

أما العالم الألماني روبرت كوخ Robert Koch (جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا 1905) فقد أسهم في إكتشاف علاقة البكتيريا بالمرض حيث إرتبط اسم البكتيريا كثيرا بالمرض الذي تسببه، لكن الإكتشفات الحديثة والتقدم السريع الذي حدث في العلوم التطبيقية أظهرت أن البكتريا تلعب دورا هاما في كثير من الصناعات الغذائية والدوائية والتخلص من المواد العضوية وغير العضوية وكذلك معالجة المياه العتمة والمعالجة الحيوية لمخلفات المزارع ولها استخدمات في إنتاج الطاقة وغاز الميثان.

2.III تعريف البكتريا[43]:

هي كائنات دقيقة مجهرية وحيدة الخلية خالية من البلاستيدات الخضراء واسعة الإنتشارمنها حوالي 2000 نوعا، تتواجد بكثرة في الطبيعة على سطح الكرة الأرضية أوداخلها تسمى Anaerobie، وأخربتتواجد في الهواء تسمى Aerobie، فبعضها يعيش بوجود الهواء والآخر بعدم وجوده، وتتواجد أيضا في المياه المالحة والعذبة والينابيع الحارة والبحار، وبالتالي فهي تتحمل درجات مختلفة من الملوحة والحرارة ، كما يمكن أن تتواجد في الأطعمة والسوائل، وعلى سطح الجلد، والأنسجة النباتية والأمعاء عند الإنسان والحيوان، وفي العقد الجذرية بالنسبة للنبات.

3.III تركيب الخلية البكتيرية[43]:

تتركب الخلية البكتيرية من :−

(أ) أربعة أجزاء أساسية:−

1) **الجدار الخلوي:** جدار سميك يتألف من طبقتين في البكتيريا موجبة الغرام وثلاث طبقات في البكتيريا سالبة الغرام ويتكون **من** مواد سكرية ودهون، وظيفته الحماية والدعامة وإعطاء البكتيريا الشكل المميز لها وهو الذي يحدد نوعية صبغة البكتيريا وكذلك يوجد به السم الداخلي للبكتيريا Endo Toxin.
2) **الغشاء البلازمي:** غشاء رقيق جدا مكون من الدهون والبروتينات، يتألف من بلايين الثنيات Mesosomes، وظيفته المشاركة في عملية انقسام البكتريا وهو مركز إنزيمات التنفس ويحدد نوعية وكمية المواد التي تنفذ من أو إلى البكتيريا والتي تعرف بالنفاذية الإختيارية .
3) **الستيوبلازم:** كتلة بروتينية هلامية تحتوي على غذاء مدخر وتدور فيها المواد الغذائية والفضلات لإخراجها، وكذلك توجد بها حبيبات من مادة ARN تعرف بالريبوزومات، وظيفتها

تكوين البروتينات سواء كانت تركيبية أو وظيفية مثل الإنزيمات والهرمونات ، وكذلك يوجد بها حبيبات مكونة من ADN تحمل صفات (جينية) معينة وتعرف بالبلازميدات.

4) **النواة:** نواة البكتيريا بسيطة تتكون من كروموزوم واحد ملتف حول نفسه يوجد في مركز الخلية وليست محاطة بغشاء نووي و لا توجد بها نويات أو سائل نووي، وظيفتها السيطرة على جميع عمليات الخلية وصفاتها بما تحتويه من جينات وكذلك بدء عملية التكاثر.

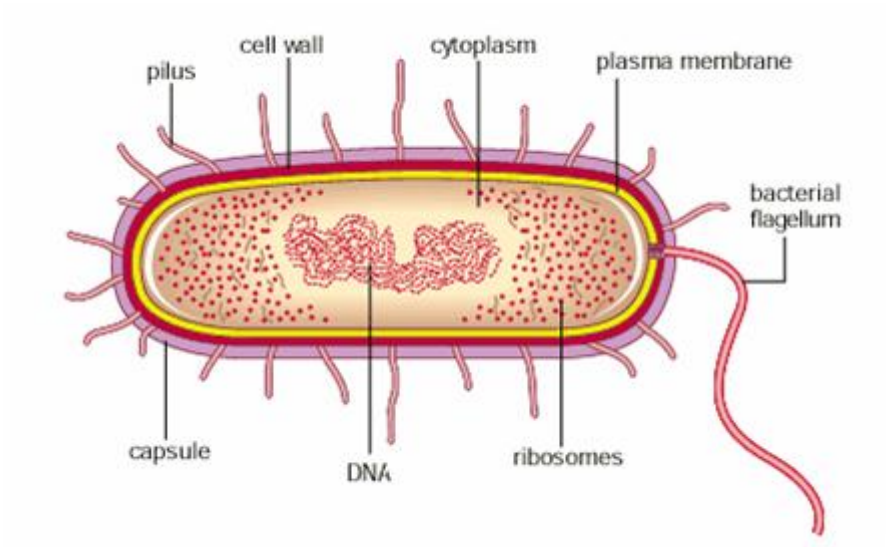
ب) أربعة أجزاء إضافية: قد يوجد إحدها في بعض الخلايا أولا توجد فهي ليست ضرورية لحياة البكتيريا.

1) الهدبيات: زوائد دقيقة جدا تسمى Pilli، وظيفتها التثبيت على سطح الخلايا العائلة وبعضها يعرف بالهدبيات الجنسية التي تلتصق ببعضها لإندماج النوايا من خلية لأخرى ، وهي مسئولة عن ضراوة البكتيريا (مثل بكتيريا السيلان).

2) الأسواط Flagella: زوائد طويلة جداً حول البكتيريا في توزيع مميز لكل نوع فقد تخرج من طرف واحد من الخلية أو كلا الطرفين ، أو من جميع سطح البكتيريا و هي المسئولة عن حركة البكتيريا (العصيات المعوية E.Coli).

3) الحافظة Capsule: طبقة هلامية سميكة تحيط بالبكتيريا وتمنع التصاقها بالخلايا البلعمية (Phagocyte) لذلك فهي من عوامل ضراوة بعض الأنواع وتوجد في الثنيات الرئوية والجمرة الخبيثة.

4) البذور Spores: عندما تسوء الظروف البيئية (الجفاف، ندرة الغذاء، PH) تكون بعض أنواع البكتيريا جدار سميكا يحيط النواة وقليل من الستيوبلازم ويعرف هذا التركيب بالبذرة التي تظل حية لمدة طويلة **إلى** أن تتحسن الظروف فيتشقق جدار البذرة وتخرج منه النواة وتستعيد شكل البكتيريا. مثل الجمرة الخبيثة وكلوستريديا الغرغرينا الغازية وهذه البذور البكتيريا تقاوم حتى درجة 121 ^{0} على عكس البكتيريا الخضرية التي لا تقاوم حتى درجة 100 ^{0}.



الشكل رقم 01: الخلية البكتيرية وبنيتها

4.III تسمية البكتيريا:

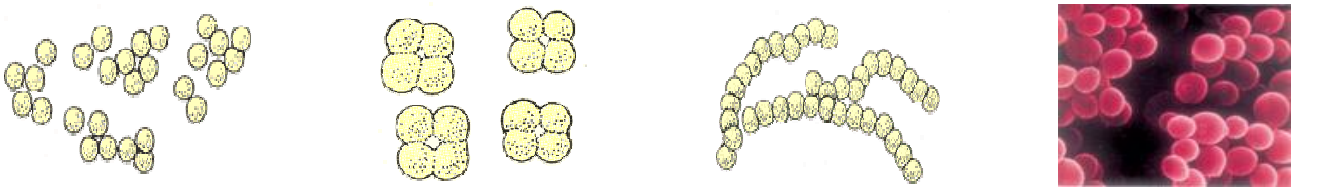
تأخذ البكتيريا أسماء ثنائية Binominal بحيث يشير المقطع الأول من الاسم إلى الجنس Genre والمقطع الثاني إلى النوع Espèce. وقد يحمل اسم الجنس شكل البكتيريا، كما هو الحال في Staphylocoque، Streptocoque أو اسم المكتشف مثل E.coli (Escheriche)[44].

أما بالنسبة للنوع فقد يشير إلى المرض كما هو الحال (Cholerae) (Vibrio Cholerae)، أو مكان عزلها كما هو الحال في E.coli تعزل في une cole أوقد يحمل صفات اللون مثل Staphylocoques aureus) aureus أي ذهبية).

5.III أشكال البكتيريا:

تأخذ البكتيريا أشكالا مختلفة مميزة ومحددة لنوع الواحد، والذي يظل ثابتا إلى حد كبير بمعنى أنه لا يتأثر بالوسط المحيط. وعموما توجد خلايا البكتيريا منفردة ومجتمعة في تجمعات مختلفة وتأخذ الأشكال التالية:

1.5.III الشكل الكروي Cocci coccus: وتشمل البكتيريا الكروية ويتراوح قطرها من 0.1 nm إلى 4 nm ولها ميل للتجمع وفق نظام مميز يعتمد على كيفية الانقسام الخلوي (منفردة، أزواج، سلسلة أو عنقود).

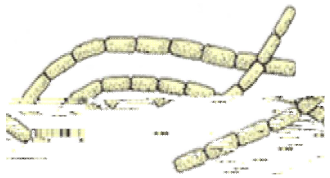


بكتيريا كروية فردية Coccus بكتيريا سبحية Streptococcus بكتيريا كروية رباعية Tetrads بكتيريا كروية عنقودية Staphylococcus

بكتيريا كروية ثانوية Diplococcus بكتيريا كروية مكعبة Sarcinae

الشكل رقم 02: أشكال بعض البكتيريا كروية الشكل

2.5.III الشكل العصوي المستقيم: هي البكتيريا العصوية والتي أطرافها مائلة للاستدارة أو مستقيمة قد تكون منفردة أو في أزواج أو كسلسلة.



الشكل رقم 03: بكتريا عصوية فرديةMonobacillus

بكتريا عصوية في ثنائيات سبحية Diplobacillus أوStreptobacillus

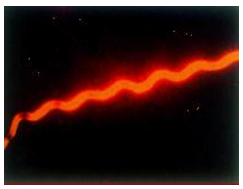
3.5.III الشكل العصوي المنحني: هي بكتيريا لها انحناء واحد تكون على شكل فاصلة، أو قد تكون لها عدة انحناءات تكون على شكل لولب.

III.4.5 الشكل الخيطي: توجد بكثرة في الأراضي الزراعية الخصبة وتظهر على شكل مجاميع وعلى هيئة كتل هلامية، ومن أهم ما يميز البكتريا الخيطية الشكل قدرتها على إفراز أنماط مختلفة من المضادات الحيوية مثل: Streptomycin، Tetracycline وChloramphenicol.

III.5.5 الشكل المتبرعم: هذه البكتيريا تنقسم عن طريق التبرعم مثل الخمائر.

III.6.5 الشكل النجمي: شكلها ثابت نظرا لوجود الجدار الخلوي Capsule مثل Ancalomicrobium وهي توجد في الهواء، وعددها قليل ومعظم أفراد هذه البكتيريا متطفلا أي لا ينمو ذاتيا بل اصطناعيا.

III.7.5 الشكل اللولبي أو الحلزوني:



الشكل رقم 04: بكتريا ذات شكل لولبي أو حلزوني

III.6 أسس تصنيف البكتيريا:

تختلف البكتيريا في قدرتها على استعمال مصادر الطاقة وإنتاج الغازات (CO_2 الناتج من الغلوكوز)، وفي إفراز السموم والإنزيمات، وأيضا تختلف من حيث البنية وشكل الخلايا والقدرة الإمراضية، وكذلك حساسيتها للمضادات الحيوية. هذه الاختلافات أفرزت طرقا حيوية متعددة لتمييز البكتيريا. إن الهدف الأساسي من تصنيف البكتيريا هو التعرف على الأنواع المختلفة للبكتيريا وتشخيصها ووضع أسمائها في مجموعات لدراسة كل من العلاقة فيما بينها وطبيعتها الوراثية.

توجد العديد من المميزات الشكلية والكيميوحيوية والجزيئية التي تتحكم في إعطاء تسلسل لتصنيف المجموعات البكتيرية ذات المميزات الموحدة، وبالتالي يمكن تصنيفها:

III.1.6 من حيث الوسط الذي تعيش فيه: فيمكن تقسيمها إلى:

III.1.1.6 بكتيريا هوائية Aerobic : وهي البكتريا التي تعيش فقط في وجود الهواء الجوي وتعتبر المصدر الرئيسي لتسمم الأغذية.

III.2.1.6 بكتيريا لا هوائية Anaerobic: وهي البكتريا التي تعيش فقط في غياب الهواء الجوي.

III.3.1.6 بكتيريا لا هوائية اختيارية Facultative Anaerob: وهي بكتريا تستطيع العيش والنمو في ظل وجود الهواء أو عدمه.

III.2.6 من حيث التغذية: يمكن تقسيمها إلى نوعين:

III.1.2.6 بكتيريا ذاتية التغذية: هي البكتيريا التي تستهلك الكربون للنمو.

III.2.2.6 بكتيريا عضوية التغذية: هي البكتيريا التي تحصل على الكربون من تحليل المواد الذاتية كالسكر.

III.3.6 من حيث طريقة التلوين: يفسر الاختلاف بين البكتيريا في تركيب جدار الخلية بالتلوين، حسب تقنية غرام Gram نسبة للعالم البلجيكي J.Gram المكتشفة سنة 1884، حيث استنبط نوعين من خلال هذه الطريقة:

III.3.6.1 بكتيريا (G^+): عند تلوينها تمتص اللون وتظهر أرجوانية.

III.3.6.2 بكتيريا (G^-): لا تمتص أو قليلة الامتصاص للون وتحرر صبغا وتظهر حمراء. يظهر جدار الخلية (G^+) أسمك من جدار الخلية (G^-) التي بدورها تحتوي على غشاء خارجي إضافي.

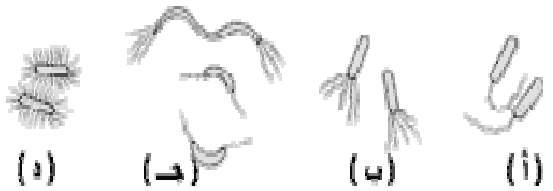
III.4.6 من حيث توزيع أسواطها: يمكن تقسيمها إلى:

أ . وحيدة السوط (monotrichous) وفيها يخرج سوط واحد من أحد قطبي الخلية البكتيرية.

ب . سوطية الطرف (lophotricous) وفيها تخرج حزمة سوطيه من قطب واحد في الخلية البكتيرية .

ج . سوطية الطرفين (amphitrichous) وفيها يخرج سوط واحد أو حزمة سوطيه من كل قطب من قطبي الخلية البكتيرية .

د . محيطية الأسواط (eritrichous) وفيها تنتشر الأسواط من جميع الاتجاهات حول سطح الخلية البكتيرية.



الشكل رقم 05: بكتيريا ذات أسواط عديدة

وقد اثبت التحليل الكيميائي لمادة السوط انه يتكون من مادة بروتينية يطلق عليها اسم (flugelin) وعند رؤية السوط بالميكروسكوب الإلكتروني فإنه يظهر على شكل حبل مجدول حيث تلتف وحدات البروتين بطريقة حلزونية ، وتأتى حركة السوط عن طريق انقباض سلاسل البروتين مثلما يحدث عند انقباض بروتين العضلة في الكائنات المتقدمة.

III.5.6 من حيث توزيع أسواطها: يمكن تقسيمها إلى ثلاثة أنواع:

III.5.6.1 بكتيريا نافعة (Beneficial Bacteria): وهي التي تقدم للإنسان والحيوان والبيئة بصفة عامة خدمات نافعة، فهناك نوع من البكتيريا يعيش في أمعاء الإنسان، ويساعده على عملية الهضم، وتفرز بعض المواد المفيدة للجسم، مثل الفيتامينات، كما تعمل على تدمير البكتيريا الضارة .

هناك نوع آخر يعيش في التربة، ويلعب دورا هاما في غذاء النبات، إذ يقوم بتثبيت النيتروجين الموجود في الهواء الجوي ، الذي هو العنصر الأساسي في تكوين البروتين عند النبات، ولا يقتصر الأمر على ذلك فقط، بل إن هناك صناعات كاملة تقوم على استخدام بعض أنواع البكتيريا النافعة كصناعة بعض منتجات الألبان، وبعض الأدوية وحديثا تكمن العلماء من استخدام البكتيريا في معالجة مياه الصرف الصحي[45].

2.5.6.III بكتيريا انتهازية(Opportunistic Bacteria): هي بكتيريا تعيش في جسم الإنسان، دون أن تسبب له أي أذى. إلا أنها عند انخفاض مناعة الجسم لأي سبب من الأسباب تهاجمه، متحولة إلى بكتيريا ضارة تسبب العديد من الأمراض، مثل التهاب اللوزتين أو التهاب الحلق.

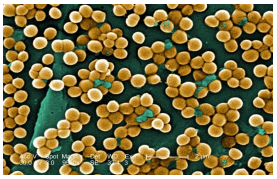
3.5.6.III بكتيريا ضارة(Pathogenic Bacteria): وهي البكتيريا التي تهاجم جسم الإنسان، مسببة أمراض متفاوتة الخطورة مثل: السل، التيفويد والزهري وغيرها. من بين بعض البكتيريا الضارة والمسببة للأمراض:

1. البكتيريا إشيريشياكولي E.coli: عزلت هذه البكتيريا من فضلات الإنسان والحيوان (في الجهاز الهضمي) وهي من نوع G^- عصوية الشكل، ذات أبعاد من 1um إلى 3um، كما عزلت بشكل مجموعات ثنائية، وبشكل سلسلة تتحرك بواسطة أسواط. درجة حرارتها المثلى من 30 $م^0$ إلى37 $م^0$ وهي تتميز بأنها تنتج كمية من CO_2 مساوية لكمية الـ O_2، وهي تؤدي إلى تحميض اللبن، وبالتالي تخثره. أما دورها الإمراضي فيتمثل في أنها تسبب أمراض الجهاز التنفسي، كما تسبب التهاب الزائدة الدودية، والتهاب القلب، وتسبب ارتفاع الحرارة الشديد عند انتشارها في الدم، كما تسبب أمراض الجهاز التناسلي والبولي، وحالات الإسهال القاتلة وتسبب أعراضا هضمية عند الحيوان والتهاب الجهاز التنفسي عند الطيور[46].

2. البكتيريا بسودوموناس Pseudomonas: هذه البكتيريا من نوع G^-، عبارة عن عصيات مستقيمة بأسواط طرفية، وهي من أقوى أنواع البكتيريا المقاومة طبيعيا لمعظم المضادات الحيوية، لأنها تملك القدرة على التصدي لهذه الأخيرة بعدة طرق، وأيضا في امتلاكها لمضخات دافعة تبعد بها المضاد قبل الوصول إلى هدفه. وهي تنمو في نطاق حراري واسع ما بين 4 $م^0$ إلى 43 $م^0$ وتوجد في التربة، المياه العذبة وعلى المواد الغذائية، وهي تستعمل العديد من المواد كمصدر لطاقة كالسكريات والأحماض الأمينية والليبيدات. يبلغ عرضها 0.5um إلى 1um أما طولها فيتراوح ما بين 1.5um إلى 4um، وهي ممرضة للإنسان والحيوان. حيث تسبب تعفن كل من العين والحروق والجروح كما تسبب أمراض الرئتين والسحايا[47].

3. البكتيريا ستافيلوكوك الذهبية Staphlococcus aureus: هي بكتيريا كروية الشكل من النوع G^+ لونها أصفر براق عديمة الحركة، تكون على شكل عناقيد مكومة، تتواجد عند الإنسان في الجلد والأمعاء والجهاز التناسلي وعلى الوجه. وهي تسبب أمراض السحايا والصديد وتسمم الغذاء والتهابات جلدية خطيرة،

وهي سهلة الانتشار في الأماكن المزدحمة والمغلقة. وقد تسببت في أمراض وبائية مميتة كالتهاب الرئتين، وتسمم الدم، وغيرها[48] .



الشكل رقم 06: شكل بكتيريا Staphlococcus aureus

4. البكتيريا بروتيوس ميرابيرابيليس Proteus mirabilis:

هي بكتيريا لاهوائية G^-، تتواجد في المثانة البولية، لديها القدرة على إنتاج مستويات عالية من بكتيريا التحليل البولي، إذ بإمكانها تحليل اليوريا إلى أمونيا NH_3، وبذلك تجعل البول أكثر قلوية. وإذا تركت دون علاج زادت القلوية ويمكن أن تؤدي إلى تكوين بلورات من كربونات الكالسيوم[47].

III.6.6 متطلبات نمو البكتيريا[43]:

جدول (III.1): متطلبات نمو البكتيريا

1-التغذية	2- الأكسجين	3-ثاني أكسيد الكربون
1- بكتيريا ذاتية التغذية: هناك أنواع قليلة جدا من البكتيريا تستطيع تصنيع المواد البروتينية من نيتروجين الهواء الجوي. **2- بكتيريا غير ذاتية التغذية:** تعتمد على العائل أو البيئة لتمدها بالمواد البروتينية و الكربوهيدراتية مثل جميع أنواع البكتيريا الممرضة.	**1- بكتيريا هوائية إجبارية:** تحتاج الأكسجين في عملية تحرير الطاقة من الغذاء. **2- بكتيريا لا هوائية إجبارية:** وجود الأكسجين يؤدي إلى تكوين مواد حارقة مثل فوق أكاسيد الهيدروجين H_2O_2 لا تستطيع البكتيريا التخلص منها فتموت لذلك تعتمد في عملية التنفس على المواد العضوية كناقل	جميع أنواع البكتيريا تحتاجه وقد يكفي ما يوجد بالهواء لكثير منها 0.3% ولكن هناك أنواع تحتاج إلى قدر كبير منه مثل ثنائيات الالتهاب السحائي وبكتريا البروسيلا 5-10%.

	للطاقة. **3- بكتيريا هوائية اختيارية:** توجد بها نوعين من الأنزيمات واحد للتنفس الهوائي والآخر لا هوائي. **3- بكتيريا تحتاج إلى قدر ضئيل من الأكسجين 3-5%:** مثل بكتيريا الهيليكوباكتر التي تنمو فقط في ثنيات عميقة في الجهاز الهضمي يوجد بها قدر ضئيل من الأكسجين.	
4- الرطوبة	5- الضوء	6- درجة الحموضة PH
جميع أنواع البكتيريا لا تقاوم الجفاف وهناك أنوع مثل عصيات الدرن تستطيع المقاومة لفترة. أما البكتيريا التي تكون بذور فتستطيع المقاومة طويلا.	الضوء بما يحتويه من أشعة فوق بنفسجية ضار بالبكتيريا، كذلك يتعطل تكوين الأنزيمات و الصبغات في وجود الضوء.	معضم أنواع البكتيريا الممرضة تعيش في وسط متعادل 7.2 والقليل منها يتحمل الوسط القلوي PH =9-12 مثل عصيات القولون أو الحموضة الزائدة PH=3 مثل العصيات اللبنية.
7- درجة الحرارة	8- الإلكتروليتات	9- الضغط الإسموزي
درجة الحرارة 37 م^0 هي الدرجة المثلى لنمو البكتيريا المتعايشة والممرضة ، وتقاوم البكتيريا المكونة للبذور درجات الحرارة العالية.	إلى جانب النتروجين والكربون تحتاج البكتيريا إلى قدر ضئيل من المعادن مثل K، Ca، Cu، Co وهي تحتاجها لبناء وعمل إنزيماتها وإذا حرمت منها تموت.	البكتيريا الممرضة تستطيع الحياة عند الضغط اسموزي يعادل محلول الملح الفسيولوجي 0.9 غرام لكل لتر.

7.6.III منحنى نمو البكتيريا: هو منحنى يمثل مقابلة بين أعداد البكتيريا والزمن فعند نمو البكتيريا على مستنبت فإن تكاثرها في فترات زمنية محددة ليس متمثلا وإنما يتبع منحنى يعرف بمنحنى نمو البكتيريا وهذا التكاثر يتبع أربع مراحل مختلفة:

جدول (2.III): منحى نمو البكتيريا

في المستنبت	في داخل جسم
(أ) مرحلة الكمون Lag phase : في هذه الفترة لا يوجد تكاثر. وإنما تنمو الخلايا البكتيرية في الوسط الجديد وتعد نفسها لتكاثر وتبني الأنزيمات التي تساعدها على الحياة.	فترة حضانة المرض.
(ب) المرحلة اللوغارتيمية Log phase: تنقسم البكتيريا انقساما سريعا فيزداد عددها إلى ملايين وفي هذه الفترة تكون البكتيريا أكثر حساسية للمواد المثبطة مثل المضادات الحيوية.	الفترة الحادة للمرض.
(ج) مرحلة الثبات: مع النمو السريع للبكتيريا تنفد المواد الغذائية وتتجمع فضلات النمو فتزداد أعداد البكتيريا التي تموت لذلك لا يوجد زيادة في عدد البكتيريا الكلي في هذه المرحلة.	الفترة المزمنة للمرض.
(د) مرحلة الإنحلال: تزداد أعداد البكتيريا الميتة حتى تموت كل أفراد المستعمرة البكتيرية.	فترة النقاهة والشفاء من المرض.

8.6.III المقاومة البكتيرية[49]:

1.8.6.III تعريف المقاومة:

ظهرت المقاومة البكتيرية مباشرة بعد بداية استعمال المضادات الحيوية ضد الأمراض المعدية، وقد أصبحت أمرا مستعصيا على الأطباء لأنها في تطور مستمر، ونقول عن بكتيريا أنها مقاومة إذا كانت تستطيع النمو والتكاثر في وجود نسبة من المضاد الحيوي.

تفوق النسبة المعتادة ، وهي نوعان:

1- المقاومة الطبيعية مثل *Pseudomonas*:

هي مقاومة موجودة طبيعيا عند كل عنصر من نفس النوع أو نفس الجنس البكتيري، إذن فهي ميزة جينية عادية للنوع[50].

2- المقاومة المكتسبة:

هي حصول البكتيريا على جين جديد قادر على جعلها مقاومة لمضاد أو عدة مضادات كانت حساسة لها، وهذا الجين الجديد يمكن أن يكتسب إما من تحول على مستوى الكروموزوم أو إعادة تموضع للـ ADN أو من التبادل الجيني و هو الميكانيزم غالب الحدوث[50].

III.2.8.6 الأهداف الأساسية للمقاومة:

عند دراسة ميكانيزم المقاومة البكتيرية تدرس أولا المقاومة الطبيعية التي تكون غالبا وسيلة للتعرف على نوع البكتيريا، ثم المقاومة المكتسبة في كل ميكانيزم.

*- يعوق الدواء التكاثر البكتيري من خلال دخوله المكروب، وتدخله في أنتاج المكونات الضرورية لإنتاج خلايا بكتيرية جديدة، فمثلا يرتبط المضاد التتراسيكلين بالريبوزمات مبطلا بذلك تصنيع البروتينات، كما أن البنسيلين يعيق التكوين السوي للجدار البكتيري، ولكن بعض جينات المقاومة تحول دون التخريب البكتيري بتكوينها إنزيمات تقوض المضاد أو تحلله كيميائيا، معطلة بهذا فاعليته[51].

*- ومن جهة أخرى تقوم بعض جينات المقاومة بدفع البكتيريا كي تغير الجزيئات التي تترابط عادة بالمضاد الحيوي، وتضع جزيئات أخرى محلها، فيستبعد عندئذ الجزيء البكتيري الذي يستهدفه المضاد.

*- كما يمكن للبكتيريا أن تلغي مداخل الدواء، أو أن تقوم بفعالية أقوى فتصنع مضخات ترحل المضاد إلى خارج الخلية البكتيرية قبل أن تتاح له فرصة الارتباط بهدفه داخلها.

3.8.6.III ميكانيزم المقاومة:

هناك ثلاثة ميكانيزمات أساسية هي المسؤولة عن المقاومة البكتيرية مقابل ثلاثة ميكانيزمات خاصة بعمل المضاد على الخلية البكتيرية، فلكي يكون المضاد الحيوي فعالا على المكروب يجب أن يستوفي مجموعة من الشروط:

- عليه النفاذ أو إختراق الخلية.
- عليه التثبت على الهدف لأجل إحداث اضطراب أو تعديل عليه.
- في حالة تماسه بالخلية يجب أن لا يخضع إلى أي تحولات تؤدي إلى فقد فعاليته.

وبالمقابل هناك عدة طرق لمقاومة المضادات الحيوية موضحة في الجدول التالي[52]:

جدول (3.III):عمل المضاد الحيوي ورد فعل البكتيريا

عمل المضاد الحيوي	ورد فعل البكتيريا
الإختراق	تصبح غير نفوذة أو مقاومة
أن لا يعدل أو يحطم	إفراز إنزيمات تعدله أو تحطمه
التثبيت على الهدف	حماية هذا الهدف

1.3.8.6.III الاختراق:

***1- على مستوى جسم المريض:**

إن المضاد الحيوي لا ينتشر في كل الجسم، والنسبة المنتشرة غالبا ما تكون صعبة القياس، ويكون في الرئتين محدود الإنتشار.

***2- بالنسبة للبكتيريا:**

أن جدار الخلية البكتيرية G^+ يسمح نسبيا لنفاذ أغلب المضادات، أما جدار الخلية G^- فهي صعبة الإختراق بسبب الغشاء الخارجي الإضافي، حيث أن بنيته الليبوفيلية تتغير حسب خصائص الجزيئات التي تقابله من حيث الحجم، الذوبانية وشحنتها الكهربائية التي تحملها، فمثلا الأمينو أسيد يذوب ويعبر الغشاء عن طريق Les porines (لأنه قطبي).

III.6.8.3.2 المضاد الحيوي غير قابل للتعديل أو التحطيم:

***1- بالنسبة للكائن الحي:**

إن أغلب المضادات الحيوية لا تعدل في الجسم، بعض التحولات تؤدي إلى زيادة الفعالية.

***2- بالنسبة للبكتيريا:**

هناك عدد كبير من الأنزيمات المبرمجة من طرف الكروموزوم البكتيري أو البلازميدات قادرة على تحطيم أو تعديل الجزيئة بطريقة تجعل من الصعب أو من المستحيل التثبت على الهدف، ومرة أخرى البكتيريا ذات G^- لديها خصوصية بفضل الغشاء الخارجي الذي يوفر فضاء لتجمع الإنزيمات بينه وبين الجدار الخلوي.

III.6.8.3.3 تثبيت المضاد الحيوي على الهدف:

إن الأهداف الهامة التي نثبت عليها المضادات الحيوية هي:

- طريقة تحضير الميكوبيبتيدات لجدار الخلية البكتيرية.
- طريقة تحضير البروتينات.
- طريقة تحضير الأحماض النووية.
- الغشاء السيتوبلازمي.

غالبا ما يكون الفعل الحيوي غير متوقف على التثبيت على هدف واحد بل على عدة أهداف، مثل β- لاكتامين ذات الفعلين bactériostatique و bactericide . وفي نفس الوقت النوع الواحد من البكتيريا بإمكانه أن يكون مقاوما لمجموعة من المضادات الحيوية، وحسب ميكانيزمات مختلفة مثلا: تقاوم البكتيريا *S.*aureus الأمينوزيدات بإفراز إنزيمات البنيسيليناز، وتقاوم الميتيسلين بإجراء تعديلات على هدفها الذي يهاجمه هذا المضاد[50].

III.6.9 طرق التعرف على حساسية أو مقاومة البكتيريا للمضاد :

إن دراسة حساسية البكتيريا للمضاد الحيوي لها عدة أهداف تتمثل في:

- اختيار المضاد الأكثر نشاطا.
- إضافة إلى أنه في حالة معالجة الأمراض المعدية، يجب معرفة المضاد الفعال وهذا باختباره على الميكروب المسؤول عن المرض.

- تحديد التركيز اللازم للتخلص من العامل المعدي والممرض للعضو المريض، ولتحقيق هذا توجد طريقتين:

1.9.6.III طريقة التمديد:

تعتمد على إجراء تخفيف متدرج للمضادات الحيوية في أنابيب إختبار أو تخفيف الآجار في الأطباق ثم يزرع الميكروب. ويتم تحديد أقل جرعة مثبطة لنمو الميكروب CMI وبالطبع المضاد الحيوي ذو أقل CMI هو الذي يتم إختياره بعد النظر في ظروف المريض.

2.9.6.III طريقة الإنتشار:

وهي أسهل ولكنها أقل دقة وتعتمد على وضع أقراص مشبعة بالمضادات الحيوية على طبق مزروع زرعا متجانسا بالبكتيريا على وسط صلب من الجيلوز gélose من أهم هذه الأوساط هو Muller Hinton، وبعد حضن الأطباق لمدة 24 ساعة يقاس قطر دوائر التثبيط حول الأقراص ، وكلما زاد القطر كلما زادت القدرة المضاد الحيوي على قتل أو وقف نمو البكتيريا[53].

الــجزء الــعمـلـي

الفصل الرابع
تحضير أملاح الفوسفونيوم العضوية

IV. تحضير أملاح الفوسفونيوم العضوية

1.IV الشروط التجريبية:

1.1.IV المتفاعلات والمذيبات:

المتفاعلات والمذيبات المستعملة لتحقيق هذا العمل نبرزها في الجدول التالي:

المركب	الصيغة الكيميائية	M.M	P%	P_f C°	P_{eb}C°	D	شركة الإنتاج

ثلاثي فنيل فوسفين	$(Ph)_3P$ صلب	262.29	>99	80	−	−	MERCK
ثلاثي (خماسي فلوروفنيل) فوسفين	$(PhF)_3P$ صلب	532.1	>99	−	−	1.99	MERCK
ثنائي (خماسي فلورو فنيل) فنيل فوسفين	$(PhF)_2PPh$	438.15	>99	−	−	−	MERCK
يود الاثيل	CH_3CH_2I سائل	155.97	−	111.1−	72.30	1.93	Aldrish
كلور البيوتيل	$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$ سائل	92.57	>99.5	123.1−	78−75	0.88	Aldrish
كلوروفورم	$CHCl_3$ سائل	119.38	99.40	63−	61	1.47	MERCK
ثنائي كلورو ميثان	CH_2Cl_2 سائل	84.93	99.6	94.92−	39.64	1.42	MERCK
أسيتات الايثيل	$CH_3COOCH_2CH_3$ سائل	88.10	99.50	83−	77	0.90	MERCK
الأستون	CH_3COCH_3 سائل	58.08	99.9	−94.7	56.06	0.79	MERCK
هيدروكسيد الصوديوم	NaOH صلب	40.00	99.5	−	−	−	PROLABO

2.1.IV الوزن:

كتل المواد تم وزنها على ميزان تحليلي الكتروني Sartorius AG GOTTINGEN BP121S.

3.1.IV قياس درجة الانصهارPf:

درجات الانصهار تم قياسها باستعمال أنابيب شعرية وجهاز قياس درجة الانصهار SHIMADZU8000SERIES. GALLENCHAMP

4.1.IV الكروماتوغرافيا:

كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (C.C.M) أنجزت على صفائح الألمنيوم (Plaque de selicagel $60F_{254}$) والبقع تم كشفها بـ مصباح الأشعة فوق البنفسجية (UV).

5.1.IV طيف الأشعة تحت الحمراء IR:

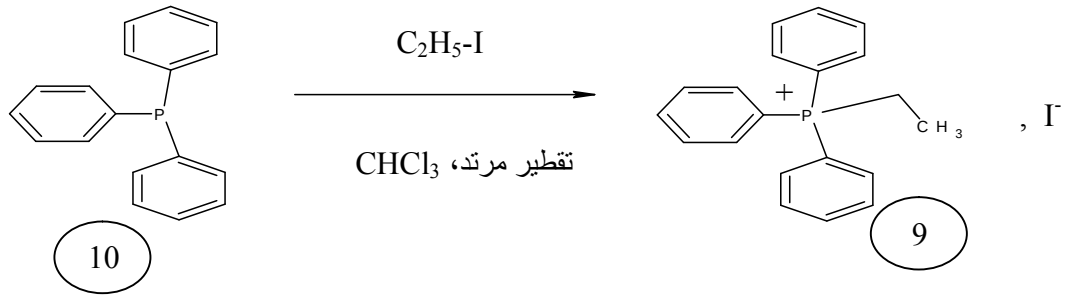
تم رسمها باستخدام جهاز Spectromètre Testscan Shimadzu FTIR 8000.

6.1.IV طيف الرنين النووي المغناطيسي RMN:

كل الأطياف $RMN\text{-}^{1}H, C^{13}, P^{31}, F^{19}$ أجريت في مطياف من نوع BRUCKER AC 300 WBP ذو الترددات 400MHZ, 100MHZ, 162MHZ, 376MHZ على التوالي.

2.IV تحضير ملح ايودو ايثيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم:

التفاعل:



(V.1)

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي ثلاثي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمكثف، محرار ومصباح (*ampoule*) بروم مع وجود قضيب مغناطيسي للرج، 3غ (0.0114مول) من ثلاثي فينيل فوسفين نضيف إليه حوالي 60ملل من الكلوروفورم، يمزج ويسخن المزيج في حوض مائي حتى الغليان والارتداد، نضيف للمزيج 0.924ملل (0.0114مول) من يود الاثيل قطرة قطرة عن طريق مصباح بروم خلال 10 دقائق، يستمر التفاعل لمدة ساعتين.

بعد طرد المذيب بالتبخير نحصل على راسب أبيض مصفر، لتنقية هذا المركب تعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو ملح ايودو ايثيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم ذو كتلة 1.96غ (0.0046مول).

تحليل النتائج:

المردود بعد التنقية (Rdt): 41%.

درجة حرارة الانصهار (Pf): (157−158) م°.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

IR (KBr-disk) : $\nu_{P\text{-}C}$:1114.8 cm^{-1} , $\nu_{C=C_{Ar}}$ 1585 cm^{-1}, $\nu_{C\text{-}H_{Ar}}$: 3038 cm^{-1} , $\nu_{C\text{-}Haliph}$: 2862 cm^{-1}

الطيف(IV.1).

$RMN\text{-}H^{1}$:

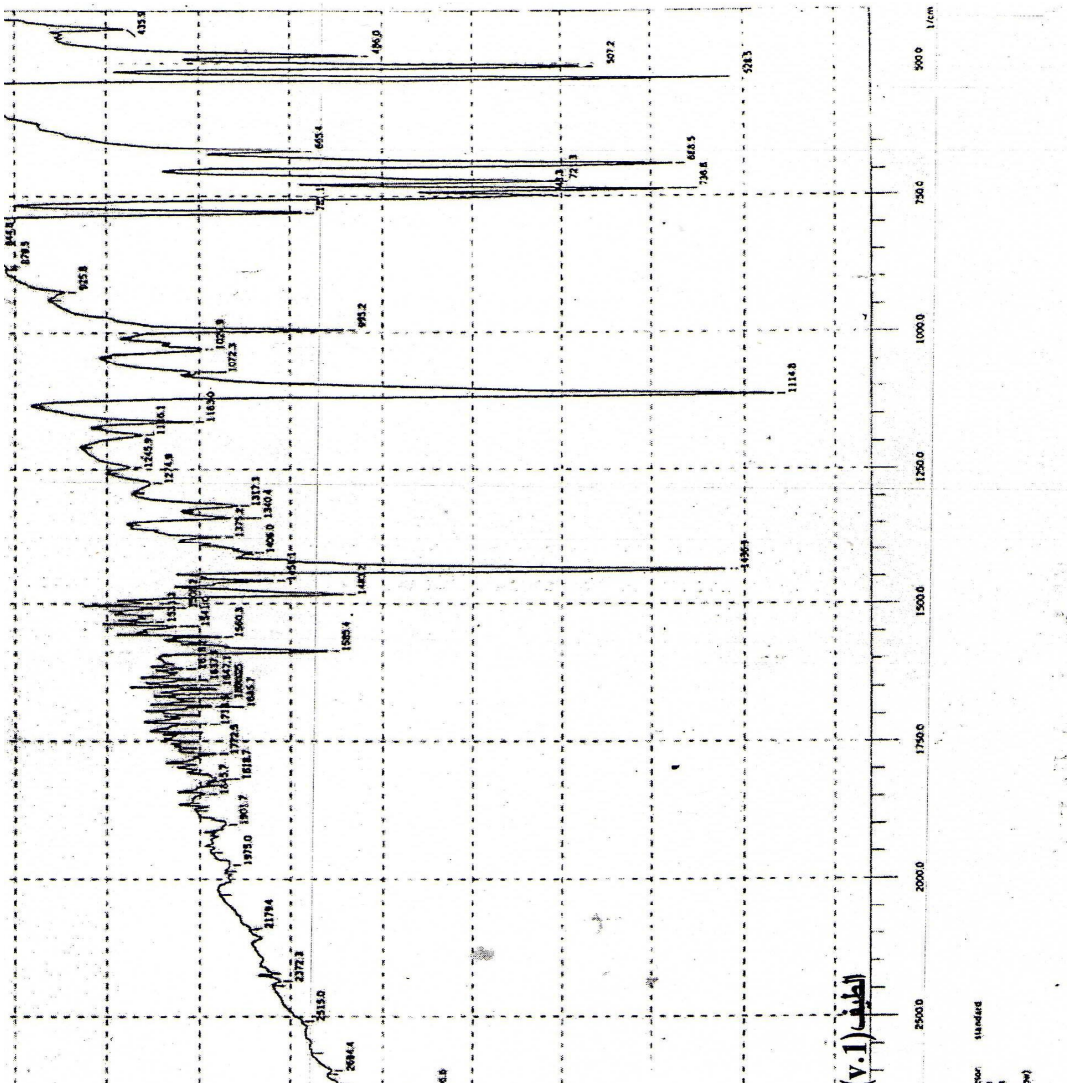
δ_H (400MHz ; $CDCl_3$): 1.3ppm(dt,3H,CH_3), 3.6ppm(dq,2H,CH_2),
7.6-7.9ppm(m,15H,Ar-H)

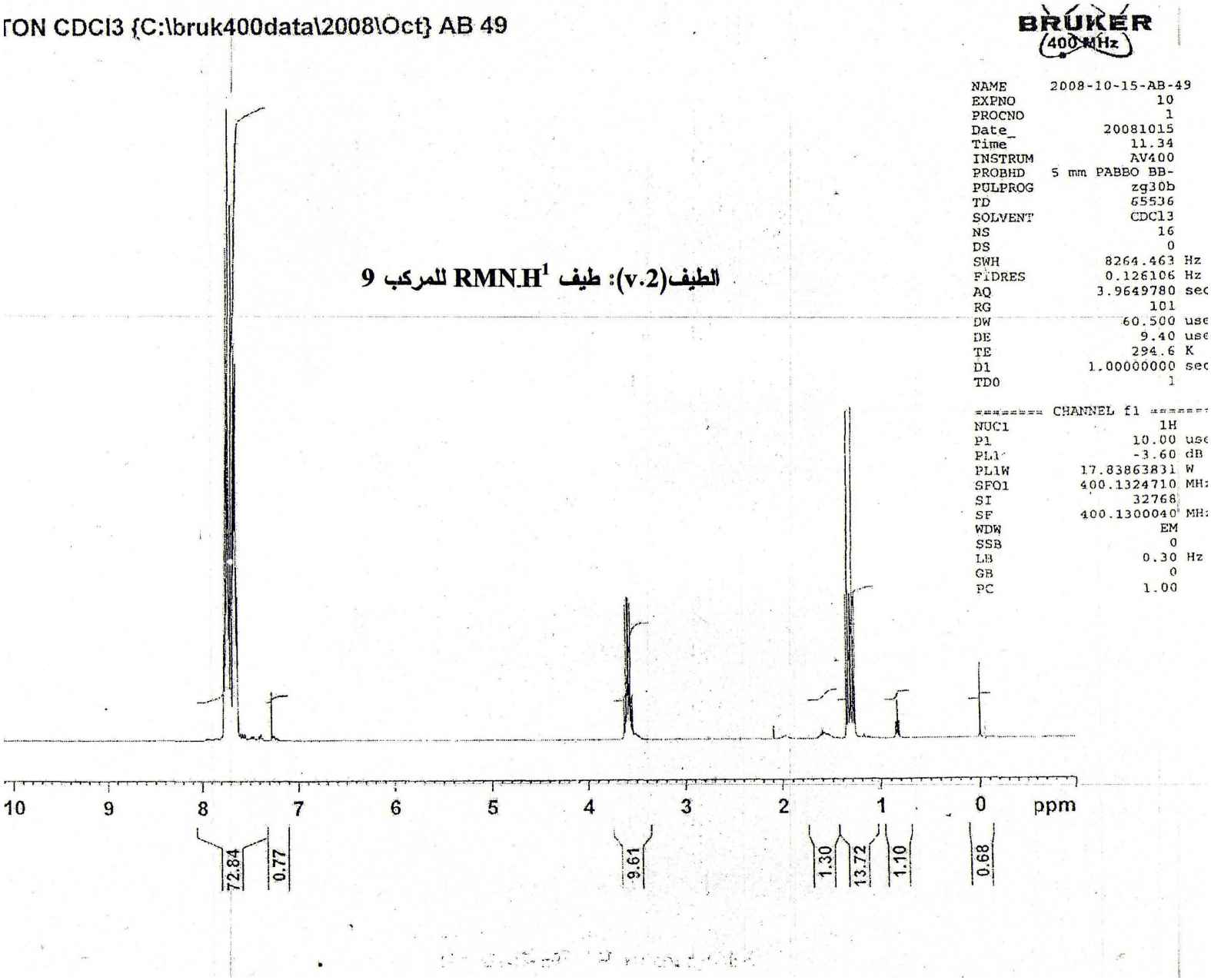
الطيف(IV.2).

:RMN-P^{31}

δ_p (162MHz ; $CDCl_3$):25.83ppm(dd,1P)

الطيف(IV.3).



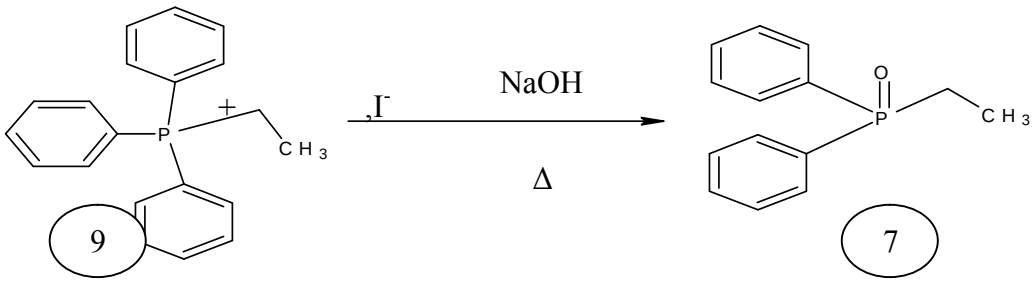


الطيف(v.2): طيف RMN.H¹ للمركب 9

الطيف(v.3): طيف RMN^{31}P للمركب 9

3.IV تحضير أوكسيد ايثيل ثنائي فينيل فوسفين:

التفاعل:



(IV.2)

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي أحادي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمبرد و قضيب مغناطيسي للرج، 3غ (0.0071مول) من ملح ايودو ايثيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم نضيف إليه 8غ (0.2مول) من هيدروكسيد الصوديوم بشكل أقراص، و40ملل من الماء المقطر.

يمزج ويسخن المزيج إلى غاية ظهور طبقة زيتية ، تقطر هذه الأخيرة ويستخلص المزيج المتبقي بـ (3×30ملل) من ثنائي كلورو ميثان. يجمع المستخلص ويجفف بـ $MgSO_4$ ثم يرشح، بعد طرد المذيب نحصل على مسحوق أبيض يعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو أوكسيد ايثيل ثنائي فينيل فوسفين ذو كتلة 0.98غ (0.0042مول).

تحليل النتائج:

المردود بعد التنقية (Rdt): 56%.

درجة حرارة الانصهار(Pf): 98 مْ.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

IR (KBr-disk) :$\nu_{P=O}$:1178.4 cm^{-1} , $\nu_{C=C_{Ar}}$ 1475 cm^{-1}, $\nu_{C-H_{Ar}}$: 3055 cm^{-1} , $\nu_{C-Haliph}$: 2935 cm^{-1}

ν_{P-C}:1114.8 cm^{-1}

الطيف(IV.4).

:RMN-H^1

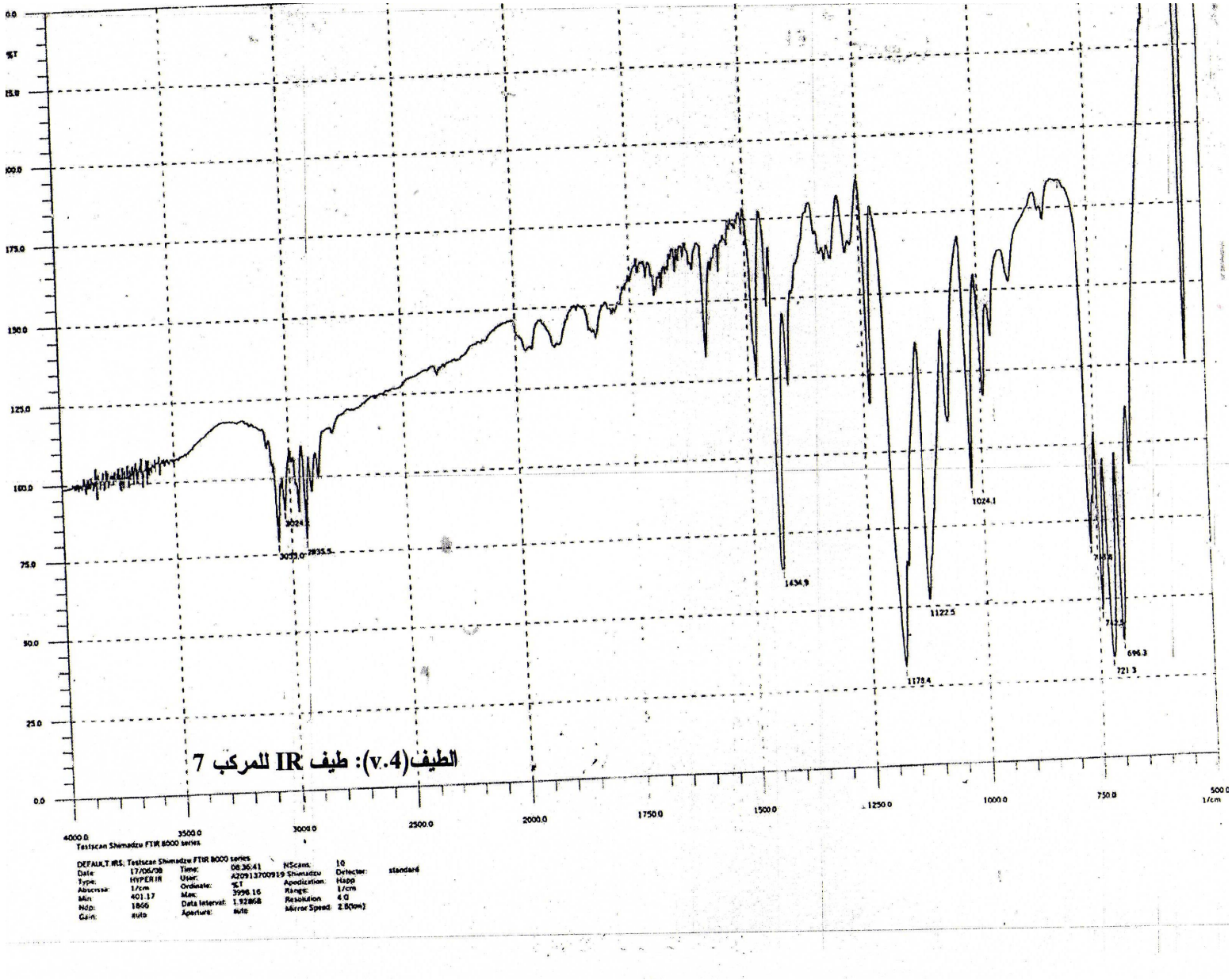
δ_H (400MHz ; $CDCl_3$): 1.2ppm(dt,3H,CH_3), 2.2ppm(dq,2H,CH_2), 7.4ppm(m,6H,Ar-H), 7.7ppm(m,4H,Ar-H)

الطيف(IV.5).

:RMN-P^{31}

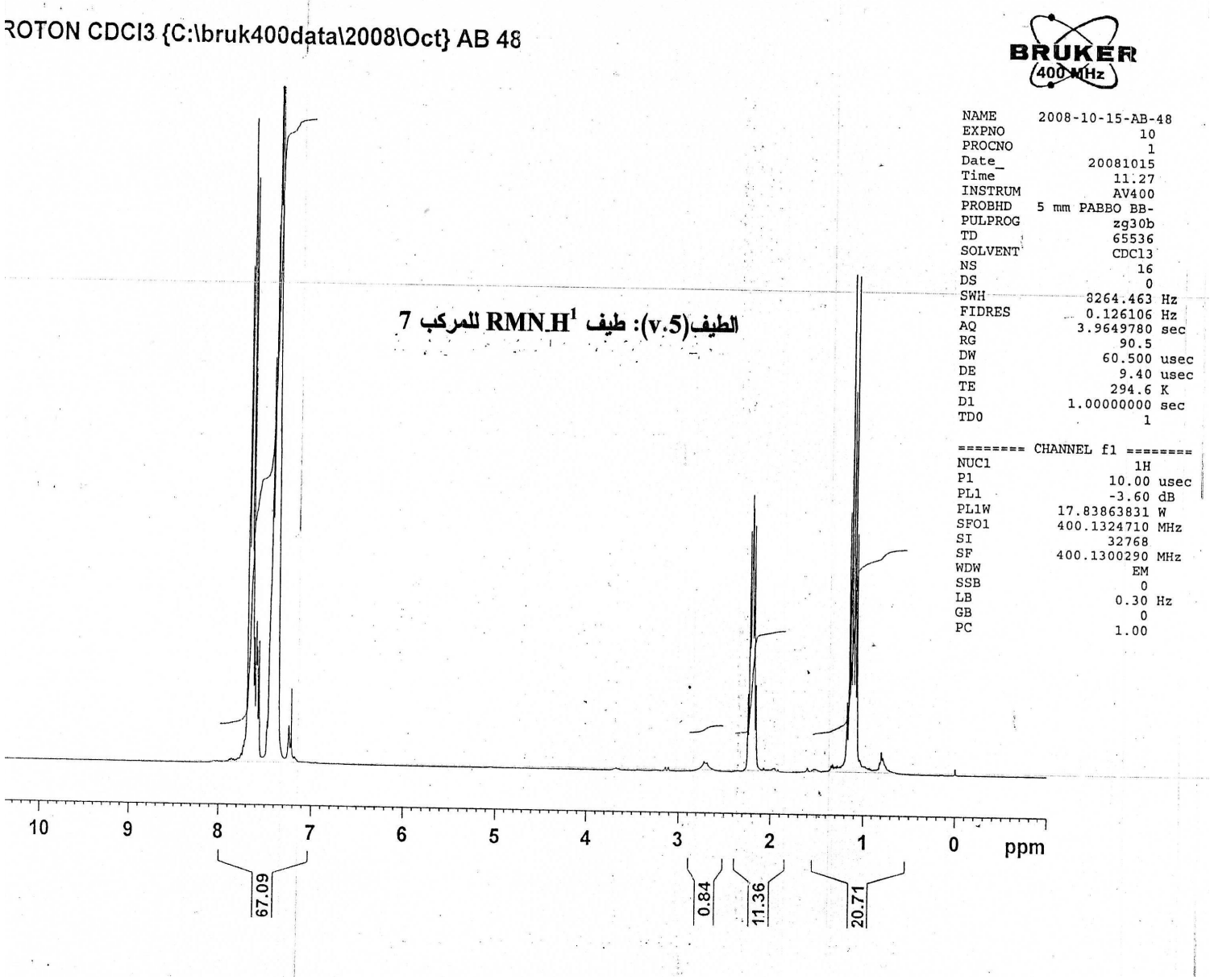
δ_P (162MHz ; $CDCl_3$):34.2ppm(dd,1P)

الطيف(IV.6).



الطيف(v.4): طيف IR للمركب 7

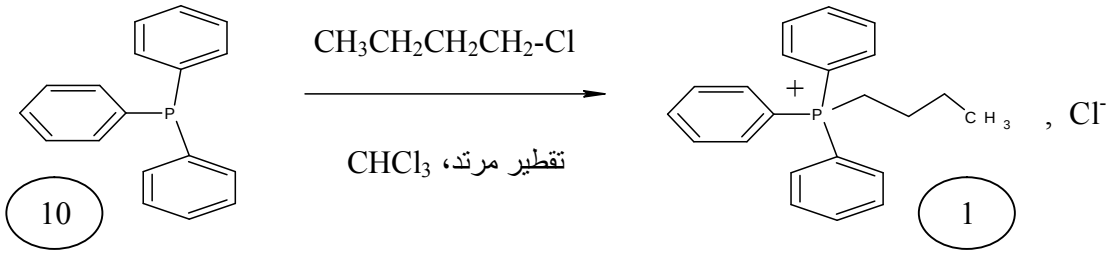
ROTON CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 48



الطيف(v.6): طيف RMN P^{31} للمركب 7

4.IV تحضير ملح كلورو بيوتيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم:

التفاعل:



(IV.3)

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي ثلاثي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمبرد عكوس، و محرار ومصباح بروم مع وجود قضيب مغناطيسي للرج، 3غ (0.0114مول) من ثلاثي فينيل فوسفين نذيبها في حوالي 60ملل من الكلوروفورم، يمزج ويسخن المزيج في حوض مائي حتى الغليان والارتداد، نضيف للمزيج 1.2ملل (0.0114مول) من كلورو البيوتان قطرة قطرة عن طريق مصباح بروم خلال 10 دقائق، يستمر التفاعل لمدة ساعتين.

بعد طرد المذيب بالتبخير نحصل على راسب أبيض ، لتنقية هذا المركب تعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو ملح كلورو بيوتيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم ذو كتلة 3.16غ (0.0089مول).

تحليل النتائج:

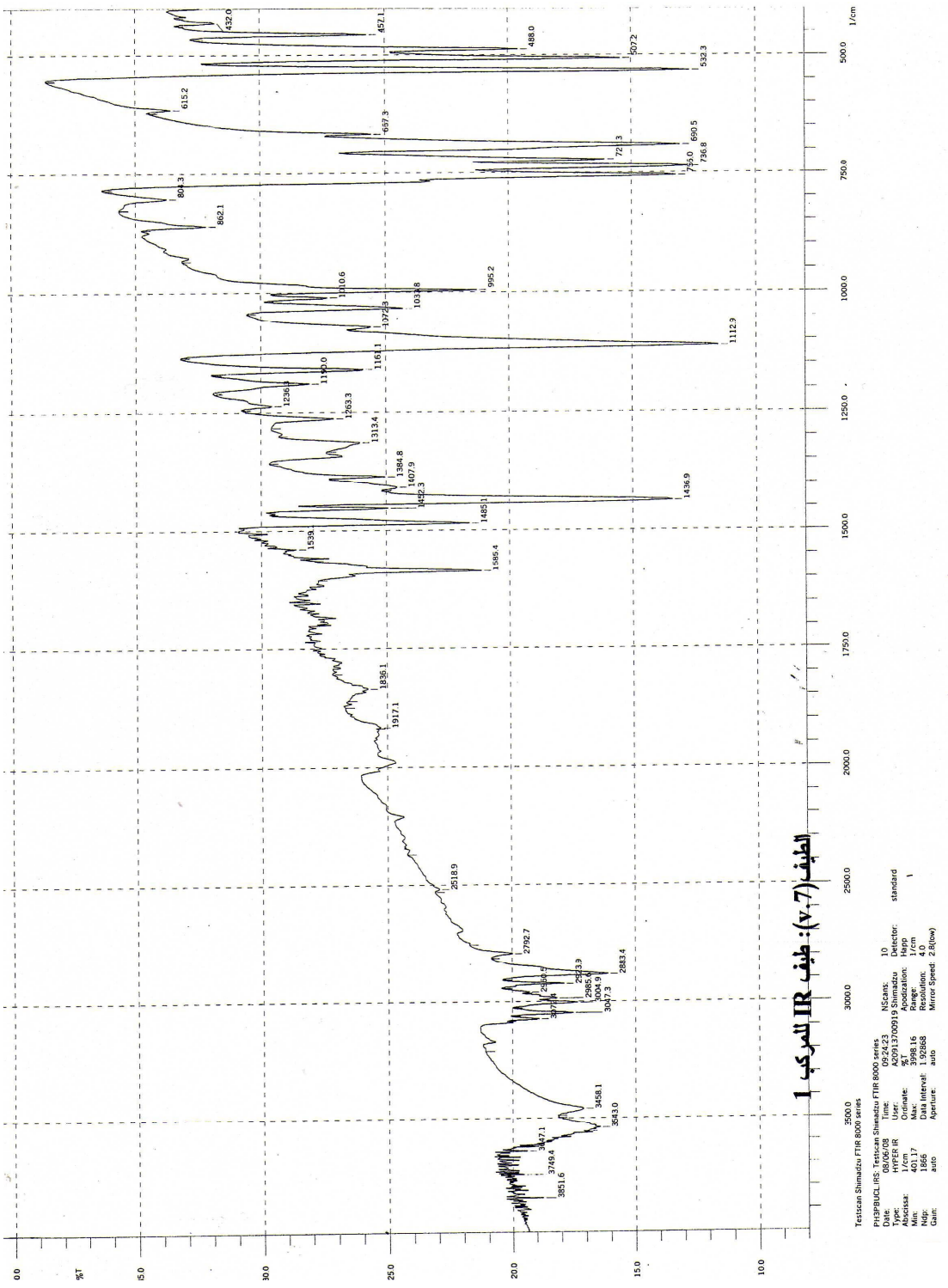
المردود بعد التنقية (Rdt): 78%.

درجة حرارة الانصهار(Pf): 154 مْ.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

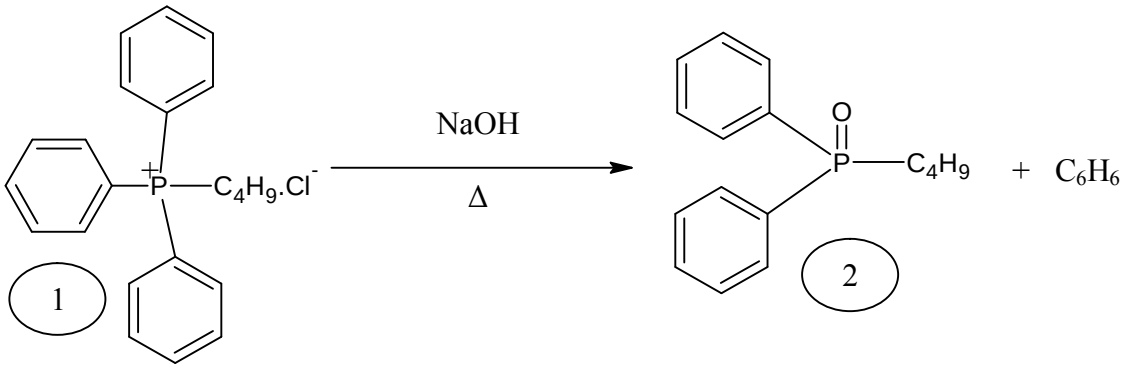
IR (KBr-disk) :ν_{P-C}:1112.9 cm^{-1} , $\nu_{C=C_{Ar}}$ 1585 cm^{-1}, $\nu_{C-H_{Ar}}$: 3048 cm^{-1} , $\nu_{C-Haliph}$: 2862 cm^{-1}

الطيف(IV.7).



5.IV تحضير أوكسيد بيوتيل ثنائي فينيل فوسفين:

التفاعل:



$+ \ C_6H_6$ **(IV.4)**

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي أحادي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمبرد و قضيب مغناطيسي للرج، 3غ (0.0084مول) من ملح كلورو البيوتيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم نضيف إليه 8غ (0.2مول) من هيدروكسيد الصوديوم بشكل أقراص، و40ملل من الماء المقطر.

يمزج ويسخن المزيج إلى غاية ظهور طبقة زيتية ، تقطر هذه الأخيرة ويستخلص المزيج المتبقي بـ (3×30ملل) من ثنائي كلورو ميثان. يجمع المستخلص ويجفف بـ $MgSO_4$ ثم يرشح، بعد طرد المذيب نحصل على مسحوق أبيض يعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو أوكسيد بيوتيل ثنائي فينيل فوسفين ذو كتلة 0.87غ (0.0033مول).

تحليل النتائج:

المردود بعد التنقية (Rdt): 40%.

درجة حرارة الانصهار (Pf): 55 مْ.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

IR (KBr-disk) :$\nu_{P=O}$:1178.4 cm^{-1} , $\nu_{C=C_{Ar}}$ 1591 cm^{-1}, $\nu_{C-H_{Ar}}$: 3055 cm^{-1} , $\nu_{C-Haliph}$: 2935 cm^{-1}
ν_{P-C}:1112.9 cm^{-1}

الطيف(IV.8).

:RMN-H[1]

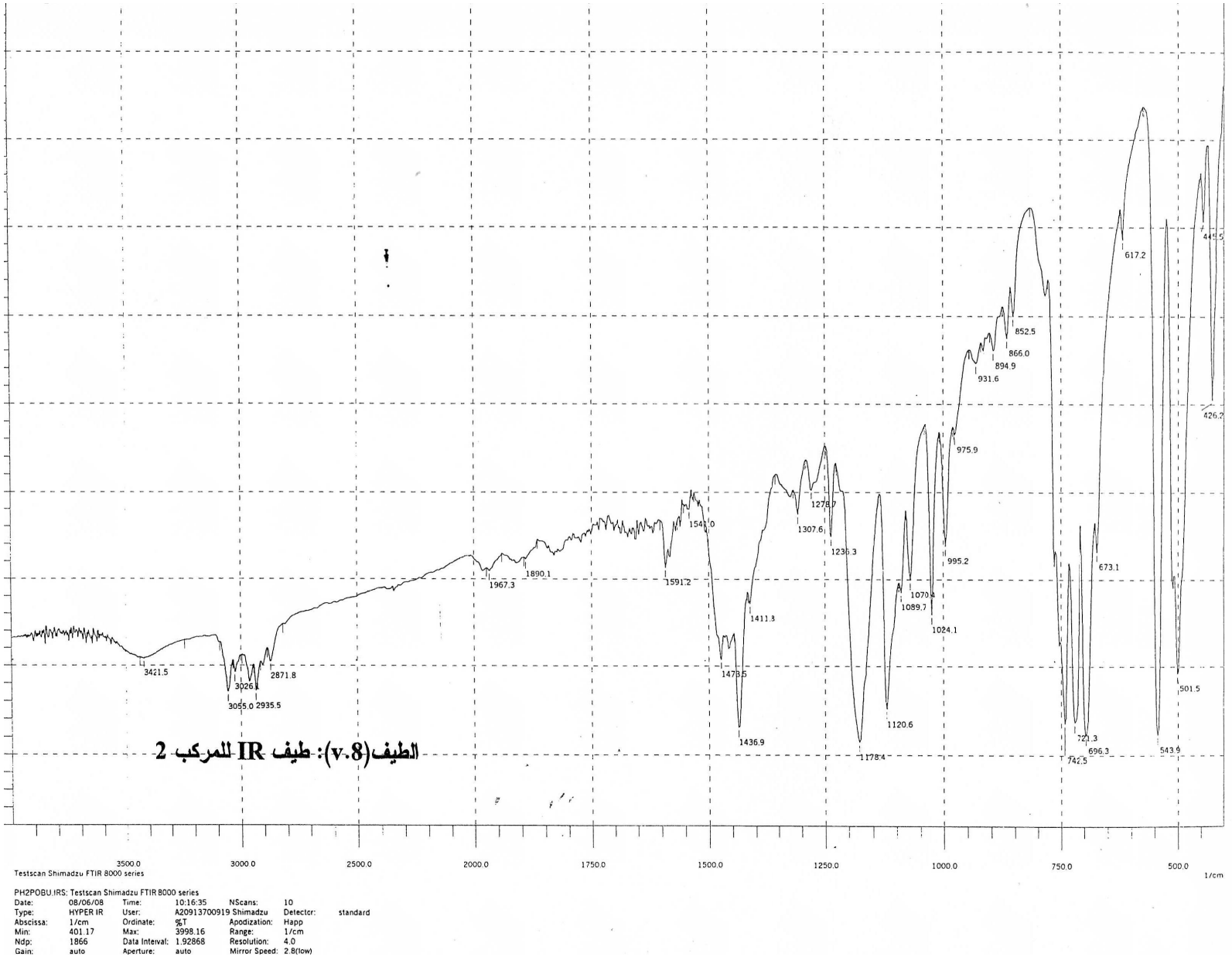
δ_H (400MHz ; $CDCl_3$): 0.7ppm(t, 3H,CH_3), 1.2ppm(m,2H,CH_2), 1.4ppm(m,2H,CH_2), 2ppm (2H,t,CH_2), 7−7.7ppm(m,10H,Ar-H).

الطيف(IV.9).

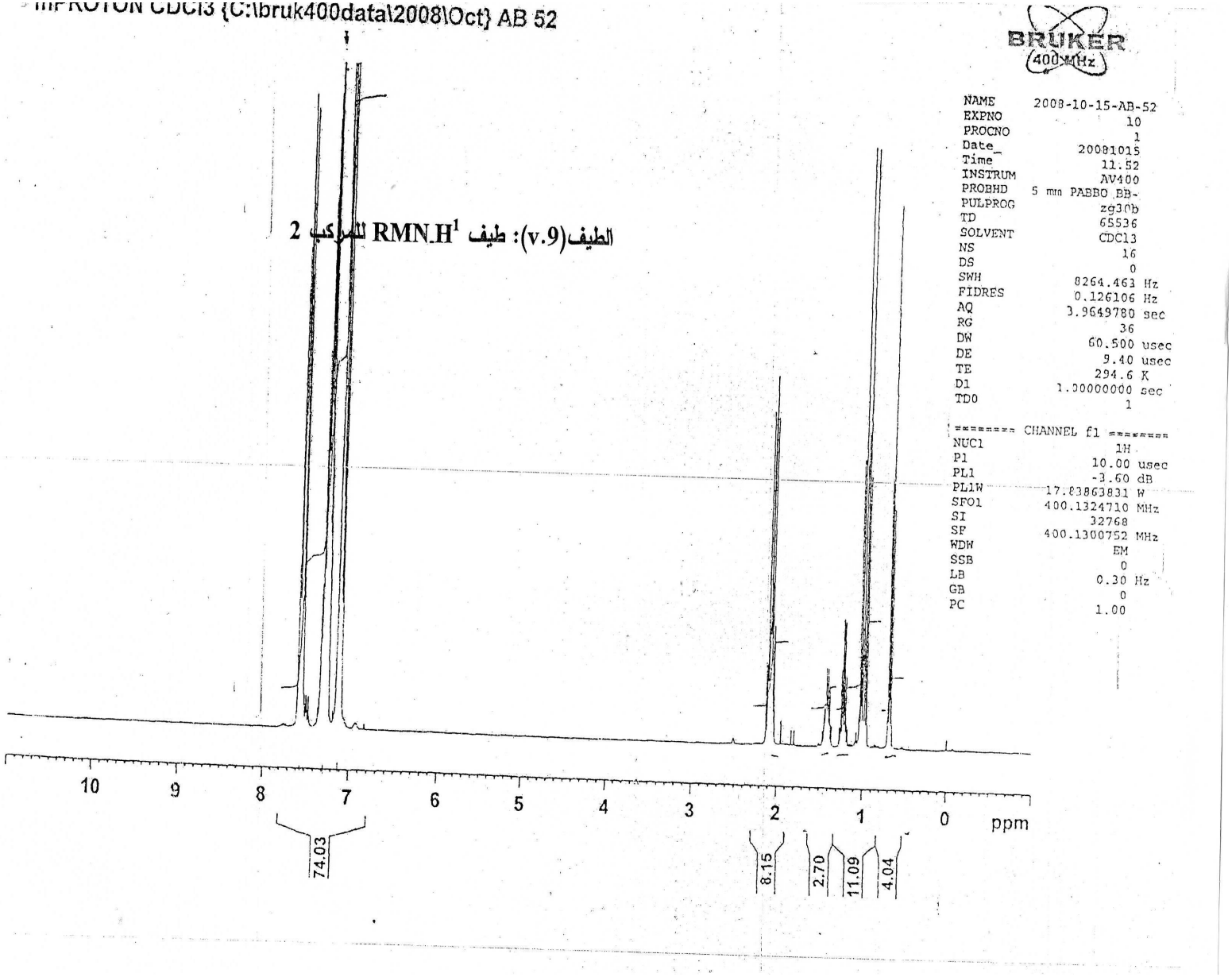
:RMN-P[31]

δ_P (162MHz ; $CDCl_3$):34.50ppm(dd,1P)

الطيف(IV.10).



الطيف(v.8): طيف IR للمركب 2

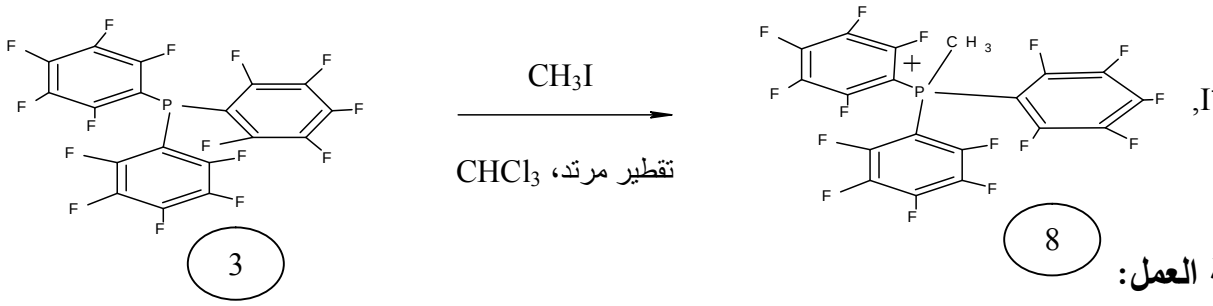


الطيف(v.9): طيف $RMN.H^1$ للمركب 2

الطيف(v.10): طيف RMN.P^{31} للمركب 2

6.IV تحضير ملح ايودو مثيل ثلاثي (خماسي فلور فينيل) فوسفونيوم:

التفاعل:



(IV.5)

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي ثلاثي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمبرد عكوس، و محرار ومصباح بروم مع وجود قضيب مغناطيسي للرج، 2غ (0.0037مول) من ثلاثي (خماسي فلور فينيل) فوسفين نذيبها في حوالي 50ملل من الكلوروفورم، يمزج ويسخن المزيج في حوض مائي حتى الغليان والارتداد، نضيف للمزيج 0.5ملل (0.007مول) من يود الميثان قطرة قطرة عن طريق مصباح بروم خلال 10 دقائق، يستمر التفاعل لمدة ساعتين.

بعد طرد المذيب بالتبخير نحصل على راسب أبيض ، لتنقية هذا المركب تعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو ملح ايودو مثيل ثلاثي(خماسي فلور فينيل) فوسفونيوم ذو كتلة 2.1غ (0.0031مول).

تحليل النتائج:

المردود بعد التنقية (Rdt): 81%.

درجة حرارة الانصهار(Pf): 114 $^{\circ}$م.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

IR (KBr-disk) :ν_{P-C}:1250 cm^{-1} , $\nu_{C=C_{Ar}}$ 1625 cm^{-1}, ν_{C-F}: 1094 cm^{-1} , ν_{CH_3} : 1375 cm^{-1}

الطيف(IV.11).

:RMN-H^1

δ_H (400MHz ; $CDCl_3$): 1.05ppm(s,3H,CH_3)

الطيف(IV.12).

:RMN-P^{31}

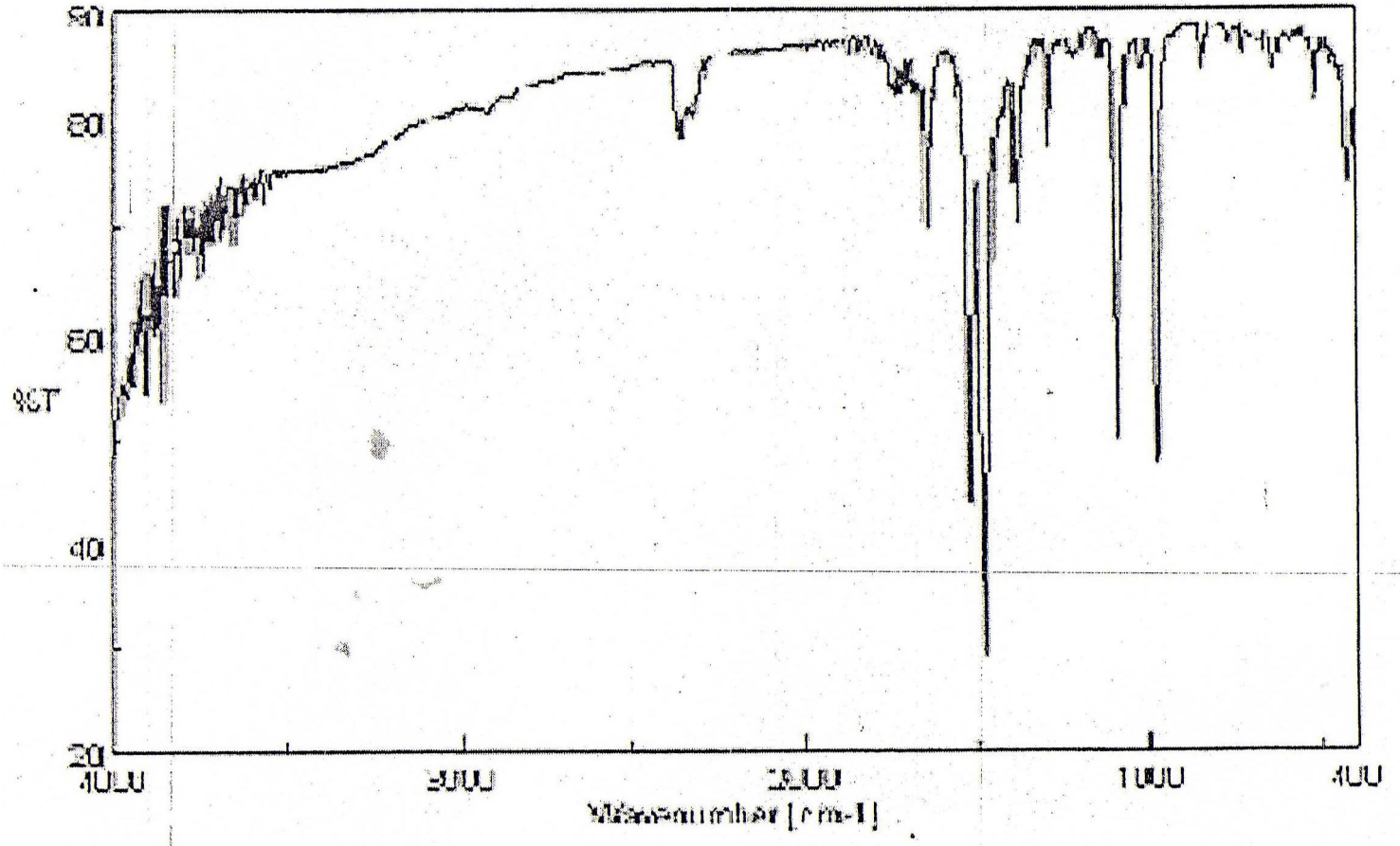
δ_p (162MHz ; $CDCl_3$):-74.35ppm(dd,1P)

الطيف(IV.13).

:RMN-F^{19}

δ_F (400MHz ; $CDCl_3$):-160ppm(m,6F,Ar-Fortho), -147ppm(m,6F,Ar-Fméta),
-130(m,3F,Ar-Fpara).

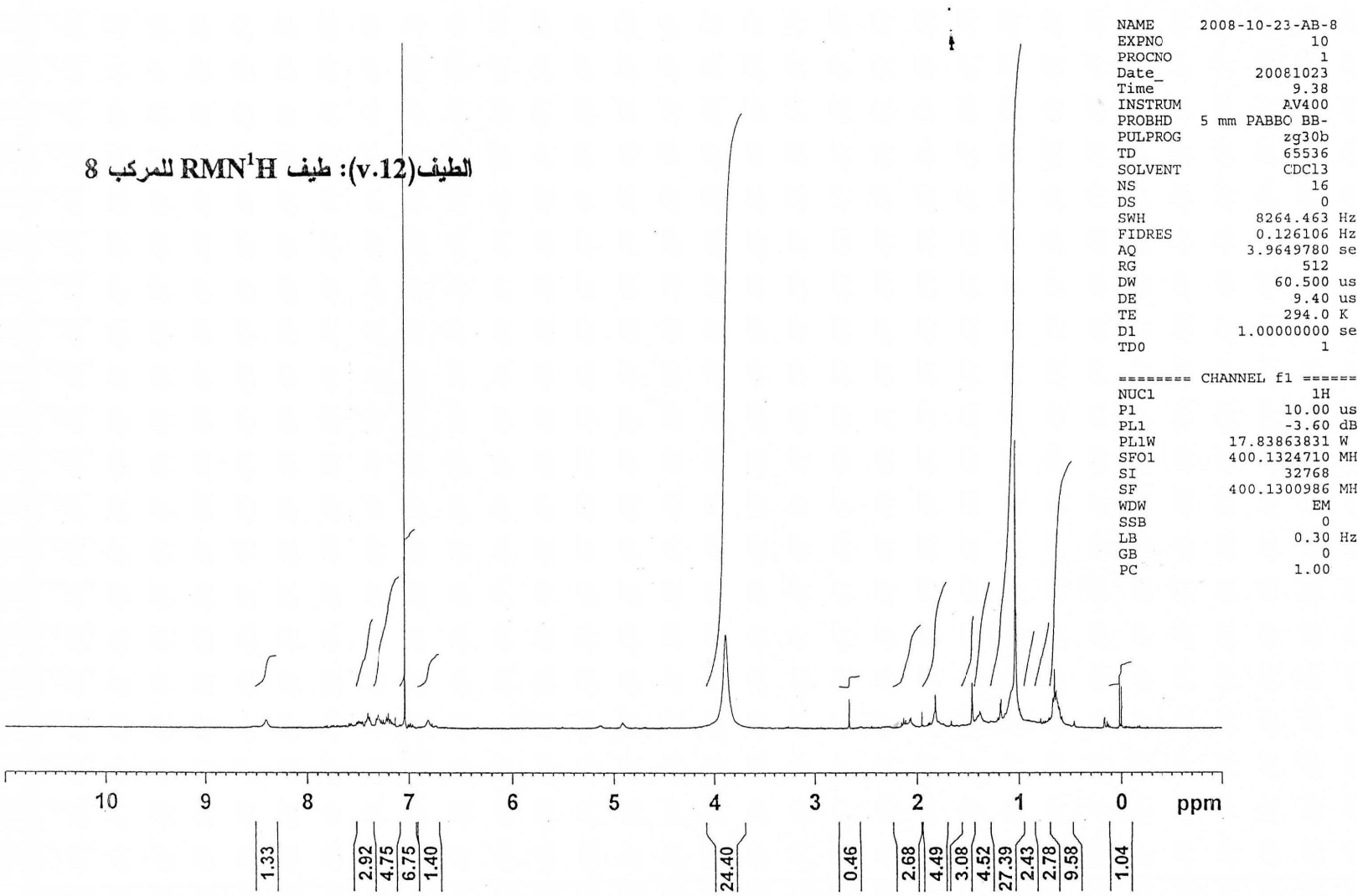
الطيف(IV.14).



الطيف(v.11): طيف IR للمركب 8

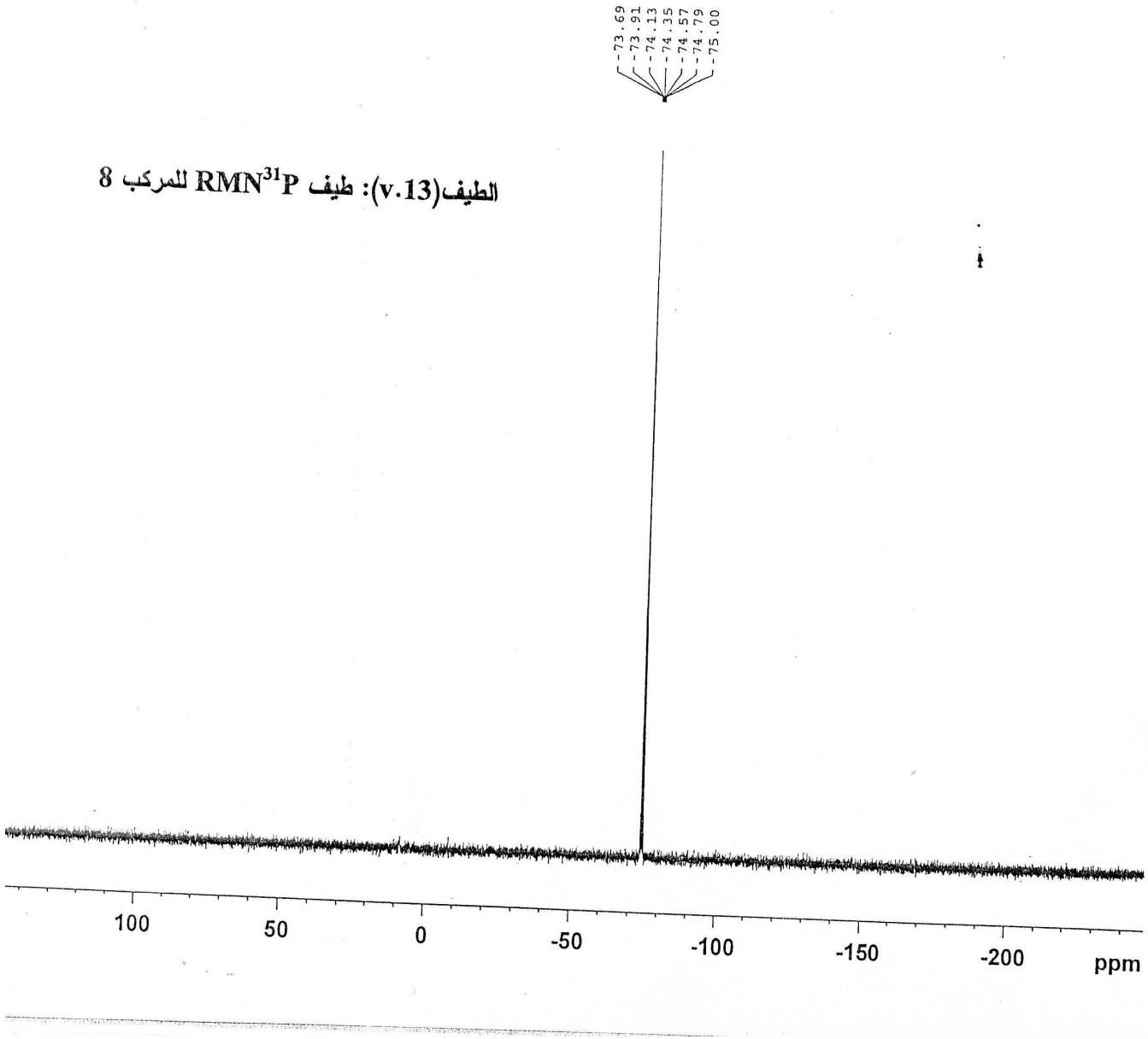
SL6
mPROTON CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 8

الطيف(v.12): طيف RMN^1H للمركب 8



mP31CPD CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 8

الطيف(v.13): طيف $RMN^{31}P$ للمركب 8



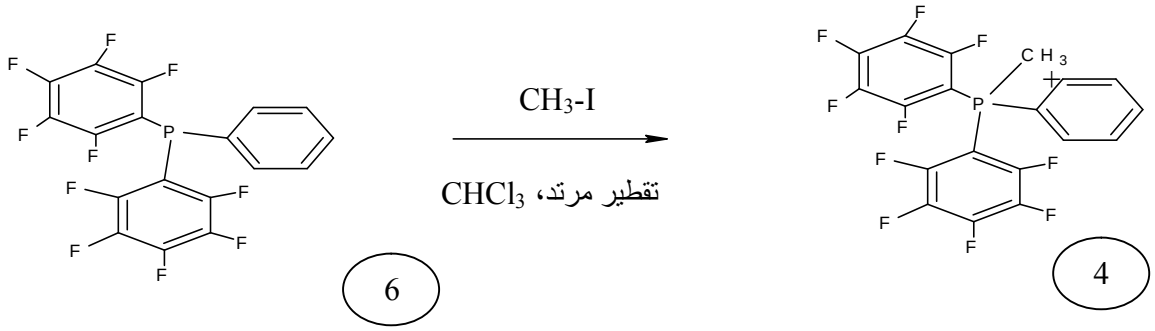
BRUKER 400 MHz

NAME	2008-10-23-AB-8
EXPNO	12
PROCNO	1
Date_	20081023
Time	9.42
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	4
SWH	64102.563 H
FIDRES	0.978127 H
AQ	0.5112308 s
RG	23100
DW	7.800 us
DE	6.50 us
TE	294.3 K
D1	2.00000000 se
D11	0.03000000 se
TD0	1
======== CHANNEL f1 ======	
NUC1	31P
P1	9.40 us
PL1	0.00 dB
PL1W	26.87718391 W
SFO1	161.9674942 MH
======== CHANNEL f2 ======	
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	90.00 use
PL2	-3.60 dB
PL12	15.31 dB
PL13	18.00 dB
PL2W	17.83863831 W
PL12W	0.22927761 W
PL13W	0.12341322 W
SFO2	400.1316005 MHz
SI	32768
SF	161.9755930 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40

الطيف (v.14): طيف RMN.F^{19} للمركب 8

7.IV تحضير ملح ايودو مثيل ثنائي (خماسي فلور فينيل)فنيل فوسفونيوم:

التفاعل:



(IV.6)

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي ثلاثي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمبرد عكوس، و محرار ومصباح بروم مع وجود قضيب مغناطيسي للرج، 1غ (0.0023مول) من ثنائي (خماسي فلور فينيل)فينيل فوسفين نذيبها في حوالي 40ملل من الكلوروفورم، يمزج ويسخن المزيج في حوض مائي حتى الغليان والارتداد، نضيف للمزيج 0.25ملل (0.0035مول) من يود الميثان قطرة قطرة عن طريق مصباح بروم خلال 10 دقائق، يستمر التفاعل لمدة ساعتين.

بعد طرد المذيب بالتبخير نحصل على راسب أبيض ، لتنقية هذا المركب تعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو ملح ايودو مثيل ثنائي(خماسي فلور فينيل)فنيل فوسفونيوم ذو كتلة 1.12غ (0.0019مول).

تحليل النتائج:

المردود بعد التنقية (Rdt): 85%.

درجة حرارة الانصهار (Pf): 130 $^{\circ}$م.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

IR (KBr-disk) :ν_{P-C}:1225 cm^{-1} , $\nu_{C=C_{Ar}}$ 1472 cm^{-1}, ν_{C-F}: 1150 cm^{-1} , ν_{CH_3} : 2970 cm^{-1}

الطيف(IV.15).

:RMN-H^1

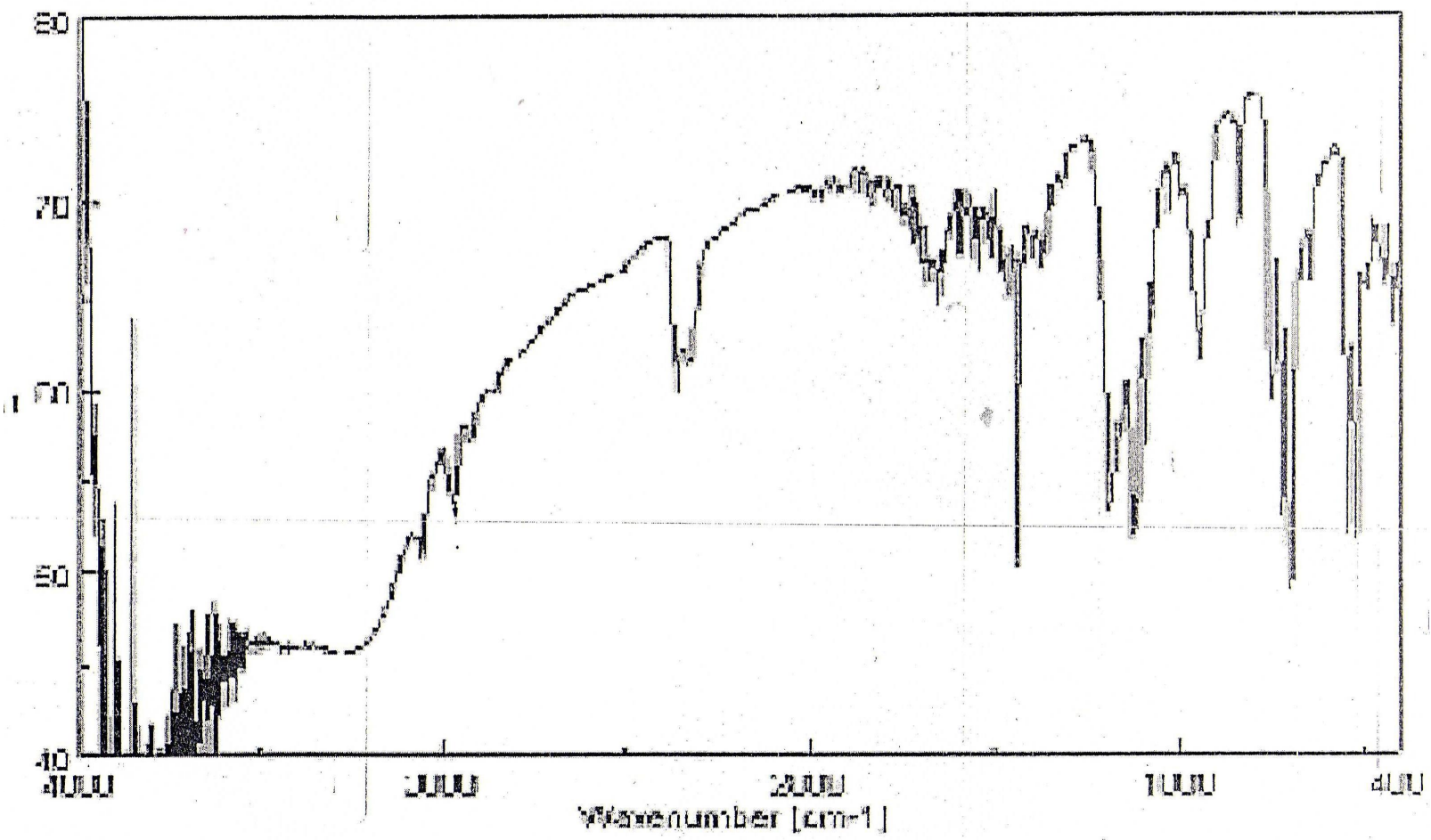
δ_H (400MHz ; $CDCl_3$): 1.35ppm(d,3H,CH_3) , 7.4ppm(m,3H,Ar-H_{o+p}), 7.9ppm(t,2H,Ar-H_m).

الطيف(IV.16).

:RMN-P^{31}

δ_p (162MHz ; $CDCl_3$):-34.78ppm(dd,1p).

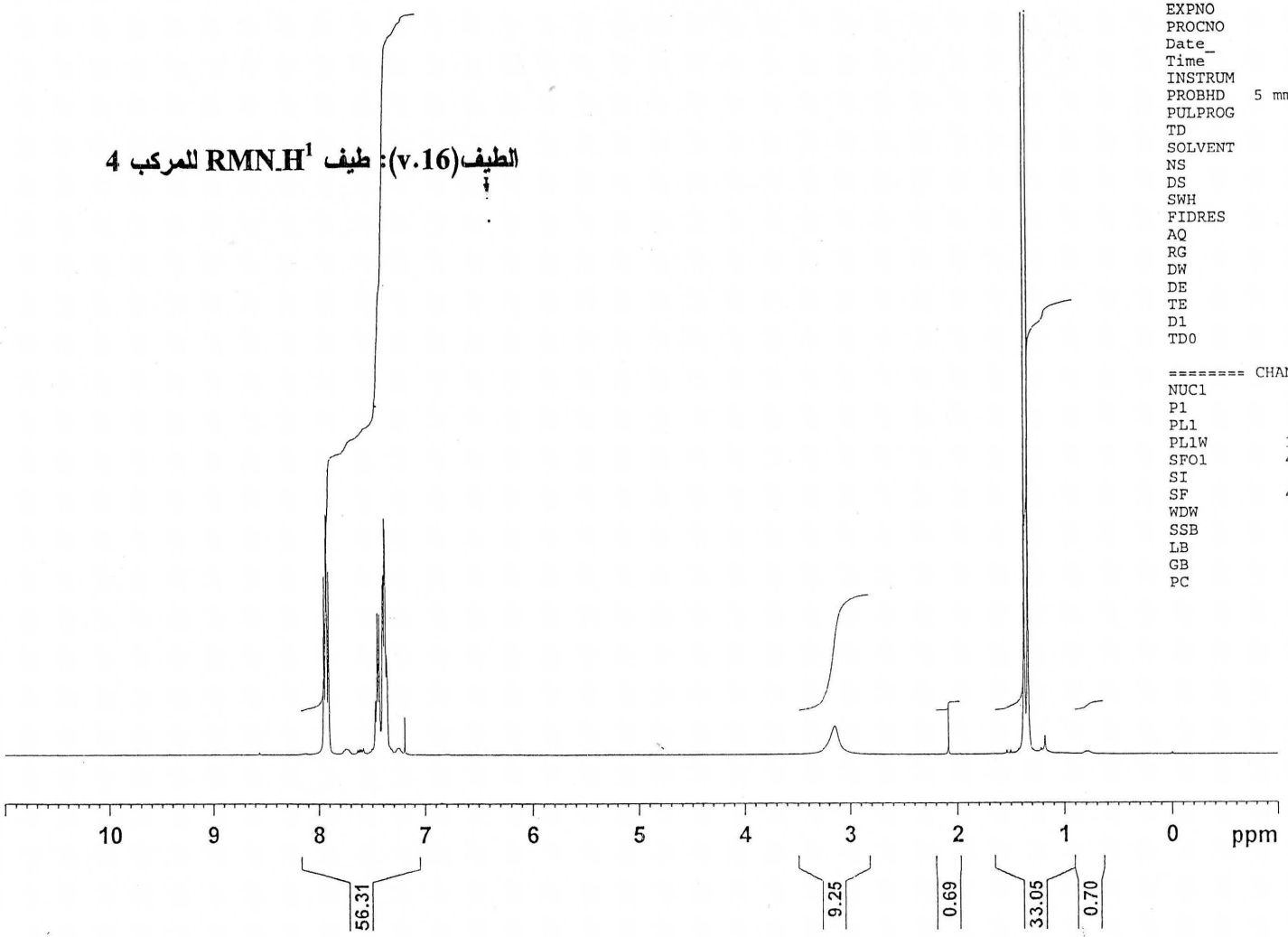
الطيف(IV.17).



الطيف(v.15): طيف IR للمركب 4

SL1
mPROTON CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 32

الطيف(v.16): طيف RMN.H[1] للمركب 4



NAME	2008-10-22-AB-32
EXPNO	10
PROCNO	1
Date_	20081022
Time	14.20
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30b
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	0
SWH	8264.463 Hz
FIDRES	0.126106 Hz
AQ	3.9649780 sec
RG	128
DW	60.500 usec
DE	9.40 usec
TE	293.9 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1

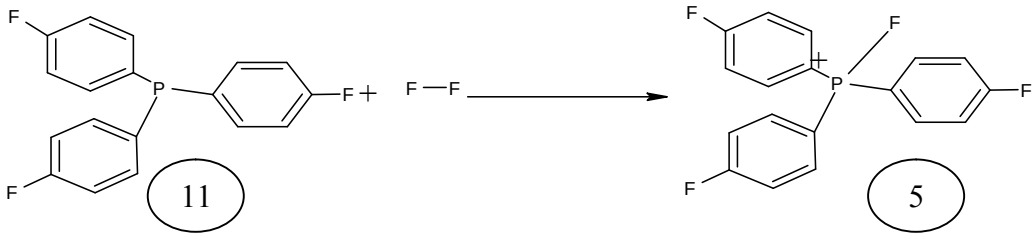
======== CHANNEL f1 ========

NUC1	1H
P1	10.00 usec
PL1	-3.60 dB
PL1W	17.83863831 W
SFO1	400.1324710 MHz
SI	32768
SF	400.1300351 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

الطيف (v.17): طيف RMN.P^{31} للمركب 4

8.IV تحضير ملح فلورو فلور ثلاثي (4– فلورو فينيل) فوسفونيوم:

التفاعل:



11 5 , F^- **(IV.7)**

طريقة العمل:

نضع في دورق كروي ثلاثي العنق ذو سعة 500ملل مزود بمبرد عكوس، و محرار ومصباح بروم مع وجود قضيب مغناطيسي للرج، 2غ (0.0037مول) من ثلاثي (4- فلورو فينيل) فوسفين نذيبها في حوالي 75ملل من الكلوروفورم، يمزج ويسخن المزيج في حوض مائي حتى الغليان والارتداد، نضيف للمزيج غاز الفلور. يستمر التفاعل لمدة ساعتين.

بعد طرد المذيب بالتبخير نحصل على راسب أبيض ، لتنقية هذا المركب تعاد بلورته بأسيتات الايثيل.

المركب الناتج هو ملح فلورو فلور ثلاثي(4- فلورو فينيل) فوسفونيوم ذو كتلة 1.48غ (0.0026مول).

تحليل النتائج:

المردود بعد التنقية (Rdt): 69%.

درجة حرارة الانصهار (Pf): 120 مْ.

طيف الأشعة تحت الحمراء (IR):

IR (KBr-disk) :ν_{P-C}:1225 cm^{-1} , $\nu_{C=CAr}$ 1472 cm^{-1}, ν_{C-F}: 1125 cm^{-1} ,

الطيف(IV.18).

$RMN-H^1$:

δ_H (400MHz ; $CDCl_3$): 7.45ppm(m,6H,Ar-H_o) , 7.5ppm(m,6H,Ar-H_m),

الطيف(IV.19).

$RMN-P^{31}$:

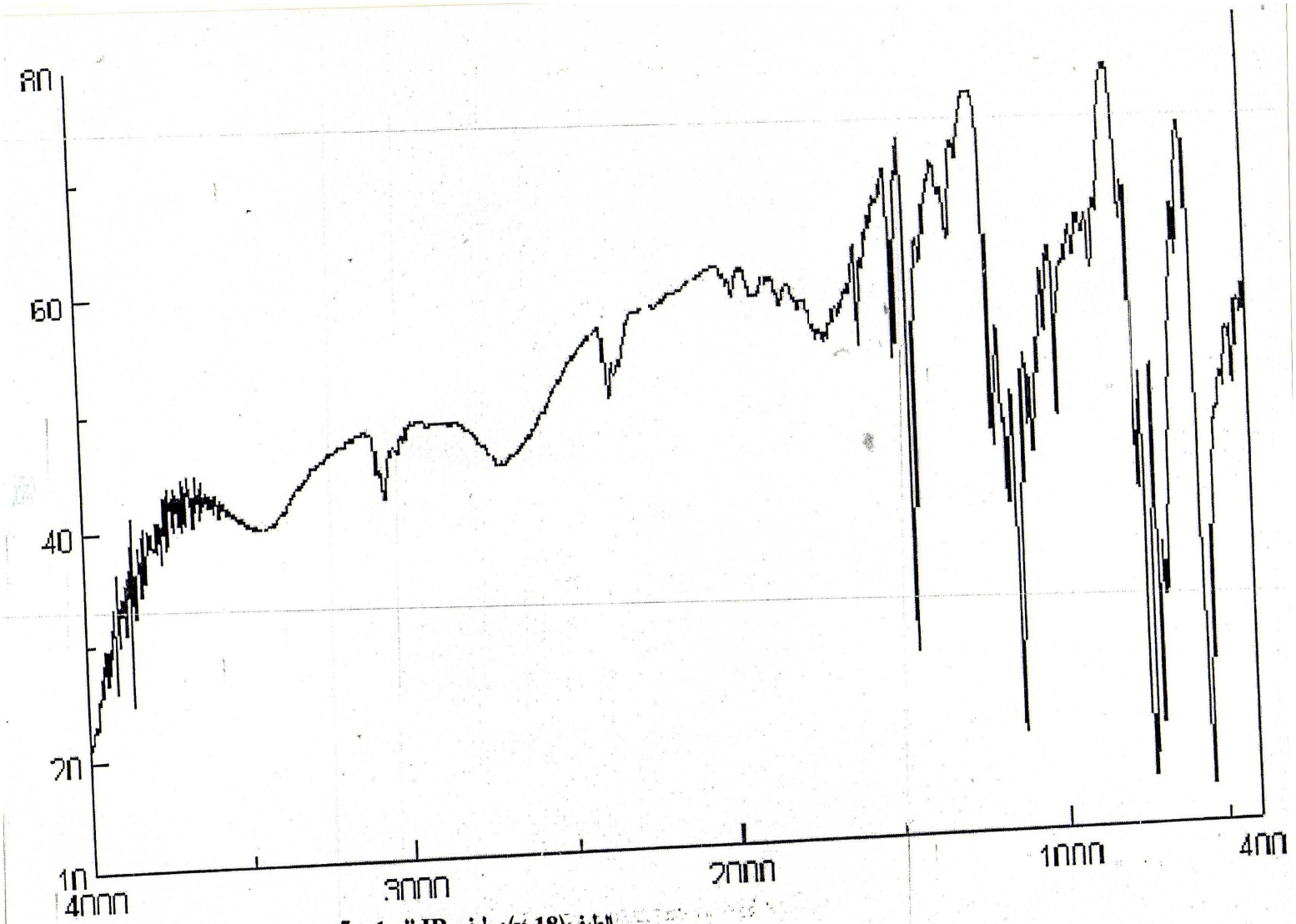
δ_p (162MHz ; $CDCl_3$):-35.86ppm(s,1p).

الطيف(IV.20).

$RMN-F^{19}$:

δ_F (400MHz ; $CDCl_3$):-155ppm(ddd,3F,Ar-F_p), -143ppm(d,1F,P-$\underline{F}$), -75(d,1F,P-F,$\underline{F}^-$), -40(d,1F,P-$\underline{F}$,F^-).

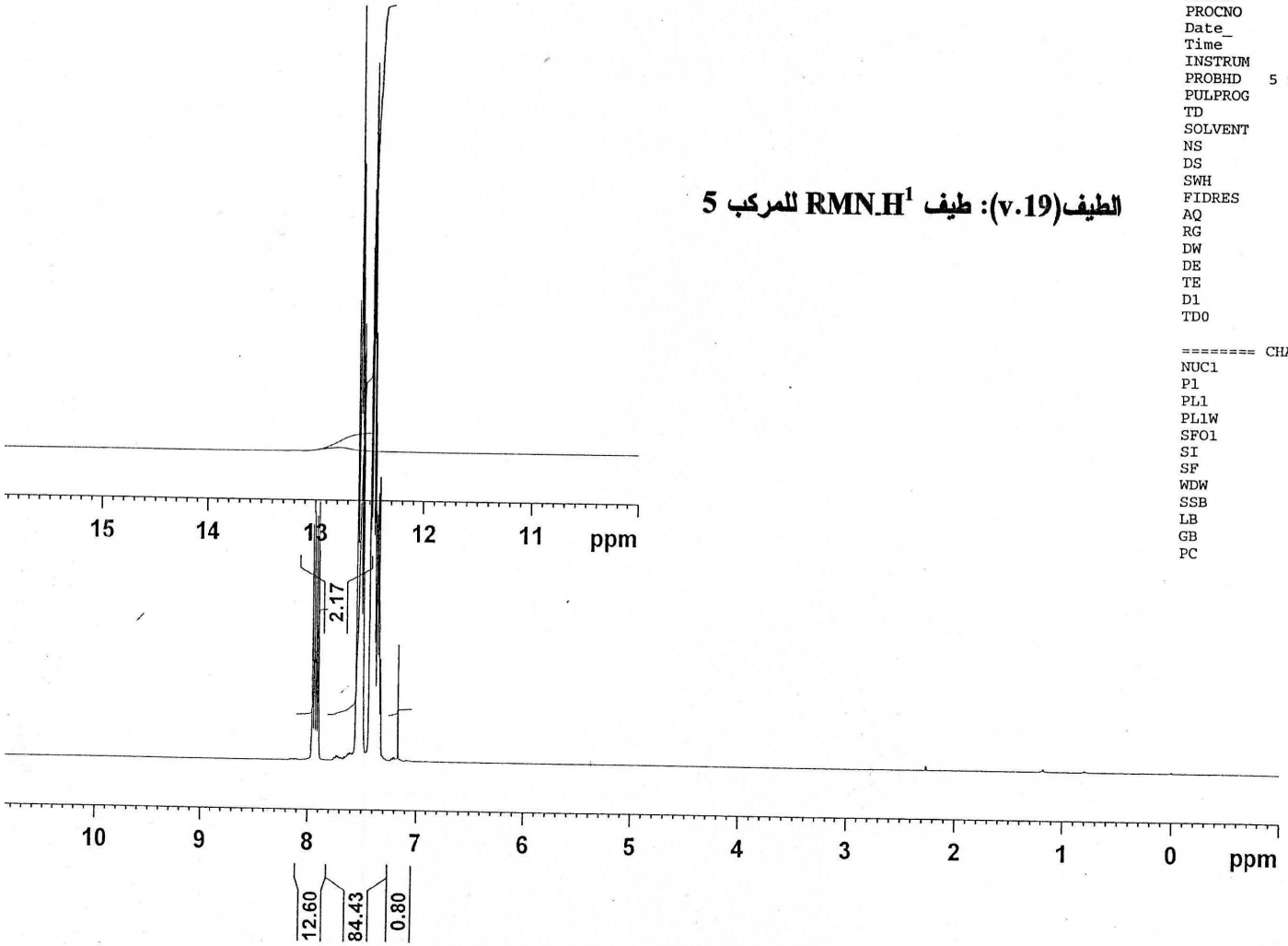
الطيف(IV.21).



الطيف(v.18): طيف IR للمركب 5

SL2
mPROTON CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 33

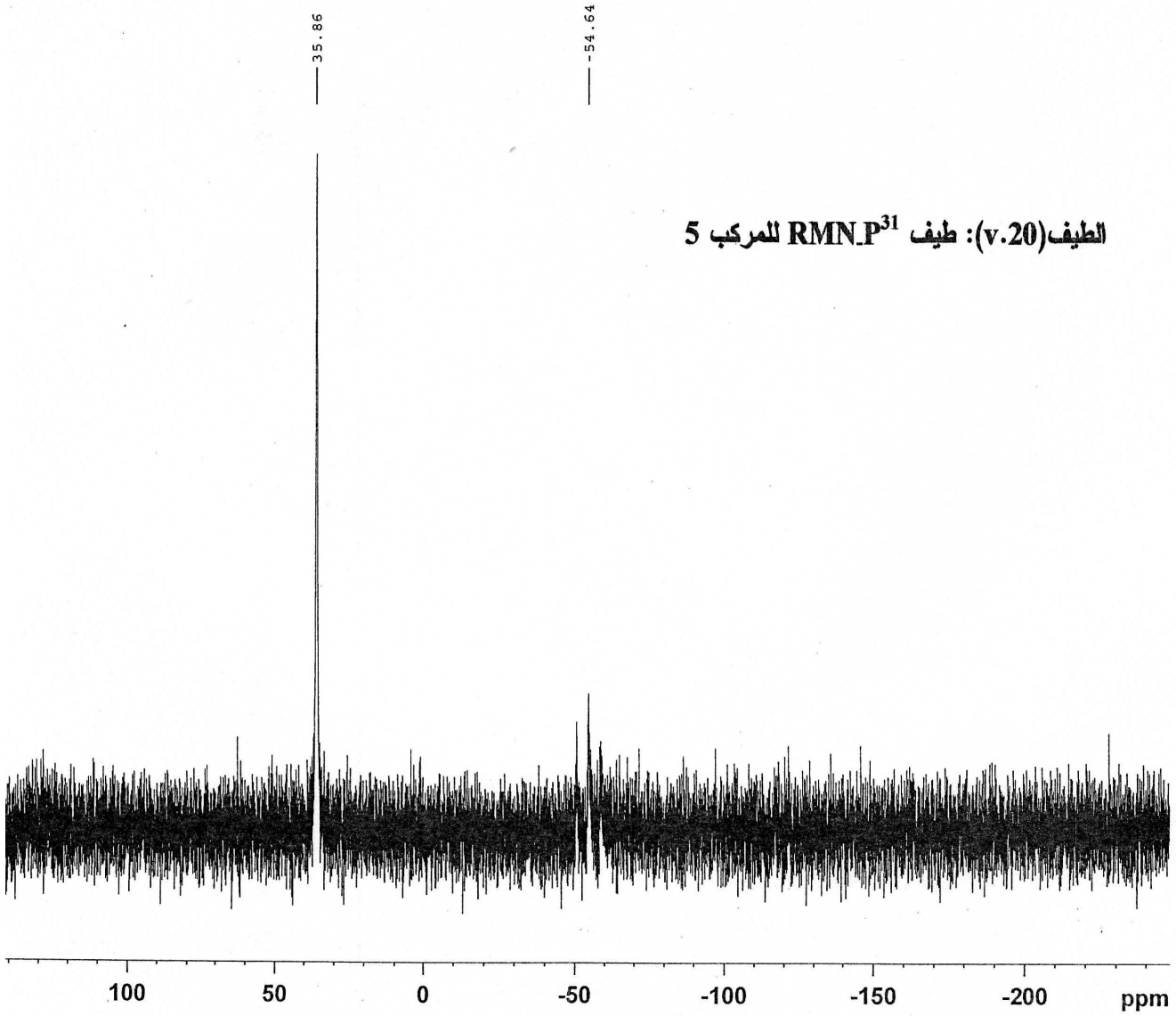
الطيف(v.19): طيف RMN.H[1] للمركب 5



BRUKER 400 MHz

NAME	2008-10-22-AB-33
EXPNO	10
PROCNO	1
Date_	20081022
Time	14.29
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30b
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	0
SWH	8264.463 Hz
FIDRES	0.126106 Hz
AQ	3.9649780 sec
RG	128
DW	60.500 usec
DE	9.40 usec
TE	294.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
======== CHANNEL f1 ========	
NUC1	1H
P1	10.00 usec
PL1	-3.60 dB
PL1W	17.83863831 W
SFO1	400.1324710 MHz
SI	32768
SF	400.1300460 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

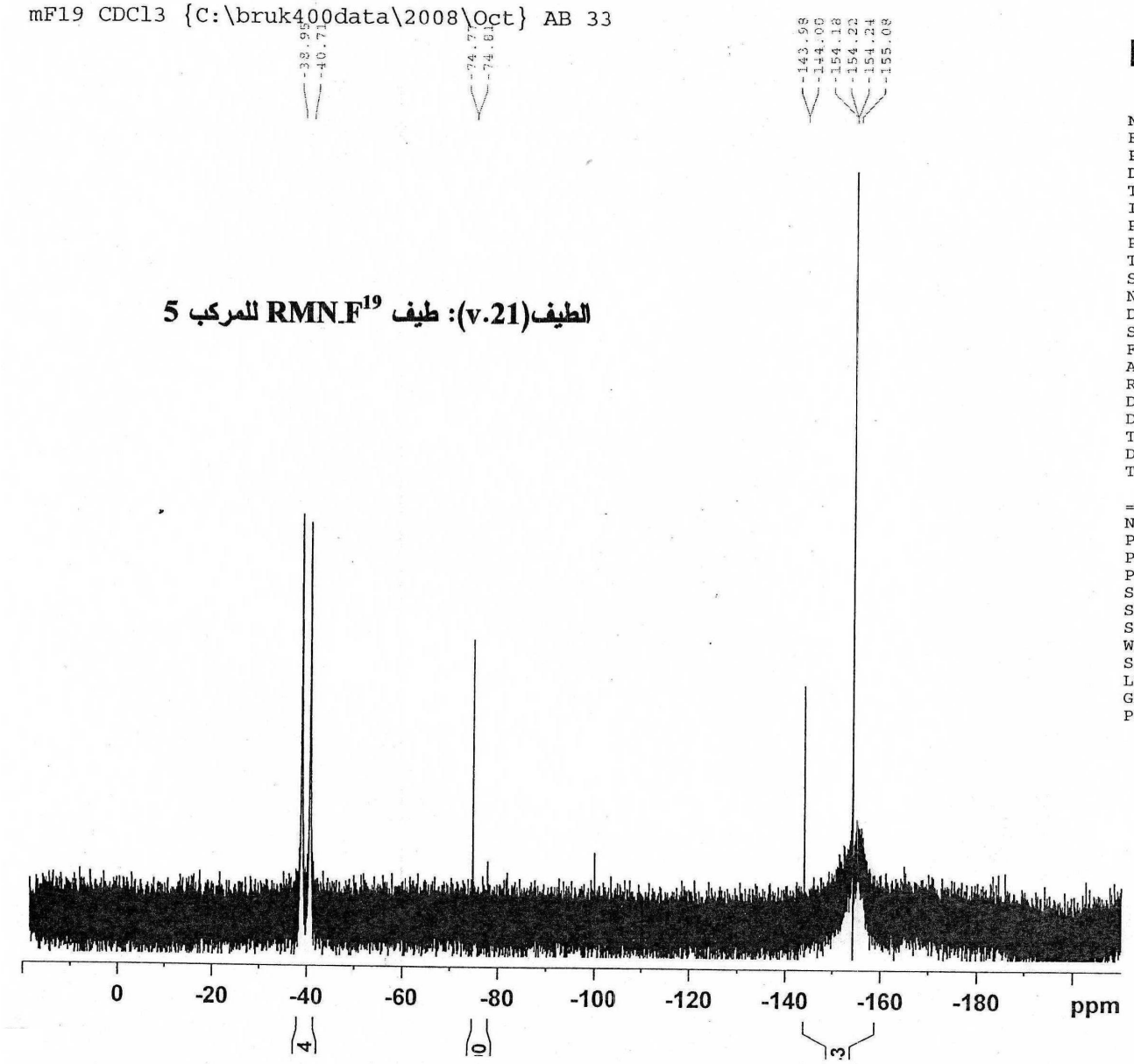
L2
P31CPD CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 33



الطيف(v.20): طيف $RMN.P^{31}$ للمركب 5

NAME	2008-10-22-AB-33
EXPNO	12
PROCNO	1
Date_	20081022
Time	14.33
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	4
SWH	64102.563 Hz
FIDRES	0.978127 Hz
AQ	0.5112308 sec
RG	23100
DW	7.800 usec
DE	6.50 usec
TE	294.2 K
D1	2.00000000 sec
D11	0.03000000 sec
TD0	1
======== CHANNEL f1 ========	
NUC1	31P
P1	9.40 usec
PL1	0.00 dB
PL1W	26.87718391 W
SFO1	161.9674942 MHz
======== CHANNEL f2 ========	
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	90.00 usec
PL2	-3.60 dB
PL12	15.31 dB
PL13	18.00 dB
PL2W	17.83863831 W
PL12W	0.22927761 W
PL13W	0.12341322 W
SFO2	400.1316005 MHz
SI	32768
SF	161.9755930 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40

SL2
mF19 CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 33



الطيف(v.21): طيف $RMN.F^{19}$ للمركب 5

BRUKER 400 MHz

NAME	2008-10-22-AB-33
EXPNO	11
PROCNO	1
Date_	20081022
Time	14.31
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg
TD	131072
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	4
SWH	89285.711 Hz
FIDRES	0.681196 Hz
AQ	0.7340532 sec
RG	4100
DW	5.600 usec
DE	11.01 usec
TE	294.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
======== CHANNEL f1 ========	
NUC1	19F
P1	10.70 usec
PL1	-5.00 dB
PL1W	27.00716019 W
SFO1	376.4607164 MHz
SI	262144
SF	376.4983660 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	2.00

الفصل الخامس
دراسة الفعالية ضد ميكروبية

V. دراسة الفعالية ضد ميكروبية:

1.V مـدخل: بعد تحضير بعض أمـلاح الفوسفونيوم العضـوية، توجهنـا لمعرفـة الخصـائص البيولوجيـة التـي يمكن أن تحملها هذه المركبات الجديدة، وكذلك عند مزجها مع البنسيلين V، حيث قمنا بدراسة تأثير هذه المركبـات علـى أربعـة سـلالات مـن البكتيريـا الضـارة، وقـد تـم اختيـار هـذه الأنـواع الأربعـة مـن البكتيريـا لخصوصيتها ضد أنواع المضادات فهي تعتبر من أقوى أنواع البكتيريا.

فالبكتيريا E.Coli تقاوم البنسيلين V بإفرازها لإنزيمات β-لاكتاماز التي تفكك حلقة β-لاكتام، الجزء الفعال في الجزيئة، أما البكتيريا S.aureus فهناك نوعان S.aureus حساسة للبنسيلين V و S.aureus مقاومة للبنسيلين V ، أما النوع الرابع من البكتيريا هو Streptococcus حساسة للبنسيلين V.

فقمنا بدراسة فاعلية هذه المركبات الجديدة وكذا عند مزجها مع البنسيلين V لمعرفة مدى حساسيتها لهذه الأنواع من جهة وللمقارنة من جهة أخرى، قمنا بهذا العمل في مستشفى حكيم سعدان ببسكرة.

2.V طريقة العمل:

1. البحث عن المذيب المناسب:

لتطبيق هذه الاختبارات قمنا أولا بالبحث عن المذيب المناسب للمركبات المحضرة بالنسبة للمركبات 1، 2، 7، 9 المذيب المناسب هو الماء أما لبقية المركبات الأخرى فكان المذيب المناسب هو DMSO الذي لا يبدي أي فعالية ضد أنواع البكتيريا المدروسة.

2. تحضير الوسط الزراعي:

بعد إذابة الوسط الجيلوزي Muller Hilton (M.H الوسط المغذي)، سكبنا بكميات محددة في علب بتري في كل علبة 20ملل، ثم وزعت على كامل العلبة بشكل متجانس، وجففت في الحضانة لمدة 20 دقيقة لإزالة الرطوبة المتبقية.

3. تحضير الأقراص:

قصصنا أوراق الترشيح البيفارد رقم 3 على شكل أقراص ذات أقطار 6ملم ثم وضعناها في أنبوب اختبار للتعقيم داخل الفرن في درجة حرارة 120°م لمدة 30دقيقة.

4. تحضير المعلق الميكروبي:

أخذنا باستخدام ملقاط بلاتيني جذمة من البكتيريا، وغمسناها في أنبوب اختبار يحوي 10ملل من الماء الفيزيولوجي (كلوريد الصوديوم)، ثم شتلناها بكميات قليلة في علب بتري المحضرة مسبقا (بعد تصلب الوسط الجيلوزي)، أدخلنا العلب للتجفيف لمدة 15دقيقة في درجة 37°م.

3.V دراسة تأثير المركبات على مختلف أنواع البكتيريا:

البحث عن أصغر تركيز مثبط للمركبات المحضرة على أنواع البكتيريا بطريقة التمديد في وسط صلب.
نأخذ من كل مركب تركيز أم 2غ/ل ثم نمدد التراكيز وبالاختبار تحصلنا على أصغر تركيز لتثبيط لكل مركب على أنواع البكتيريا المدروسة النتائج المحصل عليها دونت في الجدول التالي:

جدول(1.V): قطر منطقة التثبيط وCMI للمركبات المحضرة على سلالات البكتيريا المدروسة

المركبات	E.col			S.aureus الحساسة			S.aureus المقاومة			Streptococcus		
	CMI (mg/l)	قطر منطقة التثبيط (mm)	درجة حساسية البكتيريا	CMI (mg/l)	قطر منطقة التثبيط (mm)	درجة حساسية البكتيريا	CMI (mg/l)	قطر منطقة التثبيط (mm)	درجة حساسية البكتيريا	CMI (mg/l)	قطر منطقة التثبيط (mm)	درجة حساسية البكتيريا
1	16	-	R	8	18	R	160	-	R	7.5	11	R

2	64	-	R	8	14	R	112	28	S	8	16	R
3	-	-	-	-	19	R	-	-	-	-	14	-
4	68	-	R	8	13	R	96	-	I	8	19	R
5	64	-	R	3.5	22.5	S	160		R	4	25	S
6	-	-	-	-	7	R	-	17	-	-	15	-
7	64	-	R	3.5	20	S	160	18	R	4	30	S
8	32	-	R	4	7	I	160	16	R	5	21	I
9	8	20	S	8	18	R	128	-	I	9	-	R
10	66	-	R	8	-	R	160	-	R	9	-	R

S:حساسة ، I: متوسطة ، R: مقاومة.

تفسير النتائج:

- من خلال قيم CMI يتبين لنا حساسية البكتيريا E.col للمركب 9 حيث كانت قيمة CMI:8مغ/ل، ولها مقاومة لبقية المركبات الأخرى.
- البكتيريا S.aureus الحساسة أبدت حساسية للمركبين 5و7 حيث كانت قيمة CMI لهما 3.5مغ/ل، ومتوسطة الحساسية للمركب 8 حيث قيمة CMI: 8مغ/ل، بينما تبدي مقاومة للمركبات 1،2،3،4،6،9،10.
- البكتيريا S.aureus المقاومة أبدت حساسية للمركب 2 حيث كانت قيمة CMI : 112مغ/ل، ومتوسطة الحساسية للمركبين 4 و 9 حيث قيمة CMI لهما على التوالي 96مغ/ل، 128مغ/ل بينما تبدي مقاومة للمركبات 1،5،7،8،10.
- البكتيريا Streptococcus أبدت حساسية للمركبين 5و7 حيث كانت قيمة CMI لهما 4مغ/ل، ومتوسطة الحساسية للمركب 8 حيث قيمة CMI: 8مغ/ل، بينما تبدي مقاومة للمركبات 1،2،3،4،6،9،10.

4.V دراسة تأثير المركبات على مختلف أنواع البكتيريا عند مزجها مع البنسيلين v:

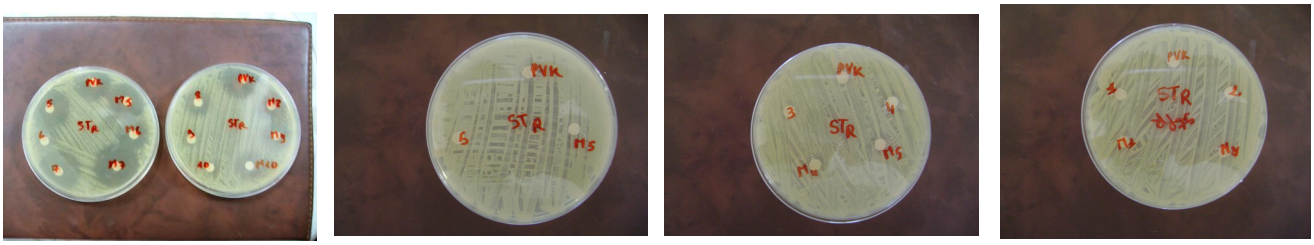
مزجنا بنسبة حجمية V/V لكل مركب بتركيز CMI المحصل عليه بطريقة التمديد في وسط صلب مع البنسيلين V بالتركيز CMI المعطى في الجدول (8.II) فكانت النتائج المتحصل كالآتي:

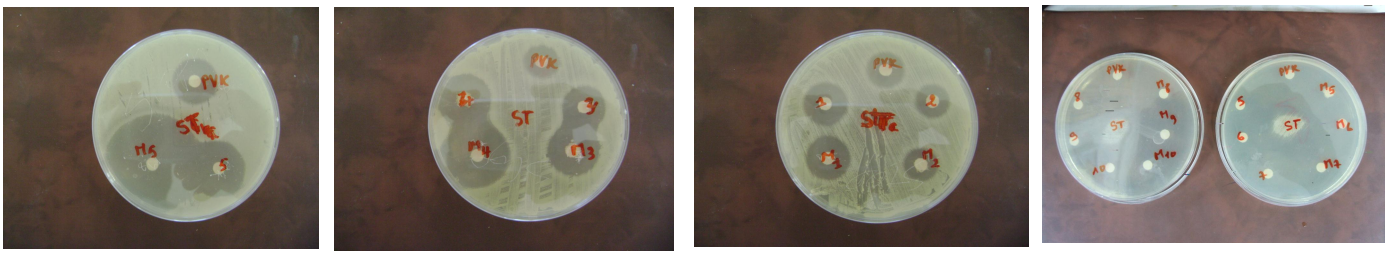
جدول(2.V):قطر منطقة التثبيط للمركبات المحضرة على البكتيريا عند مزجها مع البنسيلين V

المركب+البنسيلين V (V/V)	**قطر منطقة التثبيط (mm)**			
	E.col	S.aureus الحساسة	S.aureus المقاومة	**Streptococcus**
PV + 1	–	18	–	18
PV + 2	–	14.2	–	16
PV + 3	–	23.5	17	22
PV + 4	–	21	29	30
PV + 5	–	19	22	28
PV + 6	–	24	19	22
PV + 7	–	22.5	–	15
PV + 8	–	–	20	23
PV + 9	–	23	–	19
PV + 10	–	22	19	20
PVK	15	15	23	15

الشكل رقم07: تأثير المركبات على البكتيريا **Streptococcus**

الشكل رقم 08: تأثير المركبات على البكتيريا **E.col**





الشكل رقم 10: تأثير المركبات على البكتيريا S.aureus الحساسة

تفسير النتائج:

من خلال نتائج CMI يتبين لنا أن البكتيريا **E.col** أبدت مقاومة لجميع المركبات وذلك عند مزجها مع البنسيلين V.

البكتيريا S.aureus الحساسة تبدي حساسية للمركبات 3، 4، 6، 7، 9 و10 عند مزجها مع البنسيلين Vحيث يتراوح قطر منطقة التثبيط مابين 21 إلى 23.5، ومتوسطة الحساسية لمزيج المركبين 1 و5 بينما تبدي مقاومة لمزيج المركبين 2 و8.

البكتيريا S.aureus المقاومة أبدت حساسية لمزيج المركبات 4، 5، 8 حيث يتراوح قطر منطقة التثبيط مابين 20 إلى 29، ومتوسطة الحساسية لمزيج المركبات 3، 10، 6 بينما أبدت مقاومة لمزيج المركبات المتبقية، كذلك نلاحظ أن قطر منطقة التثبيط في المزيج أكبر منه في البنسيلين V لوحده.

البكتيريا Streptococcus أبدت حساسية لمزيج المركبات 3، 4، 5، 6، 8 و 10 حيث يتراوح قطر التثبيط مابين 20 إلى 30، ومتوسطة الحساسية لمزيج المركبات 1، 7، 2، 9.

الـخــلاصـــــة

لقد كان الهدف من هذا العمل هو المساهمة في تحضير بعض مشتقات الفوسفور العضوية الجديدة، ثم دراسة فعاليتها ضد بعض سلالات من البكتيريا الممرضة للإنسان محاولة منا اصطناع بعض المضادات الحيوية الجديدة هذا من جهة، ثم محاولة الزيادة من حساسية جزيئة البنسيلين V إتجاه هذه السلالات بإضافة المركبات المحضرة من جهة أخرى.

لم تبدي هذه المركبات المحضرة فعالية كبيرة جداً إتجاه سلالات البكتيريا المدروسة، هذا بالإضافة إلى أن عملية تحضير هذه المركبات يتطلب تحديد الشروط التجريبية المناسبة لإعطاء مردود جيد حيث بلغ في الأملاح 78% وفي الأكاسيد 60%.

كذلك يجب علينا البحث في كيفية إذابة هذه المركبات في الماء وذلك بالعمل على التعديل في بنية هذه المركبات.

بدون أن ننسى كذلك البحث حول سمية هذه المركبات، حيث تعتبر أغلب مركبات الفوسفور العضوية مركبات سامة.

بالنسبة للفعالية ضد البكتيريا فلقد أظهرت النتائج أن بعض المركبات المصنعة عند مزجها مع البنسيلين V أبدت فعالية مميزة اتجاه البكتيريا المدروسة ومن بين هذه المركبات المركب 5 و 6.

في الأخير لا يزال موضوع البحث مفتوحاً لأن هذه المركبات يمكن أن يكون لها تأثير في مجالات أخرى، فيمكن أن تستخدم كمبيدات حشرية أو مبيدات الأعشاب الضارة أو قد تستخدم كمثبطات لتآكل أو محفزات في مجال صناعة الأنسجة والبلاستيك.

كذلك يمكن انطلاقا من هذه المركبات تحضير مشتقات أخرى لمركبات الفوسفور العضوية (أسترات أو أحماض) والتي يمكن أن يكون لها تأثير في أحد المجالات السالفة الذكر.

المراجع

[1] H. R. Hayes and D. J. Peterson in G. M. Kosolapoff and L. Maier, eds., *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 3, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1972, (a) p. 416, (b) Chapter 6, (c) p. 355, (d) p. 350, (e) p. 389, (f) p. 391.

[2] H. R. Hartley, ed., *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Vol. 2, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, (a) R. S. Edmundson, Chapter 7, (b) A. K. Bhattacharya and N. K. Roy, Chapter 6, (c) T. S. Lobana, Chapter 8, (d) D. G. Gilheany, Chapter 1.

[3] G. M. Kosalopoff and L. Maier, eds., *Organic Phosphorus Compounds*, Vol. 4, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1972, (a) L. A. Hamilton and P. S. Landis, Chapter 11, (b) L. Maier, Chapter 7.

[4].... . R. F. Hudson, *Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry*, Academic Press, New York, 1965, (a) p. 213, (b) p. 218, (c) p. 346

[5] H. Arnold and F. Bourseaux, *Angew. Chem.* 70, 539 (1958).

[6] R. Engel, ed., *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992, Chapter 11.

[7] H. Tanaka, M. Fukui, K. Haraguchi, M. Masaki, and T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.* 30, 2567 (1989); D. H. R. Barton, S. D. Géro, B. Quiclet-Sire, and M. Samadi, *Tetrahedron Lett.* 30, 4969 (1989).

[8] F. Helgstand et al., *Science* 201, 819 (1978).

[9] F. H. Ebetino, paper presented at the International Conference on Phosphorus Chemistry, Cincinnati, Ohio, July 1217, 1998

[10] S. Chen, C.-H. Lin, C. T. Walsh, and J. K. Coward, *Bio-org. Med. Chem. Lett.* 7, 505 (1997).

[11] J. A. Sikorski and E. W. Logusch in R. Engel, ed., *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992, Chapter 15

[12] J. E. Franz, M. K. Mao, and J. A. Sikorski, *Glyphosate: A Unique, Global Herbicide*, American Chemical Society, Washington, DC, 1997.

[13] N. Desroy. *Synthèse de β-lactames polycycliques et du fragment C15-C30 des dolabélides, macrolides cytotoxiques d'origine marine, par catalyse organométallique.* Thése de doctorat Université Pierre et Marie Curie(30 novembre 2004) pp 18,19 et de 100 à 109.

[14] G.L. Patrick, *Chimie pharmaceutique* DE,BOECK,Paris(2003) PP:375-431.2eme édition.

[15] I. Sanou, K. L. Kam, A.D. Bationo, A. Traoré, F. Kouéta, L. Daod. Yé, S.A. Sawadogo, I.P. Guissou, CHU de Rouen Maitre Toile**: Brahima CISSE(1999).**

[16] J.P.Fuzéby. Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole National Vétérinaire de Toulouse. Sites et mode d'action des antibiotiques(2007).

[17] J. Zhang. *Synthesis of Phosphinic Acids and Aza-β and γ-lactams as Potential Inhibitors of D,D-Peptidases and β-lactamases*. Thése of doctor at University Catholique de Louvain(2003)P: 1,4,6,8,10,14,78.

[18] Pharmacologie Wikipedia article GNU Free Documentation License http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html.

[19] R. Solensky, HS. Earl, RS. Gruchalla. *Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses*. Arch Intern Med(2002);162(7),822(6).

[19] W.J. Spicer. *Pratique clinique, mycologie et parasitologie*(2001).

[20] A.R. Corvaglia. *Rôle des résidus d'antibiotiques dans les environnements hydrique sur la sélection et la diffusion de bactéries résistantes des genres Aeromonas, Acinetobacter et Legionella*(2006) P:19-26 Thése de doctorat l'Université de Genève.

[21] Ph. Pochart. *Les antibiotiques. Cours agent antimicrobiens* 29 Mai 2007 P:5,9,11,16,21,49,110.

[22] M.H. Andre,O. Lortholary,A. Bryskier. *Classification des antibiotiques:relation structure-activité*. Encycl. Méd Chir(Elsevier, paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine,5-0015, (1998), P: 6.

[23] M. Moulin, Pharmacologie, Masson éditeur, Paris (1990).

[24] G.R. Donowitz, GL. Mandell. *Beta-lactam antibiotics*. N Engl J Med (1988);318:419-26,490-500.

[25] Groupe rédacteur du texte: Antenne du Tarn. Contact: bel 81 gpc@actoulouse.fr. Administrateur Sc.Physiques. Contact:gpc.admin@actoulouse.fr.

[26] ZA. Karcioglu, et al. Pharmacokinetics of azithromycin in trachoma patients:serum and tear levels. Ophthalmology(Apr 1998);105(4):658-61.

[27] S.Robert-Dernmet. Antibiotique et antibiogramme. Décarie Vignot, Montréal (1995) P:322.

[28] Melton, Thomas-Review of Optometry, Clinical Guide to Ophthalmic Drugs (15 may 2001).

[29] C.Bisognano. Impact de la résistance antibiotique et des fluor quinolones sur l'adhérence à la fibronectine de Staphylococcus aureus: etude fonctionnelle et mécanismes moléculaires. Thèse de doctorat, Université de Genève(2000) P: 35,36.

[30] Biochimie. Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.(11 juillet 2007).

[31] S.P. Donahue, G. Schwatrz. Preseptal aid orbital cellulites in childhood. Ophthalmology (1998).

[32] P. Gutiérez, A. E. Bekkouri, E. R. Reinoso. Spectrofluorimetric study of the degradation of α-amino β-lactam antibiotics catalysed by metal ions in methanol. University of Granada, Spain (1998).

[33] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante recommendations. http://agmed.sante.gouv.fr.

[34] R.Rubin. Pharmacology Principles of Antimicrobial therapy. Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology HST.151: Principles of Pharmocology (2001).

[35] D.Beauchamp, M.G. Bergeron. Principes pharmacologiques du traitement de la pyélonéphrite: distribution, efficacité et toxicité rénale des antibiotiques médecine/sciences(1997);13:942-51.

[36] S.E. Schliameser.O. Cars, S.R. Norrby. Neurotoxicity of bectalactams antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. Antimicrobial Chemo her (1991);405:27.

[37] H.F. Chambers. *Antibiotiques du groupe beta-lactame*. In:Katzung B.G. Pharmacologie fondamentale et clinique.7éme édition,Piccin Nuova. Lib aria (2000),747-760.

[38] J. P. Lepoitterin. *Chimie des Beta-lactamines*. Laboratoire de Dermato Chimie, Université Louis Pasteur, (2002)P:62-69.

[39] N. H. Georgopapadakou. *Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to beta-lactams*. Antimicrob Agents Chemo her (1993);37:2045-53.

[40] C. GUY. *Pharmacologie des ß-lactamines. Centre Régional de Pharmacovigilance,* Hôpital de Bellevue, CHU de Saint Etienne (2002)P:56-61.

[41] D. Yala, A.S. Merad, D. Mohamedi, M.N. Ouar Korich. Classification et mode d'action des Antibiotiques. Médecine du Maghreb (2001)n°91.

[42] Pr. P. Tulkens,A. Spinewine: Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux UCL tulkens@facm.ucl.ac.be et anne. spinewine@facm.ucl.ac.be.

[44] J.P. Euzeby: Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale, à l'usage des étudiants de l'école Nationale Vétérinaire de Toulouse Courriel CV SBSV Pseudomonas.

[45] P. Munro, G. Flatau, E. Lemichez. Bacteria and the ubiquity pathway. (2007).

[46] D. Anthony, M.D. Harris, J.A. Johnson, P.J. Glenn, J.K. Johnson, P.Bali more. Haw important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum β-lactamase Escherichia-coli acquisition. (March 2007).

[47] J. N. Joffin, C. Schuster. Pseudomonas et apparentés ou bactéries gram négatif aérobies strictes (2003).

[48] Staphylococcus, Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre. (Juillet 2007).

[49] J. Seignalet. Alimentation et Spondylarthrite. Polyarthrite rhumatoïde et bactéries intestinales (2005).

[50] D. Yala, A.S. Merad, D. Mohamedi, M.N. Ouar Korich. *Resistance bactérienne aux Antibiotiques*. Médecine du Maghreb (2001)n°91.

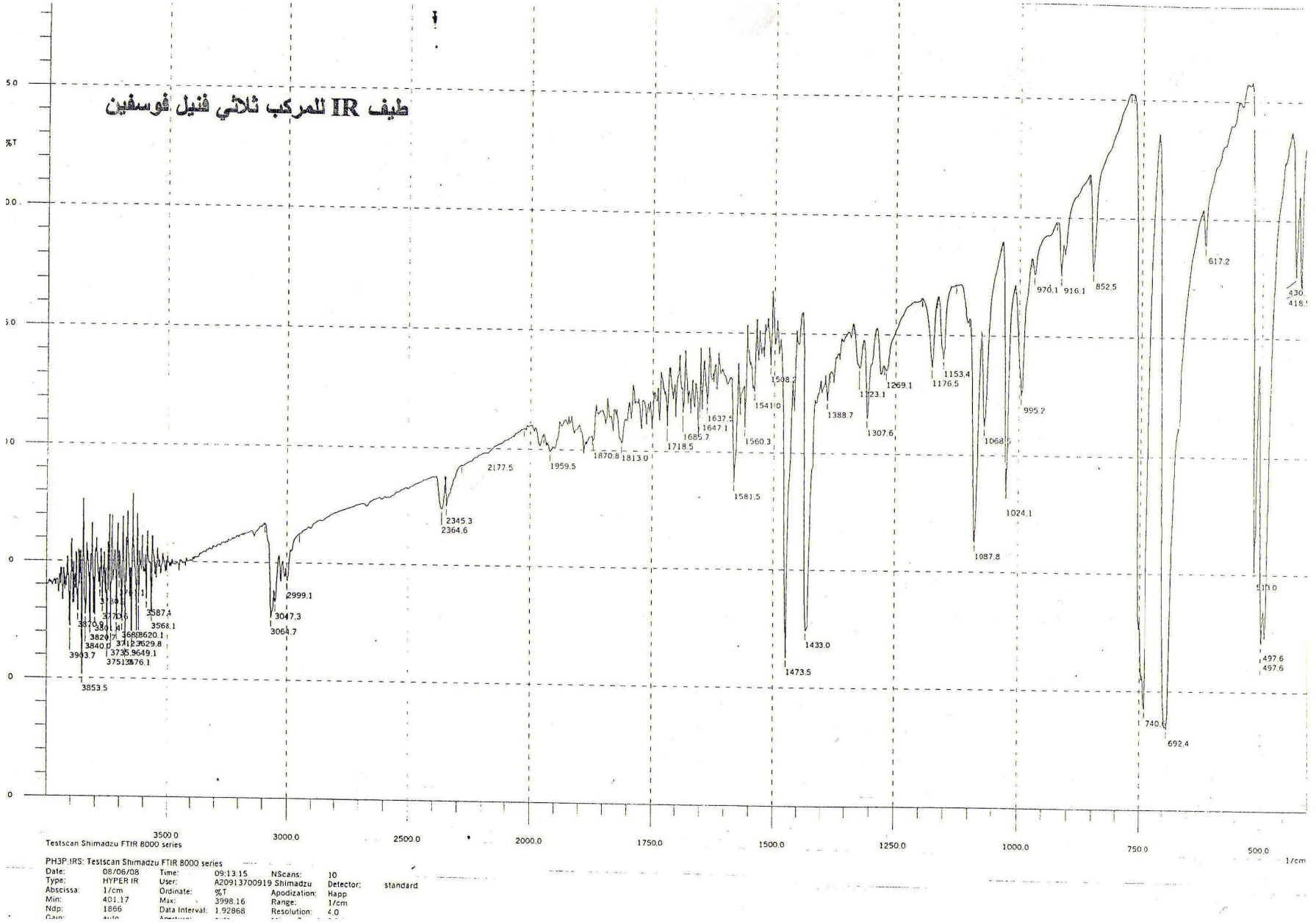
[51] D. Gennéa, H. H. Siegristb, *de l'antibiogramme à la prescription d'un antibiotique*. Forum Med Suisse (14 mai 2003) n°20.

[52] C. Coudert, F. Beau. *Resistance des principaux germes responsables d'infection*, isolés au laboratoire d'analyse de biologie médicale de l'institut Louis Malardé (2004).

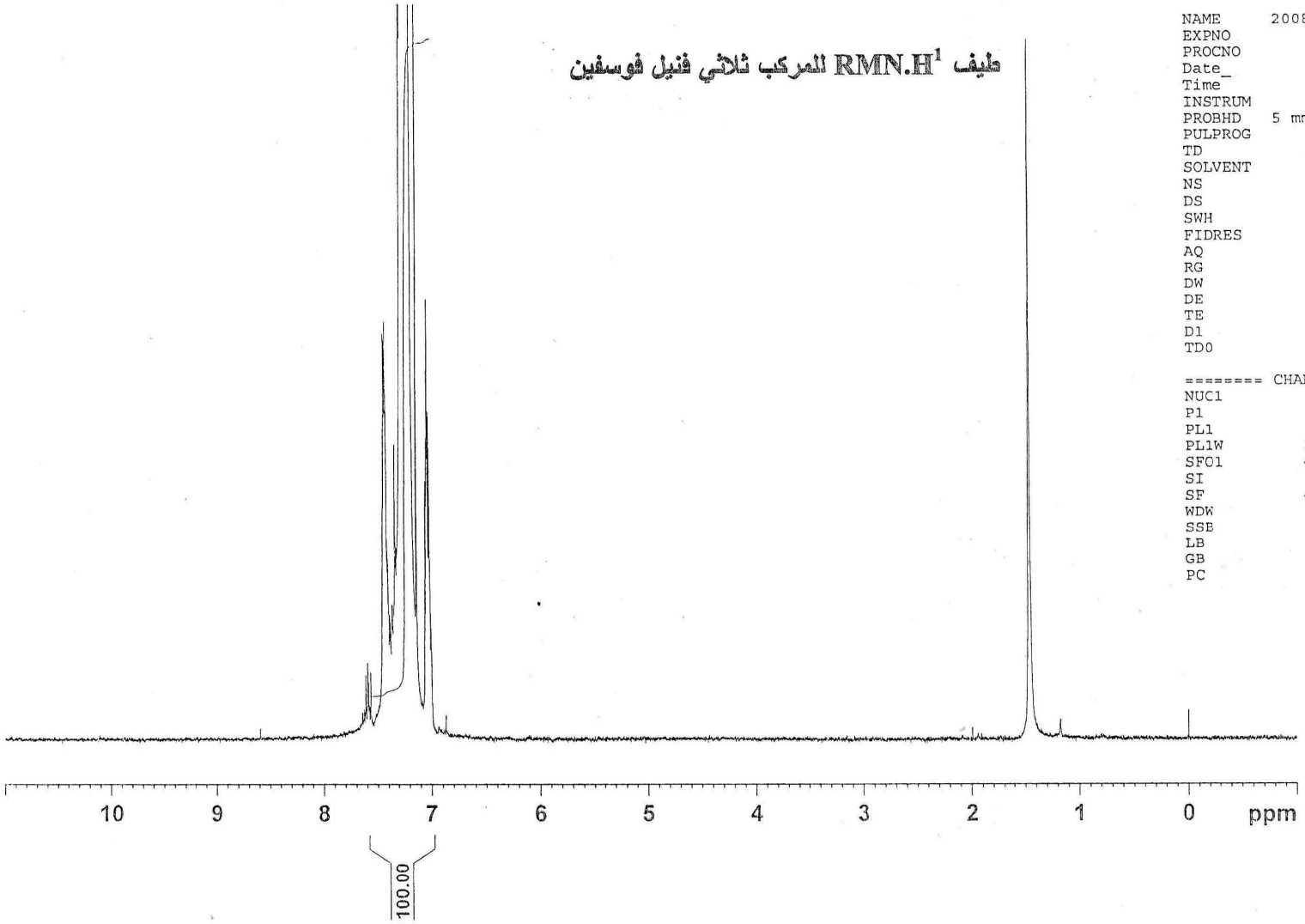
[53] V. Guerin-Faublée, C. Carrt. L'antibiogramme: principes ,méthodologie, intérêt et limites. Journées nationales GVT-INRA. (1999) P:5-12.

المراجع العربية

[43] مجلة العلوم. تحديات المقاومة البكتيرية. المجلد 15 العدد 10 أكتوبر / تشرين الأول (1999).


طيف IR للمركب ثلاثي فنيل فوسفين
%T
3500.0
3000.0
2500.0
2000.0
1750.0
1500.0
1250.0
1000.0
750.0
500.0
1/cm
3853.5
3064.7
3047.3
2999.1
2364.6
2345.3
2177.5
1959.5
1870.8
1813.0
1718.5
1685.7
1647.1
1637.5
1581.5
1560.3
1541.0
1508.2
1473.5
1433.0
1388.7
1307.6
1269.1
1223.1
1176.5
1153.4
1087.8
1068.5
1024.1
995.2
976.1
916.1
852.5
740.0
692.4
617.2
497.6
497.6
Testscan Shimadzu FTIR 8000 series
PH3P.IRS: Testscan Shimadzu FTIR 8000 series
Date: 08/06/08 Time: 09:13:15 NScans: 10
Type: HYPER IR User: A20913700919 Shimadzu Detector: standard
Abscissa: 1/cm Ordinate: %T Apodization: Happ
Min: 401.17 Max: 3998.16 Range: 1/cm
Ndp: 1866 Data Interval: 1.92868 Resolution: 4.0

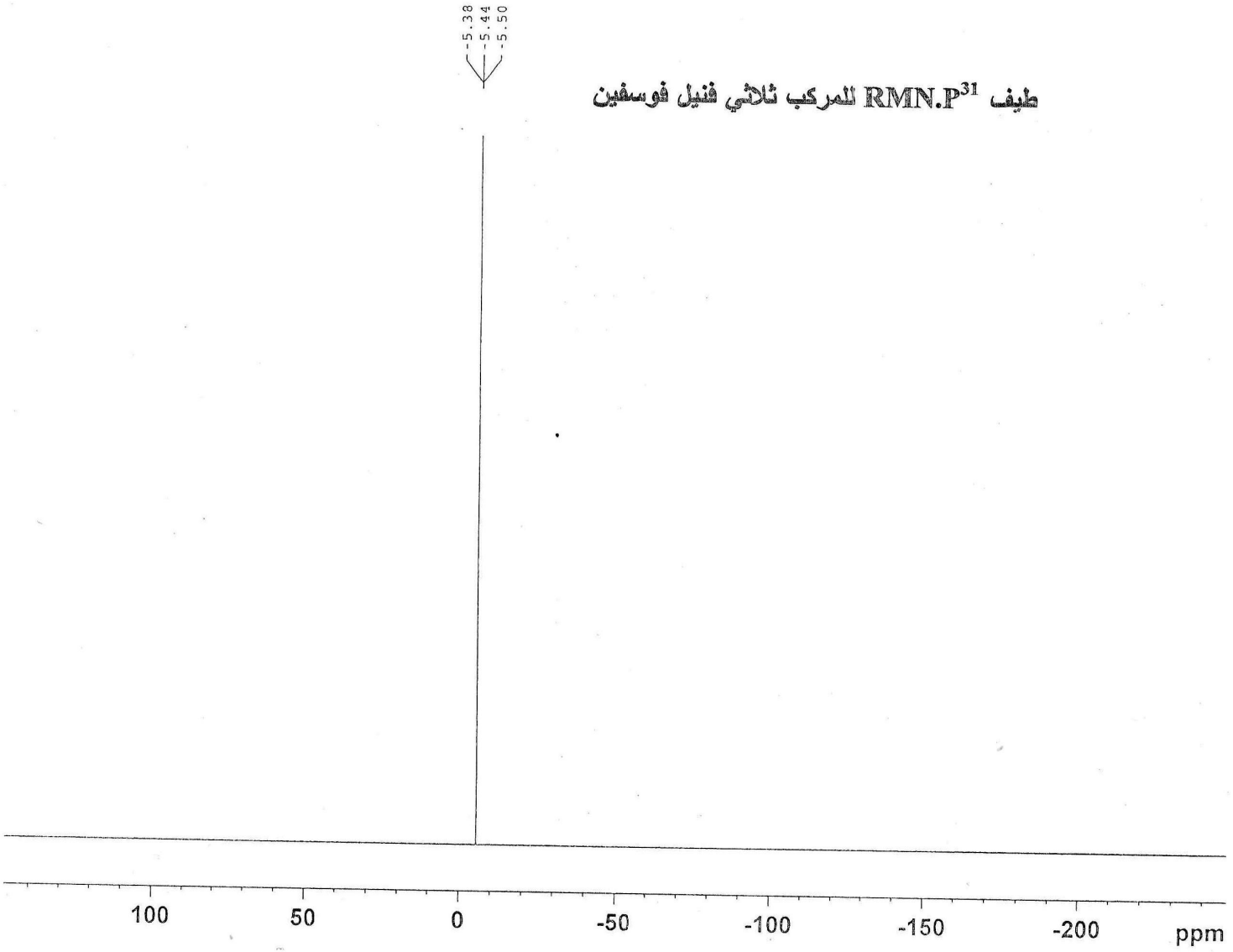
SE4
mPROTON CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 51



NAME	2008-10-15-AB-5
EXPNO	10
PROCNO	1
Date_	20081015
Time	11.46
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30b
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	0
SWH	8264.463
FIDRES	0.126106
AQ	3.9649780
RG	101
DW	60.500
DE	9.40
TE	294.6
D1	1.00000000
TD0	1
========	CHANNEL f1 ====
NUC1	1H
P1	10.00
PL1	-3.60
PL1W	17.83863831
SFO1	400.1324710
SI	32768
SF	400.1300599
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30
GB	0
PC	1.00

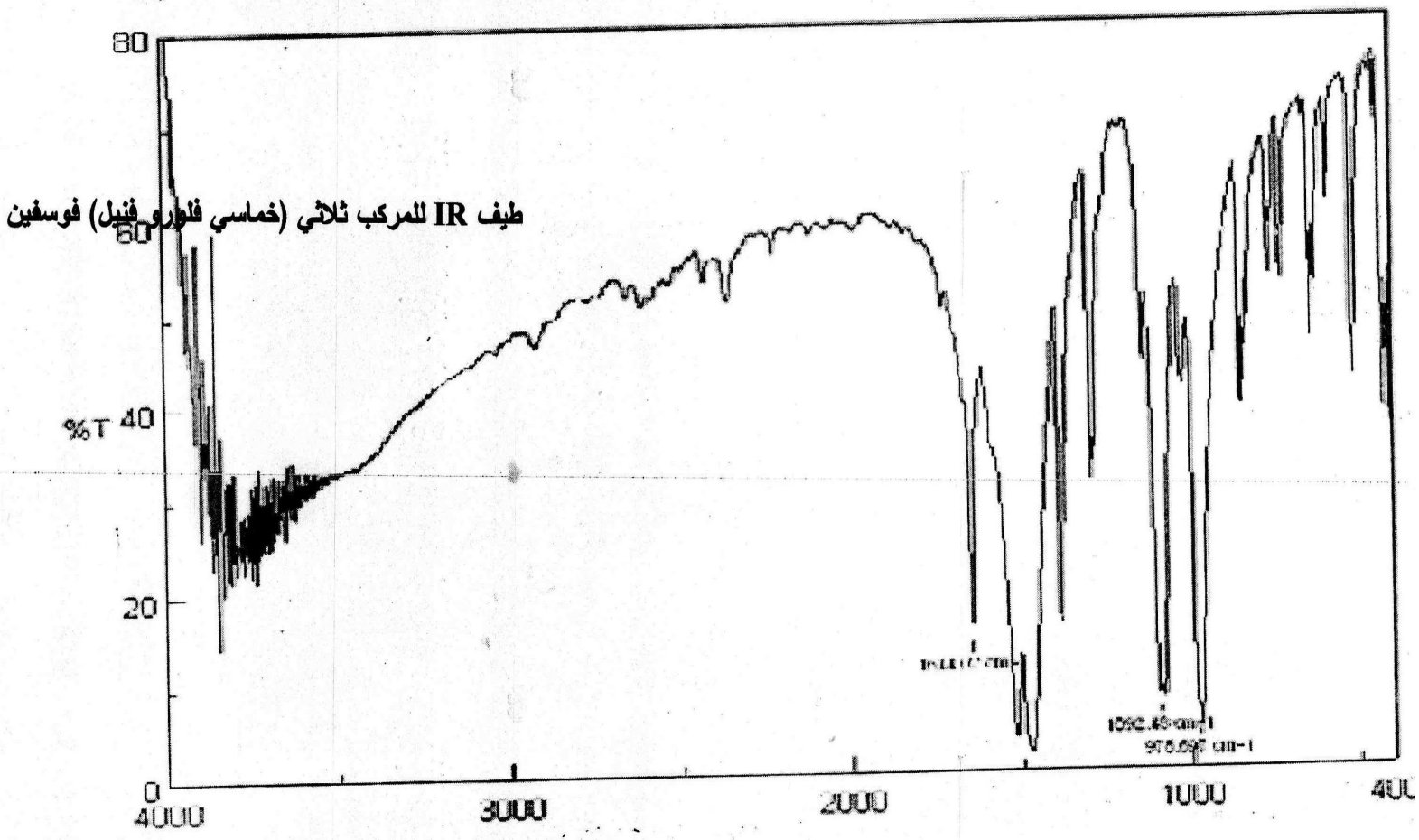
SE4
mP31CPD CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 51

طيف $RMN.P^{31}$ للمركب ثلاثي فنيل فوسفين



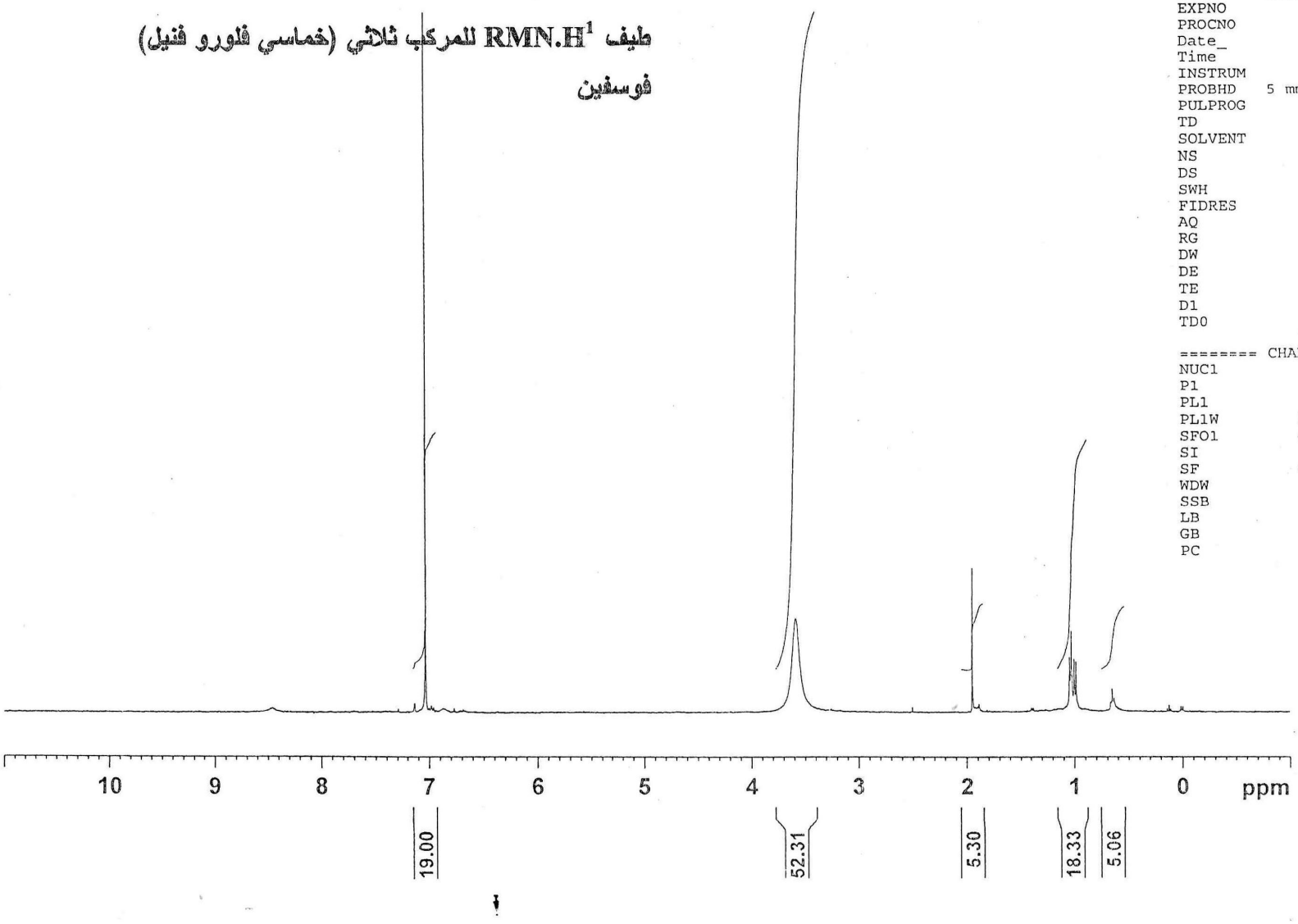
NAME	2008-10-15-AB-51
EXPNO	11
PROCNO	1
Date_	20081015
Time	11.48
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	4
SWH	64102.563 Hz
FIDRES	0.978127 Hz
AQ	0.5112308 se
RG	23100
DW	7.800 us
DE	6.50 us
TE	294.9 K
D1	2.00000000 se
D11	0.03000000 se
TD0	1
======== CHANNEL f1 ======	
NUC1	31P
P1	9.40 us
PL1	0.00 dB
PL1W	26.87718391 W
SFO1	161.9674942 MH
======== CHANNEL f2 ======	
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	90.00 us
PL2	-3.60 dB
PL12	15.31 dB
PL13	18.00 dB
PL2W	17.83863831 W
PL12W	0.22927761 W
PL13W	0.12341322 W
SFO2	400.1316005 MH
SI	32768
SF	161.9755930 MH
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40

طيف IR للمركب ثلاثي (خماسي فلورو فنيل) فوسفين



SL4
mPROTON CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 34

طيف $RMN.H^1$ للمركب ثلاثي (خماسي فلورو فنيل) فوسفين



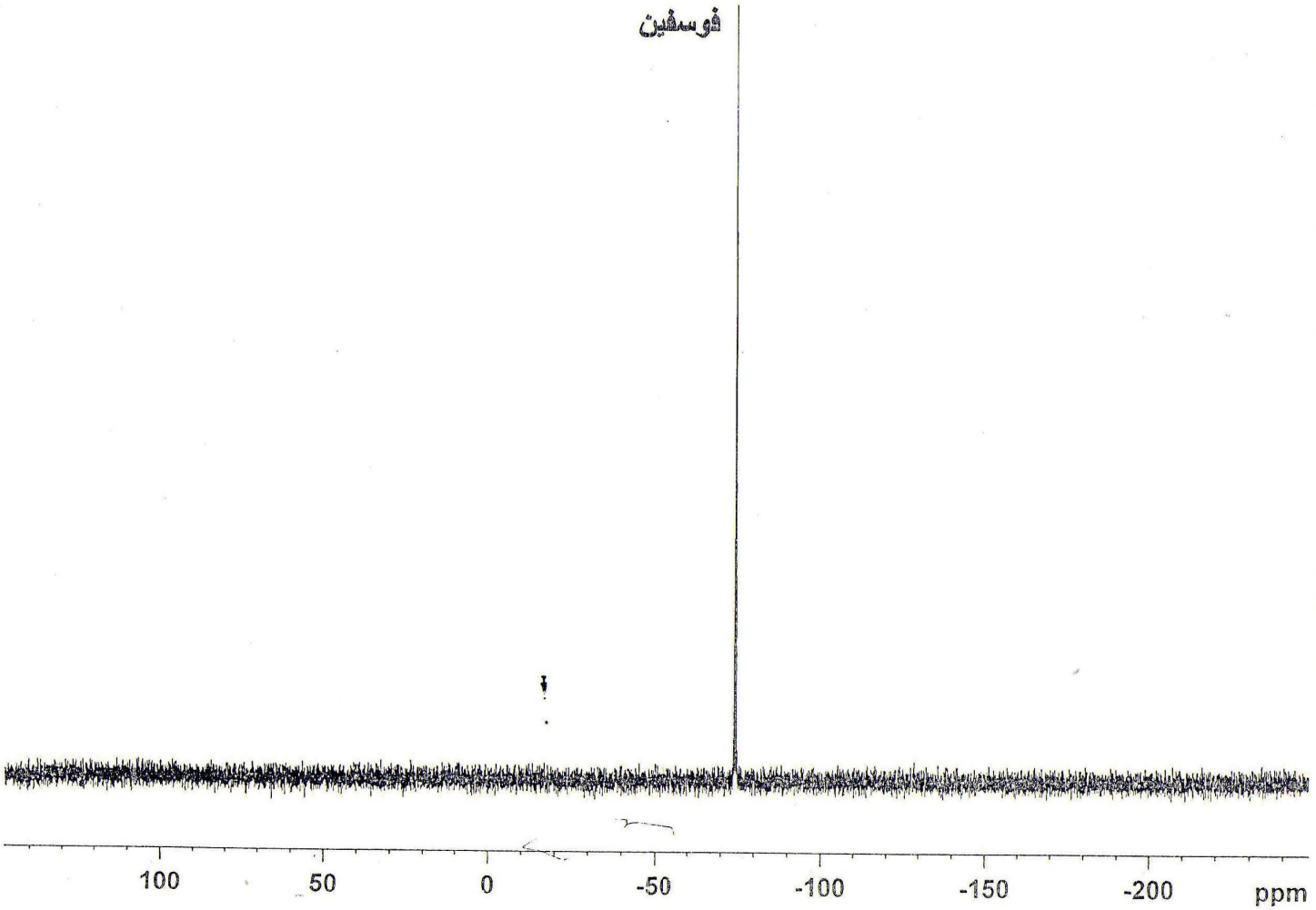
NAME	2008-10-22-AB-34
EXPNO	10
PROCNO	1
Date_	20081022
Time	14.38
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30b
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	0
SWH	8264.463 Hz
FIDRES	0.126106 Hz
AQ	3.9649780 se
RG	575
DW	60.500 us
DE	9.40 us
TE	294.0 K
D1	1.00000000 se
TD0	1
======== CHANNEL f1 ======	
NUC1	1H
P1	10.00 us
PL1	-3.60 dB
PL1W	17.83863831 W
SFO1	400.1324710 MH
SI	32768
SF	400.1300996 MH
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

SL4

mP31CPD CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 34

-73.68
-73.90
-74.11
-74.33
-74.55
-74.77
-74.99

طيف $RMN.P^{31}$ للمركب ثلاثي (خماسي فلورو فنيل) فوسفين

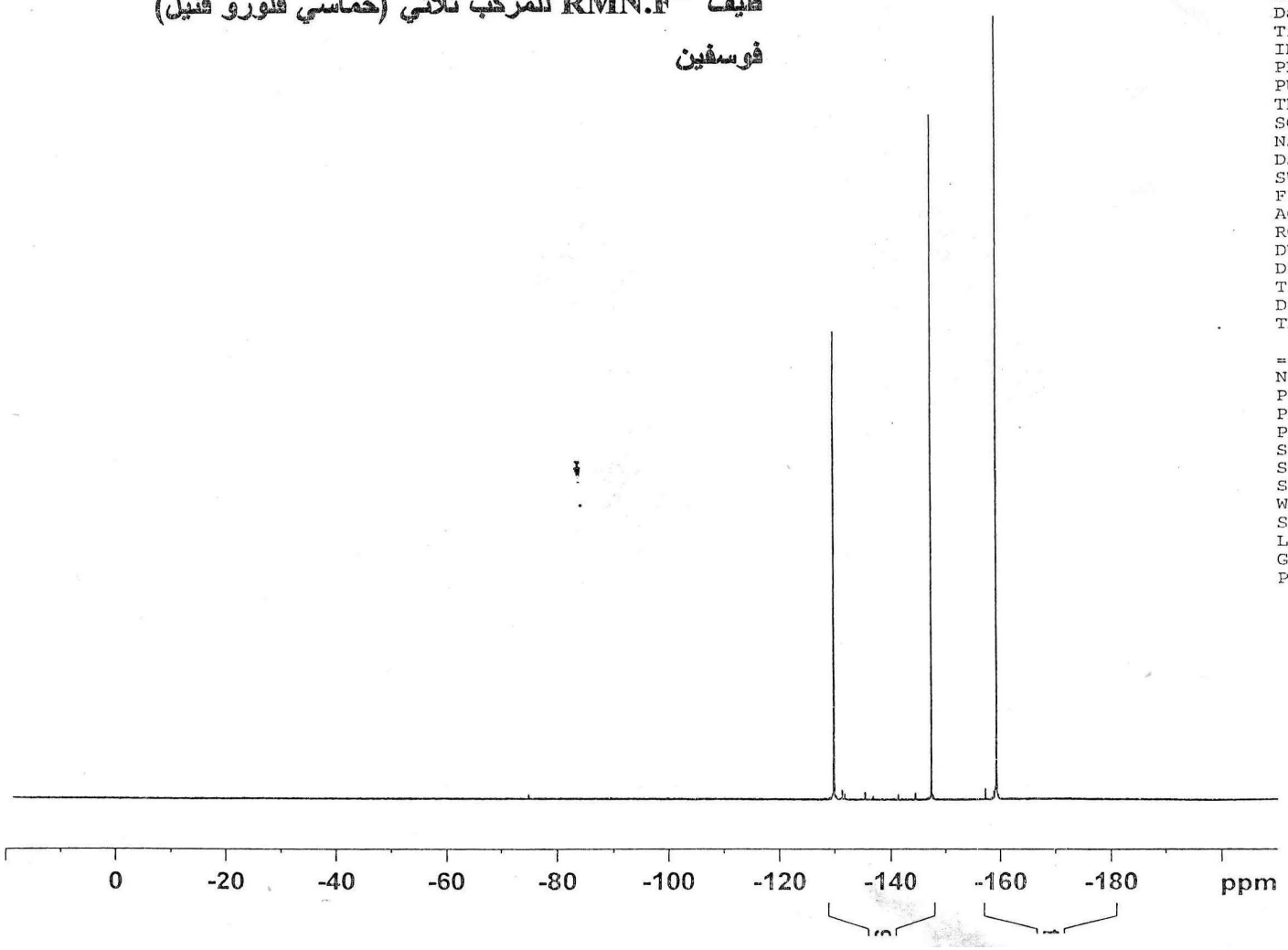


BRUKER 400 MHz

NAME	2008-10-22-AB-34
EXPNO	12
PROCNO	1
Date_	20081022
Time	14.42
INSTRUM	AV400
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	4
SWH	64102.563 Hz
FIDRES	0.978127 Hz
AQ	0.5112308 sec
RG	23100
DW	7.800 use
DE	6.50 use
TE	294.3 K
D1	2.00000000 sec
D11	0.03000000 sec
TD0	1
========	CHANNEL f1 =======
NUC1	31P
P1	9.40 use
PL1	0.00 dB
PL1W	26.87718391 W
SFO1	161.9674942 MHz
========	CHANNEL f2 =======
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	90.00 use
PL2	-3.60 dB
PL12	15.31 dB
PL13	18.00 dB
PL2W	17.83863831 W
PL12W	0.22927761 W
PL13W	0.12341322 W
SFO2	400.1316005 MHz
SI	32768
SF	161.9755930 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40

SL4
mF19 CDCl3 {C:\bruk400data\2008\Oct} AB 34

طيف RMN.F[19] للمركب ثلاثي (خماسي فلورو فنيل) فوسفين



BRUKER 400 MHz

NAME	2008-10-22-AB-34	
EXPNO	11	
PROCNO	1	
Date_	20081022	
Time	14.40	
INSTRUM	AV400	
PROBHD	5 mm PABBO BB-	
PULPROG	zg	
TD	131072	
SOLVENT	CDCl3	
NS	16	
DS	4	
SWH	89285.711	Hz
FIDRES	0.681196	Hz
AQ	0.7340532	sec
RG	4100	
DW	5.600	usec
DE	11.01	usec
TE	294.0	K
D1	1.00000000	sec
TD0	1	

======== CHANNEL f1 ========

NUC1	19F	
P1	10.70	usec
PL1	-5.00	dB
PL1W	27.00716019	W
SFO1	376.4607164	MHz
SI	262144	
SF	376.4983660	MHz
WDW	EM	
SSB	0	
LB	0.30	Hz
GB	0	
PC	2.00	

طيف IR للمركب ثنائي (خماسي فلورو فنيل) اقفيل

فوسفين