



جامعة قاصدي مرباح
كلية العلوم والعلوم الهندسية
قسم هندسة الطرائق

مذكرة مقدمة

لنيل شهادة الماجستير

فرع : كيمياء

تخصص : تحضير عضوي وفيتوكيمياء

من إعداد الطالب : تامة نورالدين

العنوان

تحضير ودراسة التفاعلية الكيميائية لمشتقات
الألكيليدين بيتونوليد وفعاليتها البيولوجية

نوقشت يوم : 2007-07-03

أمام اللجنة المناقشة مكونة من السادة :

- | | | |
|-------------------------|------------------------------------|--------|
| الدكتور وهراني محمد رضا | أستاذ محاضر (جامعة ورقلة) | رئيسا |
| الدكتور لعجال سقنى | أستاذ محاضر (جامعة ورقلة) | ممتحنا |
| الدكتور سنوسي محمد مراد | أستاذ محاضر (م.ج. أم البواقي) | ممتحنا |
| الدكتور صخري لخضر | أستاذ التعليم العالي (جامعة ورقلة) | مؤطرا |
| الدكتور غراف نور الدين | أستاذ مساعد م.د. (جامعة ورقلة) | مدعوا |

تشكرات

عملا بقول النبي (ص) (لا يشكر الله من لا يشكر الناس)
فإنني أتقدم بالشكر الجزيل لكل من ساعدني في إنجاز هذا
العمل وأخص بالذكر :
الأستاذ المشرف صخري لخضر
وأعضاء اللجنة المناقشة
الأستاذ الوهراني محمد رضا رئيس اللجنة
الأستاذين الممتحنين لجمال سقني و
سنوسي محمد مراد
والشكر موصول للأستاذ الفاضل غرافة نورالدين
على مساعدته لنا وصبره معنا
وإلى كل من ساهم من قريب أو بعيد في إنجاز هذا المشروع

الإهداء

أهدي ثمرة عملي

إلى والدي الكريمين أسأل الله أن

يوفقني لبرهما

إلى جميع إخوتي الأعزاء

إلى جميع الأقارب

إلى جميع الأصدقاء والزملاء

1	مقدمة عامة
		الفصل الأول : عوميات حول البيتونوليدات
4	1-1- تمهيد
5	2-2- تعريف
5	3-3- تسمية البيتونوليد
6	4-4- طرق تحضير ألكيلدين بيتونوليد
6	1-4-1- تمهيد
6	2-4-2- التحضير عن طريق الكدلة للحلقة المتغايرة
6	1-2-4-1- التحضير بإستعمال 2-أكسو- فوران (2-oxo-furane)
7	1-2-4-2- التحضير بإستعمال اللاكتونات
7	1-2-4-3- التحضير بإستعمال انهيدريد اللامائي
		1-4-3- لكتنة مشتقات الحمض الألكيلي أو الأريل (2-én-3-ynoïques) بتحفيز
8	مشتقات أملاح الفضة أو الزئبق
8	1-5- الفاعلية البيولوجية
		الفصل الثاني : المركبات العضوية المعدنية
12	1-1- المركبات العضوية المعدنية وأهميتها
14	2-2- أمثلة المركبات العضوية المعدنية
14	1-2-1- مركبات الزنك العضوية
15	2-2-2- مركبات المغنسيوم العضوية
16	3-2-2- مركبات الألمنيوم العضوية
17	4-2-2- مركبات السليكون العضوية
17	5-2-2- مركبات الفسفور العضوية
19	6-2-2- مركبات الأرسين (الزرنخ) العضوية
20	7-2-2- مركبات النحاس العضوية
20	1-7-2-1- تمهيد
20	2-7-2-2- سرد تاريخي لمركبات النحاس العضوية

25 3-7-2-II أنواع متفاعلات النحاس العضوية

23 1-3-7-2-II متفاعلات النحاس العضوية الأحادية

23 2-3-7-2-II متفاعلات النحاس العضوية المتجانسة

23 3-3-7-2-II متفاعلات النحاس العضوية الغير متجانسة

الفصل الثالث : الإضافة الكيميائية

25 1-III تعريف الإضافة المترافقة

25 2-III آلية الإضافة المترافقة

26 3-III أنواع الإضافة المترافقة

26 1-3-III الإضافة المترافقة 1,2

26 2-3-III الإضافة المترافقة 1,4

28 3-3-III الإضافة 1,6

الفصل الرابع : عموميات حول البكتيريا

30 1-IV تمهيد

30 2-IV سرد تاريخي حول دراسة البكتيريا

31 3-IV تعريف البكتيريا

31 4-IV خصائص البكتيريا

32 5-IV تصنيف البكتيريا

32 1-5-IV من حيث توزيع أسواطها

32 2-5-IV من حيث الشكل

32 3-5-IV من حيث الوسط التي تعيش فيه

33 4-5-IV من حيث التغذية

33 5-5-IV من حيث طريقة التلوين (غرام)

33 6-5-IV من حيث الأثر على الإنسان

34 1-6-5-IV إشيريشيا كولي Escherichia coli

35 2-6-5-IV ستافيلوكوكيز أروز Staphylococcus aureus

36 3-6-5-IV انتروبيكتيريا هافنيا Enterobacter hafniae

36 4-6-5-IV كلبسولابنوموني Klebsiella pneumoniae

37 5-6-5-IV بروتيسوس ميرابيليس Proteus mirabilis

38	6-IV- المضادات الحيوية
38	1-6-IV- تعريف المضادات الحيوية
38	2-6-IV- من الناحية التاريخية
39	3-6-IV- أنواع المضادات الحيوية
39	1-3-6-IV- مضادات حيوية كابحة لنشاط الخلية البكتيرية
39	2-3-6-IV- مضادات حيوية قاتلة للخلية البكتيرية
39	4-6-IV- تأثير المضادات الحيوية
39	1-4-6-IV- العمل على جدار الخارجي للبكتيريا
40	2-4-6-IV- العمل على الغشاء الداخلي للبكتيريا
40	3-4-6-IV- العمل على تثبيط نمو ADN
40	5-6-IV- طريقة تحديد درجة حساسية المضادات الحيوية
40	1-5-6-IV- تمهيد
40	2-5-6-IV- خواص الجذمة البكتيرية (la souche bactérienne)
41	6-6-IV- كيفية المعالجة بالمضاد الحيوي
41	1-6-6-IV- المبدأ
41	2-6-6-IV- طريقة الانتشار (الأكثر استعمالاً)
42	3-6-6-IV- قراءة النتائج

الفصل الخامس : تحضير البيتينوليدات

45	1-V- تحضير اللاكتونات
48	2-V- الإضافة النحاسية العضوية
50	3-V- الوسائل والطرق
51	4-V- الطرق التجريبية
51	1-4-V- تحضير 3-مثيل-5-أكسو-2-بيرازولين
52	2-4-V- تحضير 4,4-ثنائي برومو-3-مثيل-5-أكسو-2-بيرازولين
52	3-4-V- تحضير حمض بيت-2-يونيك (حمض تيتروليك)
53	4-4-V- تحضير حامض 3-أيود بيت-2-إنويك
53	5-4-V- تحضير اللاكتونات
58	6-4-V- الإضافة النحاسية العضوية 1,6

الفصل السادس : دراسة الفعالية

65	1-VI- تمهيد
65	2-VI- طريقة العمل
65	1-2-VI- البحث عن المذيب المناسب
66	2-2-VI- تحضير المحاليل
67	3-2-VI- تحضير الوسط الزراعي
68	4-2-VI- تحضير الأقراص
68	5-2-VI- تحضير المعلق الميكروبي
68	3-VI- حقن المضاد الحيوي
68	4-VI- النتائج والمناقشة
69	1-4-VI- دراسة تأثير المركبات على بكتيريا Escherichia coli
74	2-4-VI- دراسة تأثير المركبات على بكتيريا Proteus mirabilis
79	3-4-VI- دراسة تأثير المركبات على بكتيريا Enterobacter hafniae
84	5-VI- النتيجة العامة
88	خاتمة
90	الملاحق
104	المراجع

قائمة الأشكال

- الشكل رقم 01 : الخلية البكتيرية وبنيتها .
- الشكل رقم 02 : إشريشيا كولي ملاحظة بالميكروسكوب الإلكتروني .
- الشكل رقم 03 : Staphylococcus aureus ملاحظة بالميكروسكوب الإلكتروني .
- الشكل رقم 04 : بعض الأعراض التي تخلفها بكتيريا Staphylococcus aureus .
- الشكل رقم 05 : Klebsiella pneumoniae ملاحظة بالميكروسكوب الإلكتروني .
- الشكل رقم 06 : Proteus mirabilis ملاحظة بالميكروسكوب الإلكتروني .
- الشكل رقم 07 : فعالية البنيسلين ضد بكتيريا Staphylocoque .
- الشكل رقم 08 : قطر منطقة التثبيط للبكتيريا .
- الشكل رقم 09 : أنواع القراءات الممكنة .
- الشكل رقم 10 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [5].
- الشكل رقم 11 : بين طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [6].
- الشكل رقم 12 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [7].
- الشكل رقم 13 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [8].
- الشكل رقم 14 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [9].
- الشكل رقم 15 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [10].
- الشكل رقم 16 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [11].
- الشكل رقم 17 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [12].
- الشكل رقم 18 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [13].
- الشكل رقم 19 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [14].
- الشكل رقم 20 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [15].
- الشكل رقم 21 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [16].
- الشكل رقم 22 : تأثير مشتقات البيتونوليد على البكتيريا المستعملة من نوع
. Escherichia coli
- الشكل رقم 23 : تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,073 . 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
الإشريشيا كولي.

الشكل رقم 24: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 2
الإشريشيا كولي .

الشكل رقم 25: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,015. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
الإشريشيا كولي .

الشكل رقم 26 : تأثير مشتقات البيتونوليد على البكتيريا المستعملة من نوع
. *Proteus mirabilis*

الشكل رقم 27 : تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,073. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
Proteus mirabilis

الشكل رقم 28: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,042. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
. *Proteus mirabilis*

الشكل رقم 29: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,015. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
. *Proteus mirabilis*

الشكل رقم 30: تأثير مشتقات البيتونوليد على البكتيريا المستعملة من نوع ؛
. *Enterobacter hafniae*

الشكل رقم 31: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,073. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
. *Enterobacter hafniae*

الشكل رقم 32: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,042. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
. *Enterobacter hafniae*

الشكل رقم 33: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,015. 10^{-3} مول/لتر على بكتيريا
. *Enterobacter hafniae*

قائمة الجداول

- الجدول رقم 01 : نتائج تحضير اللاكتونات .
- الجدول رقم 02 : نتائج الإضافة النحاسية العضوية للاكتونات .
- الجدول رقم 03 : تغير قطر الكبت لبكتيريا *Escherichia coli* بتغير التركيز .
- الجدول رقم 04 : تغير قطر الكبت لبكتيريا *Proteus mirabilis* بتغير التركيز .
- الجدول رقم 05 : تغير قطر الكبت لبكتيريا *Enterobacter hafniae* بتغير التركيز.
- الجدول رقم 06 : مقارنة الفعالية البيولوجية للمركبات على أنواع البكتيريا .
- الجدول رقم 07 : ترتيب المركبات من حيث تزايد التأثير أو الفعالية البيولوجية إتجاه الأنواع البكتيرية المختارة .

قائمة المخططات

- المخطط رقم I-1 : تحضير ألكليدين بيتونوليد بإستعمال 2-أكسو- فوران.
- المخطط رقم I-2 : تحضير ألكليدين بيتونوليد بإستعمال اللاكتون .
- المخطط رقم I-3 : تحضير ألكليدين بيتونوليد بإستعمال انهيدريد اللامائي .
- المخطط رقم I-4 : تحضير γ - ألكليدين بيتونوليد بلكتنة مشتقات الحمض الألكيلي أو الأريل
وبتحفيز مشتقات أملاح الفضة.
- المخطط رقم II-1 : تكوين يوديد إثيل - الزنك البلوري .
- المخطط رقم II-2 : تكوين ثنائي إثيل - الزنك .
- المخطط رقم II-3 : تكوين هيدروكسيد الزنك.
- المخطط رقم II-4 : تكوين مركب يوديد بروبيل- مغنسيوم .
- المخطط رقم II-5 : تكوين مركبات المغنسيوم العضوية .
- المخطط رقم II-6 : تكوين مركبات الألمنيوم العضوية .
- المخطط رقم II-7 : تكوين ثلاثي الألكيل الألمنيوم .
- المخطط رقم II-8 : تكوين مركبات السليكون العضوية .
- المخطط رقم II-9 : تكوين الفوسفينات.
- المخطط رقم II-10 : تكوين أملاح قواعد الفوسفونيوم الرباعية.
- المخطط رقم II-11 : إصطناع المواد الطبيعية بإستعمال تفاعلات النحاس العضوية .
- المخطط رقم II-12 : تفاعلات النحاس العضوية .
- المخطط رقم II-13 : وساطة مركبات العضو معدنية في تفاعلات الإضافة المترافقة المحفزة
بالنحاس .
- المخطط رقم III-1 : الإضافة الكيميائية بإستعمال التفاعلات العضوية المعدنية .
- المخطط رقم III-2 : آلية الإضافة المترافقة .
- المخطط رقم III-3 : تشكيل الكربونيل بالإضافة المترافقة 1,2.
- المخطط رقم III-4 : من أشكال الإضافة المترافقة 1,4.
- المخطط رقم III-5 : إضافة النحاس العضوي إلى المركبات عن طريق الإضافة
المترافقة 1,4.
- المخطط رقم III-6 : الإضافة المترافقة 1,6.
- المخطط رقم IV : فئات الفعالية حسب تراكيز المضاد الحيوي .

المخطط رقم V-1: تحضير 3-مثيل-5-أكسو-2-بيرازو

المخطط رقم V-2: تحضير 4,4-ثنائي برومو-3-مثيل-5-أكسو-2-بيرازين .

المخطط رقم V-3: تحضير حامض التيتروليك .

المخطط رقم V-4: تحضير حامض 3-أيود بيت-2-ينويك (3-iodobut-2-enoic acid)

المخطط رقم V-5: معادلة التفاعل العامة .

المخطط رقم V-6 : إضافة النحاس للاكتونات .

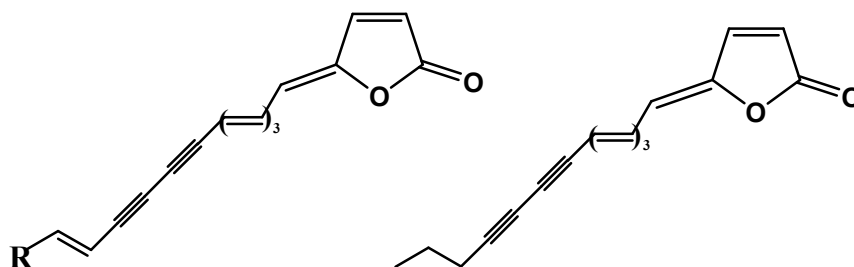
مقدمة عامة :

- لقد تم في الآونة الأخيرة التركيز على إصطناع جزيئات تتصلص مجموعة البيبتويد [1] .
- من بين هذه الجزيئات توجد البيتونويدات الألكيليدية ، وهو يمثل الهيكل الأساسي لمجموعة كبيرة من المركبات الطبيعية و الإصطناعية ، التي تُظهر مجالا واسعا من الفاعلية البيولوجية، ومن بعض الأمثلة البسيطة لهذه المواد الطبيعية [2] : freelingyne –rubrolides - tetrenolin-furanosesquiterpenoid- Protoanemonin .
- *إن تكوين مجموعة γ -ألكيليدين قد تم عبر أربع طرق وهي [2] :
- 1- تزاوج المحفز حامض لويس للألدهيدات مع أكسو فيران (oxofurans) .
 - 2- ألسنة الاكتونات .
 - 3- ألفنه أنهيدريد مالييك ، وقد وصفت هذه الطريقة على أنها طريقة فعالة ، لكنها تتضمن نقطة ضعف، تتعلق بعدم إنتقائية تكوين الرابطة الثنائية خارج الحلقة .
 - 4- الطريقة الرابعة تسمح بمراقبة الرابطة الثنائية خارج الحلقة ، وذلك من خلال استعمال اللكتة المحفزة بـ (Ag,Pd) .
- لكن بالرغم من الانتقائية Z للرابطة الثنائية خارج الحلقة سهلة المراقبة ، فإن الوصول إلى (E)-stereoisomer يبقى من التحديات التي تواجه الكيميائيين [3].

I-1- تمهيد :

تمثل البيتونوليدات عددا كبيرا من المركبات الطبيعية كما ان سببها لها اهمية بيولوجية كبيرة مثل الكارديونولات الستيرويدية .

في العشرينات الأخيرة تم فصل الكثير من γ -ألكيلدين بيتونوليد بنوعيه (*E*) أو (*Z*) إنطلاقا من المصادر الطبيعية ، و الكثير من هذه المركبات تظهر مجالات واسعة من الفاعلية البيولوجية ، مثل تثبيط تكوين الكولسترول من طرف الاكزيريلين (**1a**) (xéruline) وحمض الأكزيريلينيك (**1b**) (acide xérulinique) ، وثنائي هيدروأكسيريلين (**2**) (dihydroxérulidine) [4].

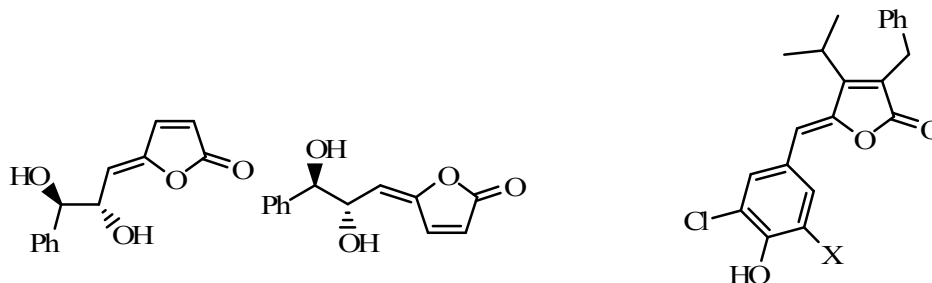


(1a) Xéruline: R=Me

(2) dihydroxeruline

(1b) Acide Xérulinique: R=COOH

وأثبت البحث العلمي الحديث أيضا وجود مركبات تملك القدرة على تدمير بعض الخلايا السرطانية مثل : مركبات goniobuténoïde (**3**) A، B [5] ، والمركب nostoclide (**4**) [6] - [7] .

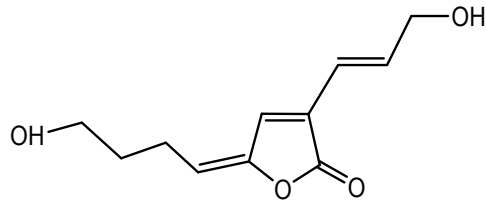


Goniobuténoïde(**3**) A ، B

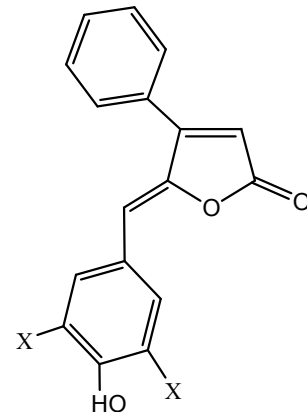
Nostoclide (**4**) I: [X=Cl]

II: [X=H]

وهناك مركبات مضادة للبكتيريا مثل : rubrolide (**5**) [7] و tétrénolines (**6**) [8] .



(5) rubrolides

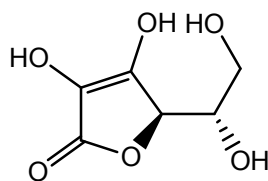


(6) tétrénoline

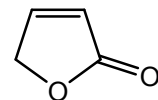
2-I- تعريف :

هي من فئة اللاكتونات ذات حلقة خماسية وبنيتها حلقية متغايرة (heterocyclic) تتكون من اربع ذرات كربون و ذرتي أكسجين ، إحداهما من ذرات الحلقة والأخرى خارج الحلقة وتعتبر من المشتقات المؤكسدة للفوران **furan** ومن أبسط أشكالها 2- فورانون (2- butenolide – بيتونوليد) .

البيتونوليد هو مركب هام جدا في الكيمياء الحيوية وهو العنصر الأساس لحمض ascorbic (فيتامين C) .



acid ascorbic



2- فورانون (2-furanone)

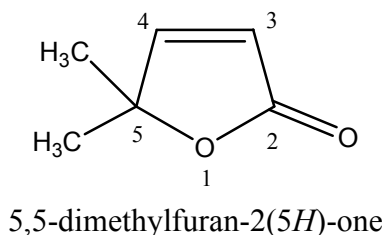
3-I- تسمية البيتونوليد :

أصل كلمة بيتونوليد هو بيتونو- (buteno) أو كروتونو- (crotono) لاكتون lactones . استخدم لأول مرة عام 1898 من طرف العالم كلوب (Klobb) [9] ، وقبل ذلك كان يدعى كروتونولاكتون.

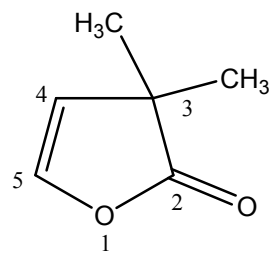
إلا أنه في سنة 1970 تم اعتماد التسمية فورانون furanone على شكل مركب .

فيسمى البيتونوليد (1) 3,3-dimethylfuran-2(3H)-one ويسمى البيتونوليد (2)

. 5,5-dimethylfuran-2(5H)-one



(2)



(1)

4-I- طرق تحضير ألكيليدين بيتونوليد :

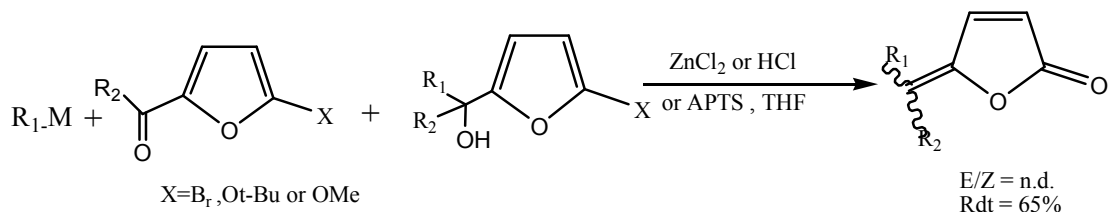
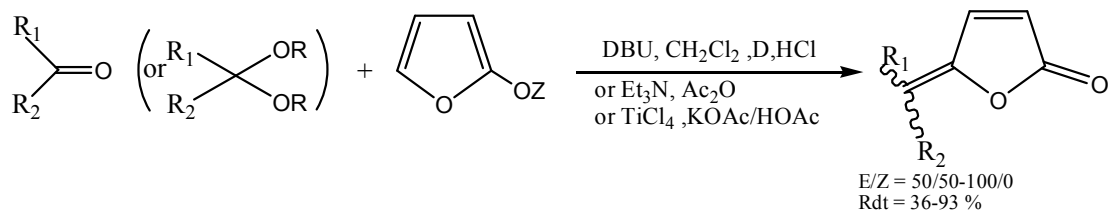
4-I-1- تمهيد :

في الكثير من طرق تحضير γ -ألكيليدين بيتونوليد تم إصطناع الشكل Z الذي يبدو أكثر إستقرارا ، إضافة إلى أن المراحل المكونة لمجموعة γ -ألكيليدين تعد دائما هي الأخيرة في سلسلة الإصطناع .

4-I-2- التحضير عن طريق الكلدلة للحلقة المتغايرة :

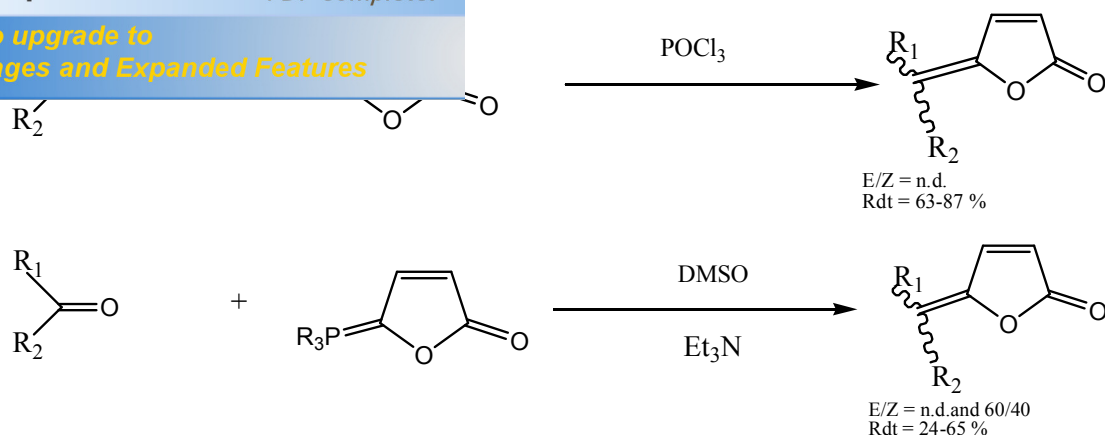
في هذه الطريقة أستعمل الفوران و اللاكتون وأنهيدريد اللامائي في التحضير، كما يلي :

4-I-2-1- التحضير بإستعمال 2-أكسو- فوران (2-oxo-furane) [7]-[10]-[11] :



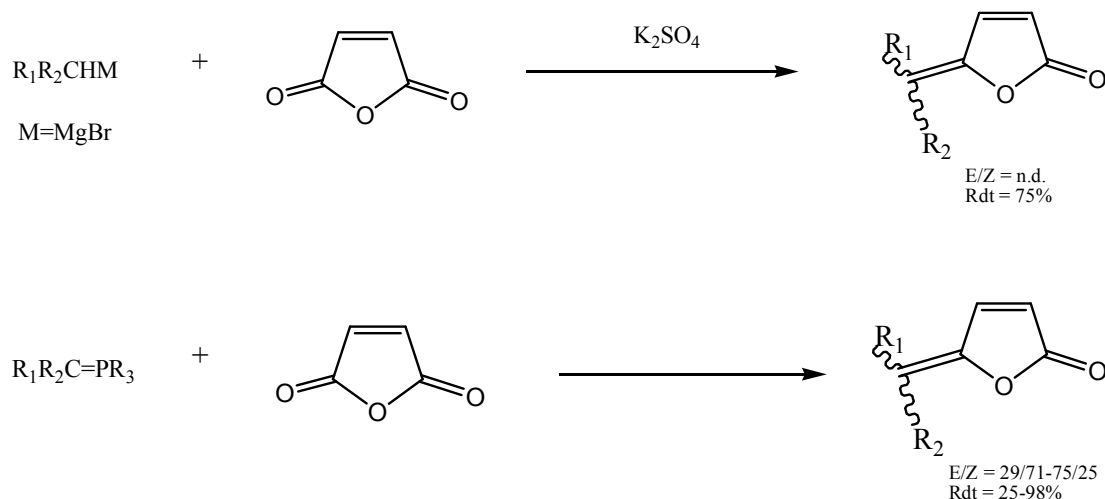
المخطط رقم 1-I: تحضير ألكيليدين بيتونوليد بإستعمال 2-أكسو- فوران

4-I-2-2- التحضير بإستعمال اللاكتونات [12] :



المخطط رقم 2-I: تحضير ألكيليدين بيتونوليد باستخدام اللاكتون

I-2-4-3- التحضير باستخدام انهيدريد اللامائي [13]:



المخطط رقم 3-I: تحضير ألكيليدين بيتونوليد باستخدام انهيدريد اللامائي .

في هذه الطريقة أستعمل أنهيدريد اللامائي كعامل إلكتروفيلي ، بينما أستعمل الفوران و اللاكتون كعامل نيكلوفيلي .

وتعد الكدلة (Alkylation) للحلقات الخماسية المحتواة للأكسجين من بين الإستراتيجيات المستعملة في تصنيع البيتونوليد ، لكن هذه الإستراتيجيات تعتبر غير إنتقائية غالبا، حيث تؤدي إلى خليط من المركبات Z و E وهذا يقلل من مردودية التفاعل ويصعب فصلها .

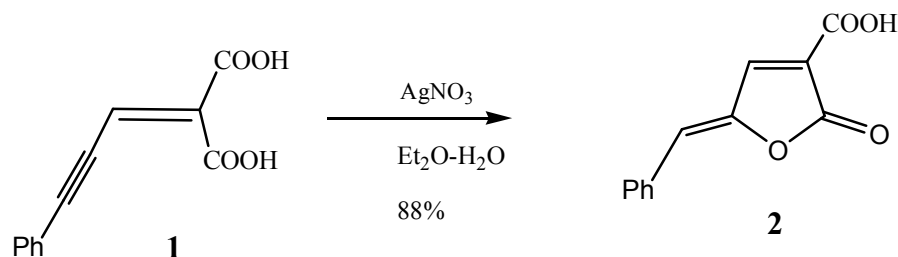
I-4-3- لكتنة مشتقات الحمض الألكيلي أو الأريلبي بمحفزات مشتقات أملاح الفضة:

إنه فقط منذ 1958 شهدت تفاعلات اللكتنة تطورا ملح

حمض (1) (2-carboxy-5- phényl-pent-2-én-4-ynoïque) كعامل إلكتروفيلي [14].

وإحتاجت هذه الحلقة إلى درجة حرارة 190° م ، لمدة 10 إلى 15 ثانية .

نفس التحول تم بإستعمال AgNO₃ (2,3 مكافئ) في خليط من Et₂O-H₂O ، تحت درجة حرارة المحيط وأعطى γ- ألكيليدين بيتونوليد بمردود 88% .

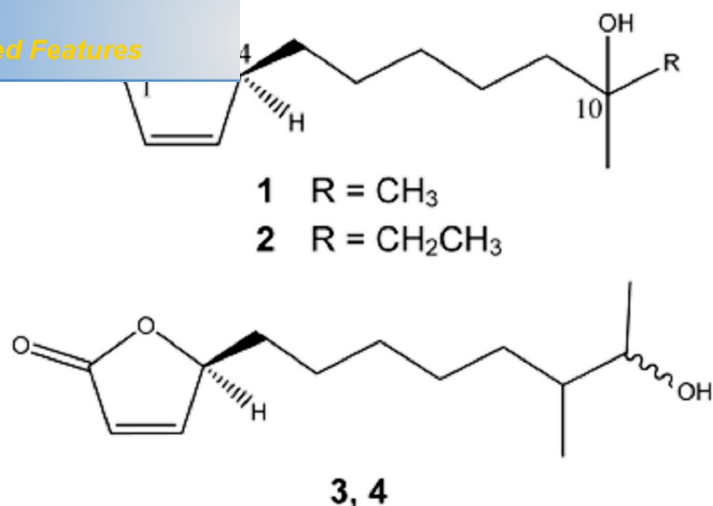


المخطط رقم 4-I : تحضير γ- ألكيليدين بيتونوليد بلكتنة مشتقات الحمض الألكيلي أو الأريلبي وبتحفيز مشتقات أملاح الفضة .

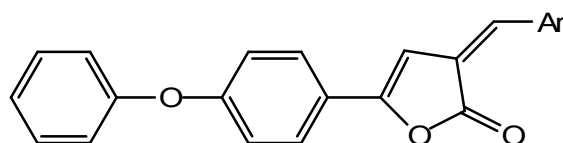
5-I- الفاعلية البيولوجية :

المستخلص الخام للعصيات البكتيرية من نوع 11014، أظهرت فاعلية مضادة للخلايا السرطانية FT210 ، كما بينت الدراسات الأخرى أن هذه البكتيريا تحتوي على أربع أنواع من البيتونوليد ، والتي تم التعرف عليها وهي :

- (1) -(4S)-4, 10-dihydroxy-10-methyl-undec-2-en-1, 4-olide .
- (2) -(4S)-4, 10-dihydroxy-10-methyl-dodec-2-en-1, 4-olide .
- (3/4) -two diastereomeric (4S)-4, 11-dihydroxy-10-methyl-dodec-2-en-1,4-olides [15] .



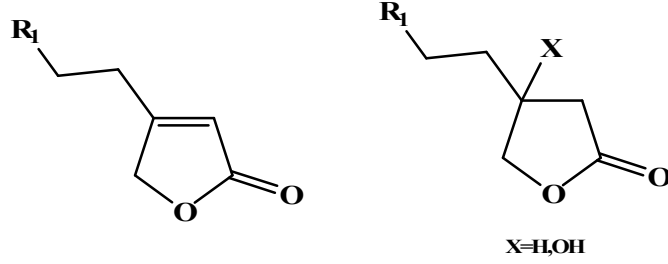
- و بينت الدراسات ، أن مشتقات البيتونوليد لها الأثر المضاد للميكروبات [16] والفيروسات
والمالاريا [17] و السرطانات [18]..... إلخ .
- و تم التطرق حديثا إلى الأثر المضاد للإلتهاب لبعض البيتونوليدات ، كالمركب
التالي [19] :



2-Arylidene-4-(4-phenoxy -phenyl) but-3-en-4-olides

- والبيتونوليدات أيضا لها أثر على تثبيط تكاثر السيدا HIV-1 مثل:
**litseabutenolide, 3- epi-litsenolide D2, cis-listenolide D1, 4-hydroxy-2-
methylbut-2-enolide, and hydroxydihydrobovolide [20].**

- كما أن هناك البيتونوليدات التي لها الأثر المضاد للحشر



- وتطرق غولمان وغيره إلى نشاط بعض البيتونوليدات المحتوية على حلقة البيرين المثبطة
للأورام البلعومية (KB) nasopharynx [22] .

II-1- المركبات العضوية المعدنية وأهميتها :

عند النظر إلى مكونات المواد العضوية ، يمكن أن نلاحظ بسهولة انه عدا حتميه وجود الكربون تحتوي غالبا على العناصر التالية : الهيدروجين و الأكسجين و النيتروجين و الكبريت و الهالوجين .

وتسمى هذه العناصر ، في غالب الأحيان ، العناصر النموذجية المكونة للمادة العضوية . إلا أنه ثمة بين المنتجات الطبيعية و كذلك المركبات المحضرة صناعيا كثير من المواد التي تدخل في تركيبها عناصر اخرى أيضا (غير مكونة للمواد العضوية) ، كالمعادن : Na, K ,Al, Zn, Mg, Hg, Pd, Sn ، واللامعدن : P, Si , B , As وبالطبع إن مثل هذا التقسيم للعناصر إلى مكونة للمادة العضوية و غير المكونة للمادة العضوية نسبي واصطلاحي جدًا . إلا أن التقسيم المألوف للعناصر إلى معدن ولامعدن هو أيضا نسبي بنفس الدرجة (مثل : As, Te, I).

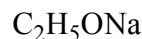
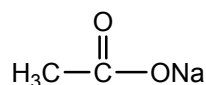
ولقد اكتشف لأول مرة فرانكلاند (1849) من بين مركبات العناصر العضوية ، تلك التي تحتوي على معدن . ونظرا لقدرتها غير العادية على التفاعل فإن هذه المركبات قد اكتسبت أهمية كبيرة وفسّلت في طائفة خاصة سميت بالمركبات العضوية المعدنية .

وبتطور الكيمياء العضوية المستمر تم الحصول على مركبات تحتوي على لامعدن . وقد أصبح من الشائع التحدث على ما يسمى بمركبات العناصر العضوية . وتسمى بمركبات العناصر العضوية ، تلك المركبات العضوية التي تحتوي على أي معدن (أو لا معدن) والتي ترتبط فيها ذرة العنصر مع ذرة الكربون مباشرة ، كما في الأمثلة التالية :

$(C_3H_7)_2Zn$	CH_3Na	$(C_2H_5)_2Hg$	$(C_2H_5)_4Pb$
مثيل الصوديوم	ثنائي بروبييل الزنك	ثنائي إثيل الزئبق	رباعي إثيل الرصاص

وهكذا ، فلا يمكن ضم أملاح الأحماض الهيدروكسيلية والكوكسيدات الصوديوم و إسترات حامض الفوسفوريك وغيرها إلى مركبات العناصر العضوية .

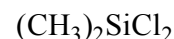
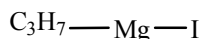
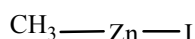
إن ذرات المعدن ، أو الفوسفور (وغيره من العناصر غ
مع الشقوق الهيدروكربونية بصورة مباشرة ، بل بواسطة



وواضح من الأمثلة المذكورة لهذه المركبات ، أن ذرات العناصر المختلفة تتحد مع عدد
مختلف من الشقوق.

وتستطيع المعادن الثنائية العديدة التكافؤ أن تعطي نوعين من المركبات العضوية المعدنية
أحدهما نقي والآخر مختلط .

ففي مركبات النوع الأول ترتبط ذرة المعدن بالشقوق الهيدروكربونية وحدها ، أما في مركبات
النوع الثاني فيوجد علاوة على الشق العضوي ، شق غير عضوي أيضا ، وقد سبق وأن ورد
أمثلة للمركبات العضوية المعدنية النقية ، وفي ما يلي أمثلة للمركبات العضوية المعدنية
المختلطة :



يوديد ميثيل - الزنك

يوديد بروبييل - مغنسيوم

ثنائي كلورو ثنائي- سيلان

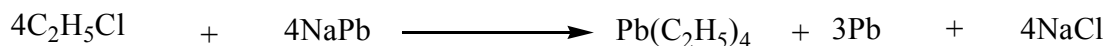
إن المركبات العضوية المعدنية النقية ، في أغلب الأحوال ، سوائا تتقطر بدون أن تتحلل .
إن الرابطة القائمة بين ذرة المعدن والكربون قليلة المتانة ، ونتيجة لذلك فإن المعدن يتحلل
بسهولة عن مكانه لذرات أو شقوق أخرى ، وتتيح الفعالية الشديدة للمركبات العضوية المعدنية
استخدامها للحصول على سلسلة من المواد [23] .

ولمركبات الزنك و المغنسيوم أهمية كبيرة بصورة خاصة بالنسبة للتحضير العضوي .
ولمركبات المغنسيوم العضوية المختلطة التي درسها جرينيارد (1871-1935) لأول مرة
أهمية كبيرة للغاية بالنسبة للتحضير العضوي ، فبواسطتها يمكن الحصول على مواد تنتمي إلى
مختلف طوائف المركبات العضوية (الهيدروكربونات والكحولات والإثيرات والكيثونات
والألدهيدات والأحماض الهيدروكسيلية والإسترات والنيتريلات) وكذلك مواد عضوية معدنية
أخرى .

ولرباعي إيثيل الرصاص $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Pb}$ مكانة خاصة بين المركبات العضوية المعدنية .
ولقد أدى استعماله كمادة مانعة للفرقة (1) ذات تأثير فعال للغاية إلى إنشاء صناعات خاصة ذات
قدرات عالية في العديد من البلدان .

إن رباعي إيثيل الرصاص $(C_2H_5)_4Pb$ عبارة عن سائل
بوزن 1.65 جم/سم³ وله رائحة كريهة .

ويحصل عليه بتأثير كلوريد الإيثيل على سبيكة من الرصاص والصدويوم ، وتعتبر أبخرة
الرصاص سامة جدا .

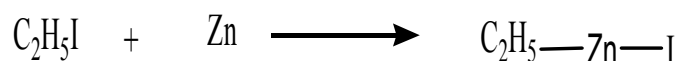


II-2- أمثلة المركبات العضوية المعدنية :

II-2-1- مركبات الزنك العضوية [23]:

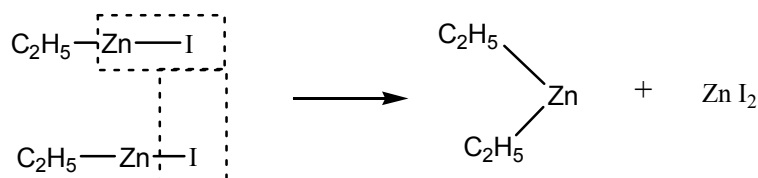
يُحصل على مركبات الزنك العضوية بتسخين يودييد الزنك مع الزنك ، ويجري التفاعل
في طورين .

يتكون أولاً مركب عضوي معدني مختلط كيودييد إيثيل - الزنك البلوري



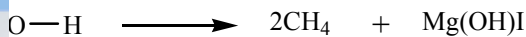
المخطط رقم II-1 : تكوين يودييد إيثيل - الزنك البلوري

الذي يتحول إلى ثنائي إيثيل - الزنك السائل عند درجة حرارة عالية :



المخطط رقم II-2 : تكوين ثنائي إيثيل - الزنك .

- (1) المواد المانعة للفرقة - مواد تضاف إلى المحركات لتخفيض صوت المحرك .
وتشتعل مركبات الزنك العضوية تلقائياً في الهواء وتحترق بلهب أزرق .
وهي تتحلل بالماء لتعطي هيدروكربونات وهيدروكسيد الزنك :



المخطط رقم II-5 : تكوين بعض مركبات المغنسيوم العضوية .

وتقوم على هذا الأساس الطريقة التي إقترحها ل. تشوغايف في عام 1920 و أعتها ف.تسيريفيتينوف للتعين الكمي للمجموعات الهيدروكسيلية في المركبات العضوية : يعالج وزن من المراد دراستها بواسطة يوديد مثيل – المغنسيوم ، ويقاس حجم المئان المتصاعد عند ذلك .

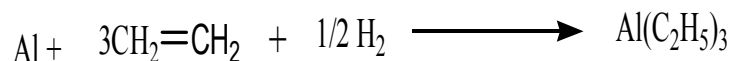
II-2-3- مركبات الألمنيوم العضوية [23]:

يحصل عادة على مركبات الألمنيوم العضوية بتفاعل يوديد الألكيل مع الألمنيوم :



المخطط رقم II-6: تكوين مركبات الألمنيوم العضوية .

يحصل على ثلاثي الألكيل الألمنيوم في الصناعة من الأوليفين والهيدروجين و الألمنيوم المسحوق عند درجة 100-120°م تحت الضغط :



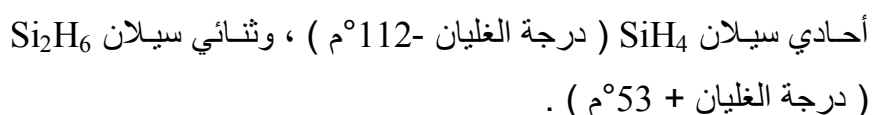
المخطط رقم II-7: تكوين ثلاثي الألكيل الألمنيوم.

إن ثلاثي مثيل الألمنيوم $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ سائل درجة غليانه 130°م ، وهو يشتعل في الهواء . أما ثلاثي إثيل الألمنيوم $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ فيغلي عند 194°م ، وثمة للألمنيوم مشتقات أولية وثانوية وثلاثية (كاملة) ، وتستخدم مركبات الألمنيوم في الصناعة . فقد إتضح أنه يمكن بواسطتها تحقيق سلسلة من التنحيزات العضوية الهامة في الصناعة . ففي وجود ثلاثي إثيل الألمنيوم يحصل على متعدد إثيلين ذي بناء غير متفرع .

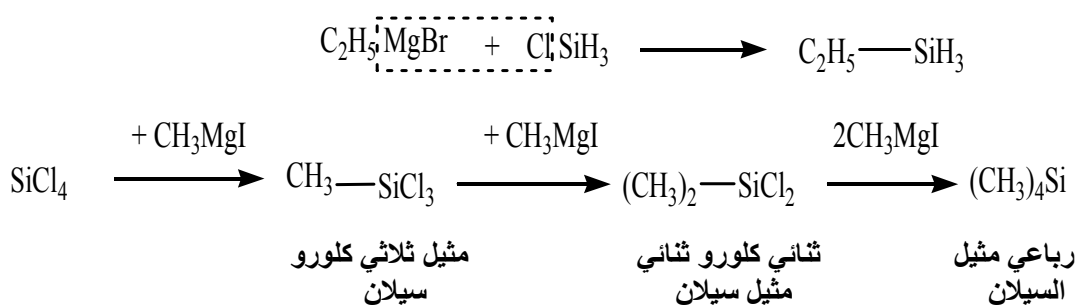
II-2-4- مركبات السليكون العضوية [23]:

يقع السليكون كالكاربون في المجموعة الرابعة من الجدول
 ناحية المركبات البسيطة ، إلا أن مركبات السليكون والكاربون
 من ناحية الخواص الكيميائية ، ويتعلق هذا بالدرجة الأولى بالقدرة على تكوين السلاسل .
 فإذا كان الكربون يتميز بتكوين مركبات تحتوي على سلاسل مختلفة من ذرات C-C ، فإنه ليس
 للسليكون قدرة على تكوين سلاسل تشمل على أكثر من 6 ذرات Si .

إن الهيدروسليكونات السيلانات مركبات غير ثابتة تماما ، وهي تشتعل تلقائيا في الهواء ،
 وأولى أفراد سلسلة السيلانات عبارة عن غازات أو سوائل تغطي عند درجة حرارة منخفضة :



إن المشتقات الكلورية للسيلانات غير ثابتة أيضا ، إلا أنها شديدة الفعالية ، وهي كلوريد السيلان
 SiH_3Cl وثنائي كلورو السيلان SiH_2Cl_2 (سيلانو كلوروفورم) ورابع كلوريد السليكون $SiCl_4$
 $SiCl_4$ ، وتتحلل كل هذه المواد بشدة بالماء ، وتعطي مع مركبات الزنك و المغنسيوم العضوية
 مركبات سليكون عضوية ألكيل سيلانات :



المخطط رقم II-8: تكوين مركبات السليكون العضوية.

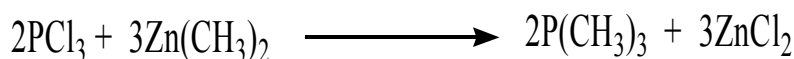
II-2-5- مركبات الفسفور العضوية [23]:

يقع الفسفور في المجموعة الخامسة من الجدول الدوري للعناصر ، ويكون مع الهيدروجين
 مركب PH_3 ، المشابه ل NH_3 . ويعطي الفوسفين (PH_3) مثل النشادر ، عند إتحاده مع
 الأحماض ، أملاح الفوسفونيوم مثل يوديد الفوسفونيوم PH_4I ، وأملاح الفوسفونيوم أقل ثباتا
 من أملاح النشادر لأن خاصيته القاعدية ضعيفة .

ويمكن أن تتواجد مشتقات عضوية للفوسفين و الأرسين ، كمشتقات النشادر العضوية (الأمينات) .

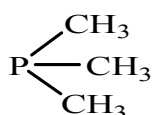
ولننظر في نوعين من المركبات العضوية الفسفورية وهـ
الفسفونيك " .

يمكن الحصول على " الفوسفينات " بتفاعل مركبات الفسفور الثلاثية الهالوجين مع المركبات
العضوية المعدنية :

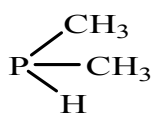


المخطط رقم II-9: تكوين الفوسفينات.

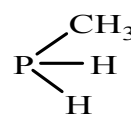
وثمة فوسفينات أولية وثانوية وثلاثية (مثل الأمينات الأولية والثانوية والثلاثية) :



فوسفين ثلاثي

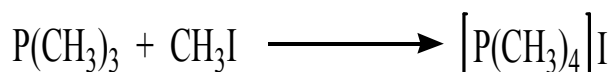


فوسفين ثانوي



فوسفين أولي

إن إدخال مجموعات الألكيل في جزيء الفوسفين يزيد من قاعديته ، كما يحدث ذلك في مشتقات
النشادر ، فالفوسفينات الثلاثية مثلا ، تستطيع أن تضم إليها هاليدات الألكيل مكونة أملاح قواعد
الفسفونيوم الرباعية :

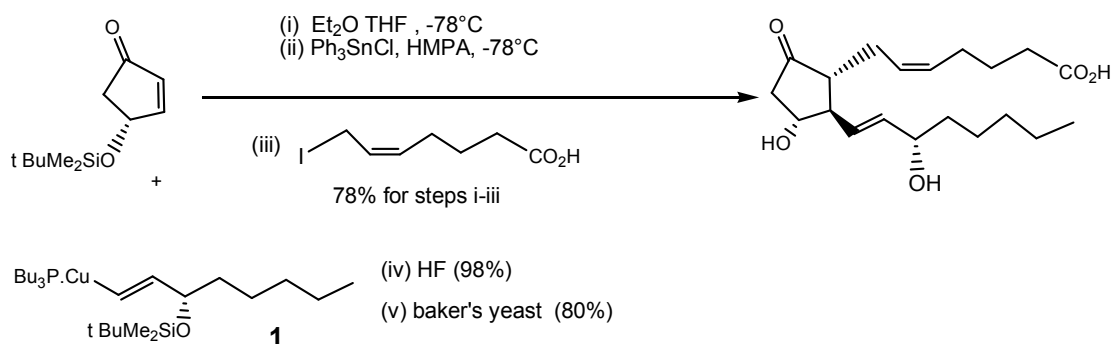


المخطط رقم II-10: تكوين أملاح قواعد الفوسفونيوم الرباعية.

II-2-6- مركبات الأرسين (الزرنيخ) العضوية [23]:

يقع الأرسين في المجموعة الخامسة من الجدول الدوري للعناصر ، ويكون مع الهيدروجين
مركب AsH_3 ، المشابه لـ NH_3 .

تعتبر متفاعلات النحاس العضوية من الأجزاء المهمة في إستعمالها في تحضير الألكانات و الألكينات و الألسينات و غيرها من المركبات. هذه التحويلات إنتقائية ، وتمثل إنتقائية فراغية (stereoselectivity) عالية . إن تكون الرابطة C - C عبر الإضافة المترافقة يمكن أن تتم بإستعمال هذه المركبات . وقد أستعملت هذه المتفاعلات في تحضير عدد كبير من المركبات الطبيعية ، حيث تم إحصاء أكثر من 522 مركب طبيعي عام 1992 [24] ، محضر بإستعمال هذه المتفاعلات ، وبيبين **المخطط رقم II-11** [25] أحد أهم السبل (الطرق) في إستعمال كيمياء النحاس العضوية لإصطناع المواد الطبيعية .

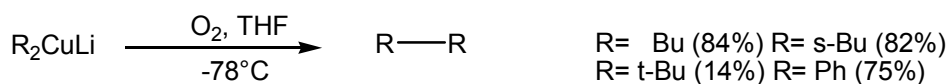
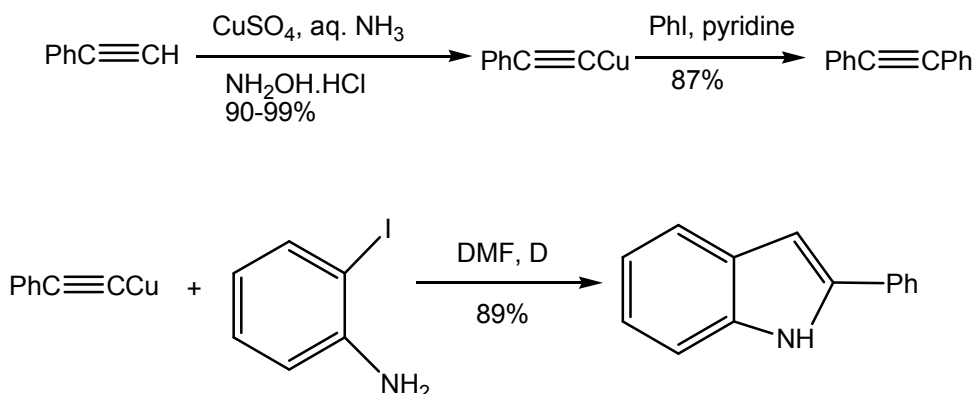


المخطط رقم II-11: إصطناع المواد الطبيعية بإستعمال متفاعلات النحاس العضوية .

II-7-2-2- سرد تاريخي لمركبات النحاس العضوية :

يعتبر إيدوارد فرانكلاند وآخرون الأوائل الذين بحثوا في التفاعلات بين ، ثنائي إيثيل الزئبق و النحاس ، وبين ثنائي إيثيل الزنك و كلوريد النحاس [26] . لكنهم فشلوا في عزل مركبات النحاس العضوية ، في نفس السياق تمكن بوتقر Böttger سنة 1859 [27] ، من تحضير راسب أحمر متفجر (CuC≡CCu) . - في العام الموالي إستطاع برثيلوت (Berthelot) [28] أن ينقي الهيدروكربون المحرّر عند إماهة هذا الراسب (CuC≡CCu) وسماه أسيتيلين (acetylene) . وتم نشر بعض الأوراق العلمية من طرف غيلمان وآخرين تتعلق بإصطناع مثيل النحاس [29] ، حيث تم الوصول إلى الملاحظات التالية :

- حيث أنه بإستعمال متفاعل غرينارد نحصل فقط من كلور النحاس (I) فإن الإضافة 1.4 تصبح هي السبب .
 - وهناك أبحاث أخرى كثيرة بينت هذه الملاحظات ، وأستعملت أملاح نحاسية أخرى مثل ؛ أسيتات النحاس وغيرها .
- وفي سنة 1966 بين هاوس وآخرون [31] ، أن وساطة الأنواع العضومعدنية في تفاعلات الإضافة المترافقة المحفزة بالنحاس ، وبينوا أيضا أن تفاعلات غيلمان يمكن إستعمالها لتوجيه الإضافة المترافقة نحو مردودية عالية مقارنة بتفاعلات غرينارد المحفزة بالنحاس .
- هذه الدراسات جذبت إهتمام الباحثين في الإصطناع العضوي كما هو الأمر بالنسبة لكاسترو و ستيفون (Kastro et sphens) [32] فيما يتعلق بتزاوج ألكينيل النحاسي (Alkynylcopper) و Whitesides وآخرون [33] فيما يتعلق بالتزاوج الأكسدي (Oxydative) للنحاس العضوي المخطط رقم 13-II.



المخطط رقم 13-II : وساطة مركبات العضو معدنية في تفاعلات الإضافة المترافقة المحفزة بالنحاس .

II-3-7-2-- أنواع التفاعلات النحاسية العضوية :

II-3-7-2-1- التفاعلات النحاسية العضوية الأحادية:

وهي تحضر عادة من الهالوجينات النحاس (I) مع مكافئ

بعين الإعتبار أن متفاعلات النحاس العضوية الخالية من H^+ تكون أكثر استقراراً من تلك التي تحتوي على H^+ .

إلى أنّ وجود ملح معدني مثل RCuX^- يعد من الأنواع النشطة [34].

المتفاعلات النحاسية الألكيلية الأحادية تميل إلى التفكك فوق 15°C ، بينما المتفاعلات النحاسية

الأريلية أو الفينيلية الأحادية ، تعد أكثر إستقراراً (حتى 100°C في وسط خامل) .

هذه المتفاعلات تعد أكثر إستقراراً في THF (رباعي هيدروفيوران) مقارنة بالإيثر .

II-2-3-7-2- المتفاعلات النحاسية العضوية المتجانسة :

مثل ؛ R_2CuLi أو R_2CuMgX تعدّ الأكثر إستعمالاً ، حيث تملك على العموم نيكلوفيلية

أحسن و إستقراراً أكثر ، مقارنة مع مثيلاتها الأحادية وهذه الخصائص تؤدي إلى نتائج أحسن.

يعد ثنائي مثيل النحاس الليثيوم مستقراً في 0°C ، لكن النحاس الألكيلية في وسط خامل تكون

مستقرة في -78°C [35].

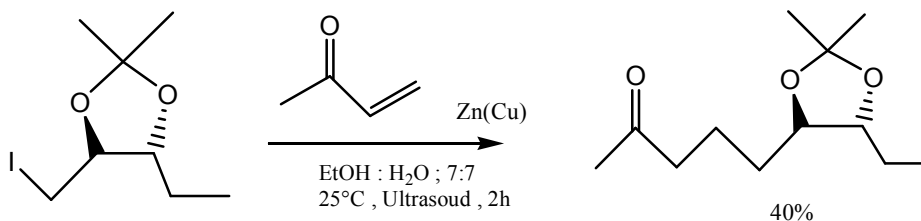
II-3-3-7-2- متفاعلات النحاس العضوية الغير متجانسة :

تعتبر [RCu(Z)M بحيث : $\text{Z} = \text{CN}$ ذات مردودية ، فيما يتعلق بتبادل المجموعة العضوية

رغم كونها أقل فاعلية من مثيلاتها المتجانسة ، كما أنها أكثر إستقراراً حرارياً [36].

III-1- تعريف الإضافة المترافقة :

الإضافة المترافقة لها دور فعال في تشكيل كربون جديد وهذا بالإستعانة بالمتفاعلات الكيميائية كالمفاعلات العضوية المعدنية مثل أيود الزنك العضوي (organo zinc iodid) مع وجود مثيل فينيل كيتون (methylvinylketone) [37].



المخطط رقم III-1: الإضافة الكيميائية بإستعمال المتفاعلات العضوية المعدنية .

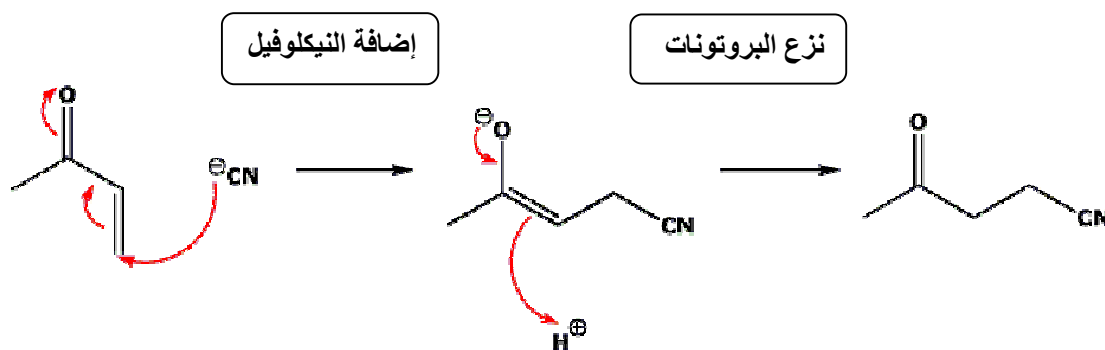
هذا الكاشف يحتوي على الروابط الثنائية الغير مشبعة ، ويتمثل في وجود الروابط من نوع C=C وتليها الرابطة C=O (وفيه يقع الترافق في الروابط الثنائية ، وتتشكل الشحنة السالبة) .

- مجموعة النيكولوفيلات معروفة بهجومها على الروابط الثنائية الغير مشبعة C=C بدلا من C=O ، وهذا بواسطة الإضافة المترافقة ، وقد توسعت لتشمل حتى الروابط الثلاثية .

III-2- آلية الإضافة المترافقة :

الآلية المتبعة تحتوي على خطوتين :

أولاً الإضافة ثم تليها نزع البروتونات ، وهذا المثال يوضح هته الآلية :



المخطط رقم III-2 : آلية الإضافة المترافقة .

الآلية في هذه الطريقة إتمدت على نضام π في الإضاف

الإضافة على حسب خاصية π للمجموعات الوظيفية المرر .

III-3- أنواع للإضافة المترافقة :

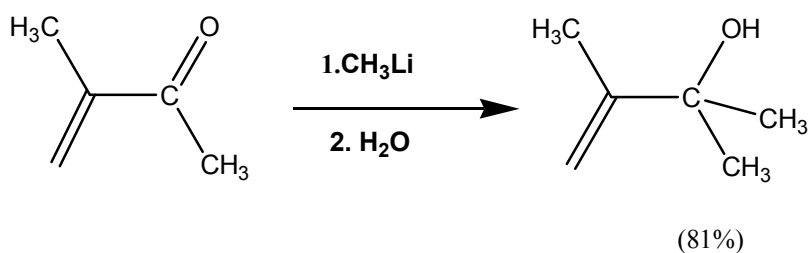
هناك عدة أنواع للإضافة المترافقة من بينها :

III-3-1- الإضافة المترافقة 1,2:

تحدث هته الإضافة مع نيكولوفيلات قوية مثل ؛ الليثيوم العضوي (Organolithiums) RLi ، و هيدريد الليثيوم ألنيوم LiAlH_4 (lithium aluminium hydride) LiAlH_4 ، وكواشف غرينارد (Grignard reagents) RMgX .

مثال :

الليثيوم العضوي بالإضافة 1,2 إلى 3-methylbut-3-en-2-one يعطي الكربونيل 2,3- dimethylbut-3-en-2-ol كما هو مبين كالتالي :

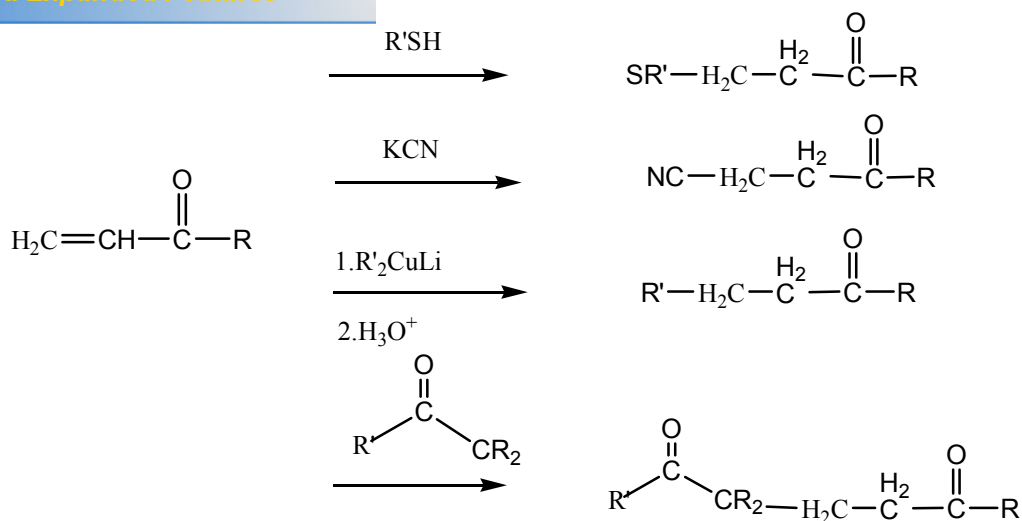


المخطط رقم III-3 : تشكيل الكربونيل بالإضافة المترافقة 1,2.

III-3-2- الإضافة المترافقة 1,4:

تحدث الإضافة مع نيكولوفيلات قاعديتها ضعيفة مثل ؛ التيولات RSH thiols ، أيون السيانيد CN^- cyanide ion ، كواشف العضوية النحاسية R_2CuLi organocopper reagents ، الإنولات enolates .

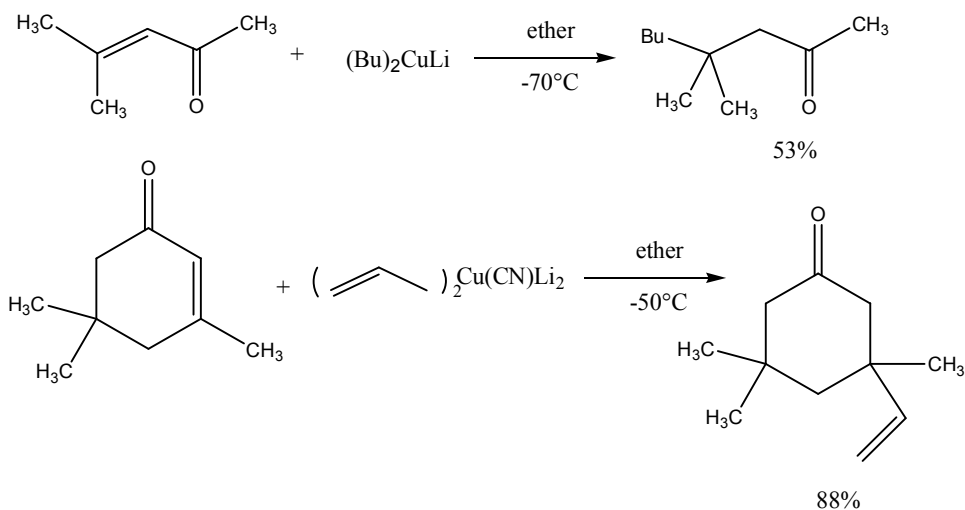
مثال 1 :



المخطط رقم III-4 : من أشكال الإضافة المترافقة 1,4.

مثال 2 : إضافة النحاس العضوي إلى المركبات المبينة يعطي بالإضافة المترافقة 1,4

مركبات جديدة :



المخطط رقم III-5 : إضافة النحاس العضوي إلى المركبات عن طريق

الإضافة المترافقة 1,4.

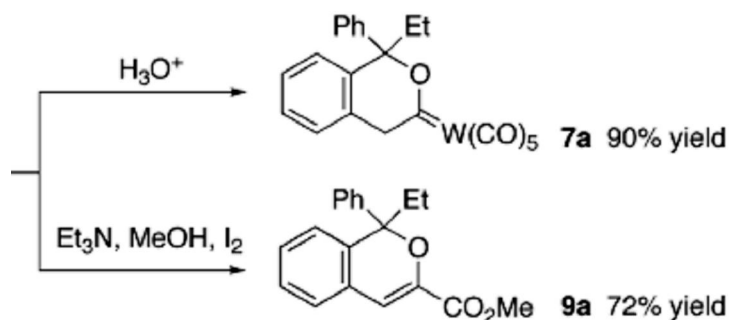
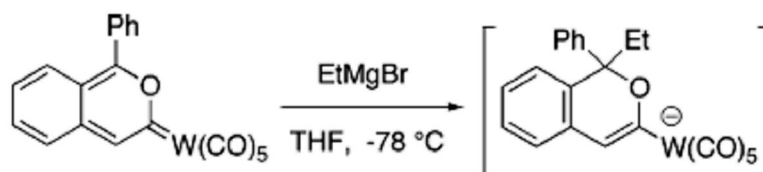
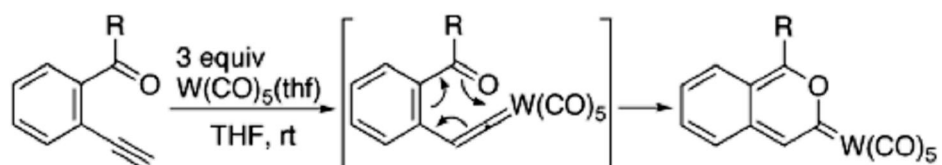
III-3-3 الإضافة المترافقة 1,6 :

ومثال على ذلك الطريقة المختصرة لتحضير إيزو كروم

isochromene وقد طورت بالإضافة 1,6 لمتعدد نيكلوين

alkoxide و السيانيد مع معقد enzopyranlydenetungsten ، ثم أكسدة اليود بإضافة

الوسائط [38] .



المخطط رقم III-6 : الإضافة المترافقة 1,6.

IV-1- تمهيد :

تشكل البكتيريا مجموعة الكائنات بدائية النوى ، تعامل معها الإنسان دون ان يراها فقد عرف أنها تسبب المرض واستعمل بعضها في عمليات تخمر مختلفة .

ولقد كان لاكتشاف المجهر الأثر الكبير في التعرف عليها ، ول من اكتشاف وجود البكتيريا العالم الكيميائي الفرنسي "باستير" حيث اكتشف البكتيريا الهوائية واللاهوائية من خلال تجاربه على التخمر واكتشف أيضاً طعومها وارتبط اسمه بعملية البسترة لقتل الكائنات الحية المجهرية التي يمكن ان توجد بالسوائل وخاصة الحليب .

أما العالم الألماني روبرت كوخ فقد أسهم في اكتشاف علاقة البكتيريا بالمرض وهو أول من عمل مزارع نقية للبكتيريا .

ولقد ارتبط اسم البكتيريا كثيراً بالأمراض التي تسببها للإنسان ، ولكن الاكتشافات الحديثة والتقدم السريع الذي حدث في العلوم التطبيقية أظهرت أن البكتيريا تلعب دوراً هاماً في كثير من الصناعات الغذائية والدوائية والتخلص من المواد العضوية وغير العضوية وكذلك معالجة المياه العادمة والمعالجة الحيوية لمخلفات المزارع واستخدامها في إنتاج الطاقة وغاز الميثان .

IV-2- سرد تاريخي حول دراسة البكتيريا :

تميل بعض الأبحاث العلمية إلى الاعتقاد بأن البكتيريا - أو بعض صورها - تمثل أول صورة للحياة ظهرت على سطح الأرض؛ فأقدم الحفريات المعروفة، كانت لبكتيريا عاشت، وتكاثرت، على ظهر الأرض، منذ أمد بعيد، قد يصل إلى 3.5 ألف مليون عام. الأمر الذي حدا ببعض العلماء إلى الاعتقاد بأن بعض أنواع البكتيريا، قد تطورت تدريجياً، إلى كائنات متعددة الخلايا. وكان أول من وصف البكتيريا، هو العالم الألماني أنتوني فان لوفينهوك (Antonie Van Leeuwenhoek)؛ وذلك عقب تطويره لجهاز مبسط من العدسات يشبه المجهر، وقد اعتقد العلماء في بداية الأمر، أن البكتيريا إن هي إلا نتاج مواد غير حية ، إلى أن أثبت العالم الفرنسي لويس باستير (Pasteur Louis) في نهاية القرن الثامن عشر، أن البكتيريا كائن حي، وأن الكائن الحي لا يتولد إلا من كائن حي آخر.

ثم توالى بعد ذلك مجموعة من الأبحاث والأعمال العظيمة الناجحة التي قام بها كل من لويس باستير والعالم الألماني روبرت كوخ (Robert Koch) اللذين يعزى إليهما الفضل في إنشاء علم دراسة البكتيريا في العصر الحديث [39] .

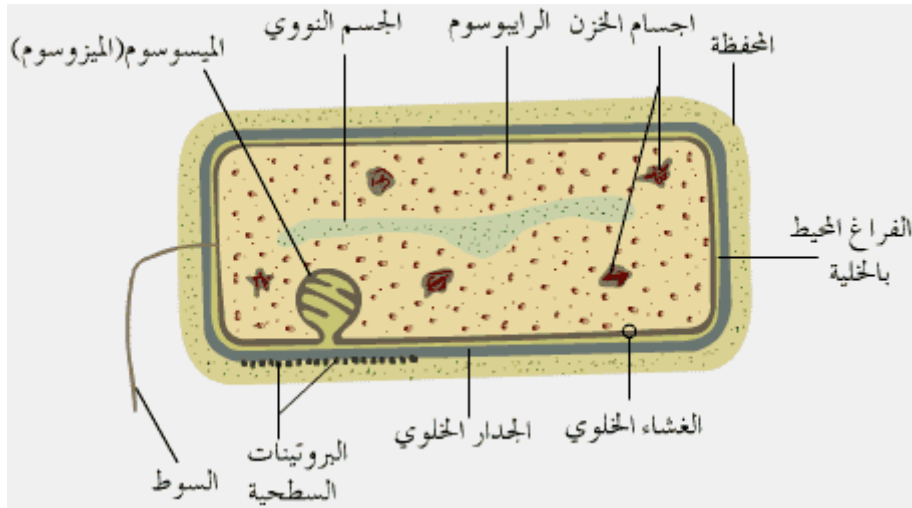
IV-3- تعريف البكتيريا :

البكتيريا كائنات دقيقة الحجم ، لا ترى إلا بالمجهر ، توجد في الماء، وعلى جسم الإنسان، وداخل قنواته الهضمية، وبجوارها. وتستطيع جرثومة البكتيريا العيش لأعوام طويلة متحملة لجميع الأحوال غير الملائمة من ارتفاع درجة الحرارة، أو انخفاضها، أو غير ذلك من الظروف البيئية القاسية، وعند تحسن الظروف البيئية المحيطة تتخلص الجرثومة من الغشاء السميك، وترجع إلى سابق عهدها نشاطاً وحيوية [40].

IV-4- خصائص البكتيريا :

- ✓ البكتيريا كائنات دقيقة الحجم يراوح حجمها بين 0.3-2 ميكرون.
- ✓ كائنات دقيقة مجهرية بدائية النوى .
- ✓ تتميز ببساطة التركيب :

إذ تتركب من جدار وغشاء خلويين يحيطان بالسيتوبلازم الذي يحوي كروموسوماً حلقياً واحداً DNA ولا يحتوي على بروتين الهستون وقد يحتوي على واحد أو أكثر من جزيئات DNA على شكل دوائر صغيرة تسمى البلازميدات وتتكاثر بصورة مستقلة عن الكروموسوم ، والرايبوسومات وبعض الأجسام التخزينية .



الشكل رقم 01 : الخلية البكتيرية وبنيتها

- ✓ تحتوي الخلية البكتيرية على غلاف قاس ، متماسك ، متمم للبكتيريا ، وهو المسؤول عن حماية شكل الخلية من الإضطرابات الناتجة عن تأثير الضغط الخارجي كالأجسام الغريبة .

وهناك أنواع أخرى تحتوي على حافظة خارجية حر

✓ درجة الحرارة المناسبة لنمو البكتيريا تتراوح بين 5-37 م بيئية

خلال مدة وجيزة إلى أعداد كبيرة [41].

IV-5-1- تصنيف البكتيريا :

صنف العلماء البكتيريا على اعتبار عدة معايير:

IV-5-1-1- من حيث توزيع أسواطها [42]:

فيمكن تقسيمها إلى :

1- بكتيريا وحيدة السوط .

2- بكتيريا ذات أسواط عديدة : متجمعة عند طرف واحد .

3- بكتيريا ذات أسواط عديدة: موزعة على كل الخلية .

IV-5-2- من حيث الشكل [42]:

1- البكتيريا العصوية (Bacilli) : التي تأخذ خلاياها شكل العصويات الصغيرة تحت المجهر .

2- البكتيريا الكروية (Cocci) : التي تأخذ خلاياها شكل الكريات الصغيرة .

3- البكتيريا الحلزونية (Spiral) : التي تأخذ الشكل الحلزوني .

4- البكتيريا الواوية (Vibrio) : التي تأخذ شكل الواو أو الضمة العربية .

IV-5-3- من حيث الوسط التي تعيش فيه [42] :

فيمكن تقسيمها إلى ثلاثة أنواع :

1- بكتيريا هوائية (Aerobic) : وهي البكتيريا التي تعيش فقط في وجود الهواء الجوي وهي تعتبر المصدر الأساسي لتسمم المواد الغذائية .

2- بكتيريا لا هوائية (Anaerobic) : وهي البكتيريا التي تعيش فقط، في غياب الهواء الجوي.

3- بكتيريا لا هوائية اختيارية (Facultative Anaerobic) : وهي البكتيريا التي يمكنها العيش والنمو، في ظل وجود الهواء الجوي، أو عدمه.

IV-5-4- من حيث التغذية [42] :

فيمكن تقسيمها إلى نوعين :

- 1 بكتيريا ذاتية التغذية : هي البكتيريا التي تستهلك الكربون للنمو .
- 2- بكتيريا عضوية التغذية : هي البكتيريا التي تحصل على الكربون من تحليل المواد الذية كالسكر .

IV-5-5- من حيث طريقة التلوين (غرام) [43]:

- يوضح الإختلاف في تركيب جدار الخلية بالتلوين ، حسب تقنية غرام (GRAM) نسبة للعالم J.GRAM المكتشفة سنة 1884 ، واستنبط نوعين من خلال هذه الطريقة :
- 1- بكتيريا غرام موجب (gram positive) : عند تلوينها تمتص اللون وتظهر أرجوانية .
 - 2- بكتيريا غرام سالب (gram négative) : تحرر صبغ وتظهر حمراء .
- ويظهر جدار خلية البكتيريا غرام موجب (gram positive) ، أسمك من جدار خلية البكتيريا غرام سالب (gram négative) .

IV-6-5- من حيث الأثر على الإنسان [44] :

يمكن تقسيمها إلى نوعين :

- 1- بكتيريا نافعة : وهي التي تقدم خدمات جليلة للإنسان والحيوان والبيئة.
فهناك نوع من البكتيريا يعيش في أمعاء الإنسان، يساعده على هضم الطعام، ويفرز بعض المواد المفيدة للجسم، مثل؛ الفيتامينات، ويعمل على تدمير البكتيريا الضارة.
وهناك نوع آخر من البكتيريا يعيش في التربة، ويلعب دوراً هاماً في غذاء النبات؛ إذ يقوم بتثبيت النيتروجين الموجود في الهواء الجوي، ليكون بمثابة عنصر أولي، يستطيع من خلاله النبات أن يكوّن البروتين. كما تقوم بكتيريا التربة بتحليل أجسام الكائنات الحية بعد موتها، وكذا المواد العضوية المعقدة، وتحولها إلى صور بسيطة، تستفيد منها التربة والنبات والحيوان.
ولا يقتصر الأمر على ذلك فحسب، بل إن هناك صناعات كاملة تقوم على استخدام بعض أنواع البكتيريا النافعة. فصناعة بعض منتجات الألبان، وبعض الأدوية ما هي إلا نتاج عمل البكتيريا النافعة.
وحديثاً
تمكن العلماء من استخدام البكتيريا في معالجة مياه الصرف الصحي، حماية للبيئة من التلوث.
ويطلق على كل هذه الأنواع البكتيرية اسم البكتيريا النافعة (Beneficial Bacteria)،
ويطلق على هذا النوع من البكتيريا اسم البكتيريا الممرضة (Pathogenic Bacteria) .

2- البكتيريا الإنتهازية : هناك أنواع من البكتيريا تعيش في

أي أضرار صحية إلا أنها، عند انخفاض مناعة جسم الإنسان لأي سبب من الأسباب، تهاجم الجسم، متحولة إلى بكتيريا ضارة تسبب عديداً من الأمراض، وذلك، على نحو ما هو شائع في الإصابة بالتهاب الحلق أو التهاب اللوزتين. ويطلق على هذه البكتيريا، اسم البكتيريا الانتهازية (Opportunistic Bacteria).

3- البكتيريا الضارة : توجد بكتيريا ضارة تهاجم الإنسان، فتسبب له أمراضاً ومشاكل صحية عديدة ، وذلك على نحو ما يحدث في أمراض: السل، والكوليرا، والتيفود، والسعال الديكي، والزهري والسيلان .

- ومن بين البكتيريات الضارة و المسببة للأمراض :

IV-5-6-1- إشيريشيا كولي *Escherichia coli* :

هي بكتيريا ذات غرام سالب ، وهي البكتيريا التي تنتمي إلى ؛

. *Bacteria*: المملكة

. *Proteobacteria*: التصنيف

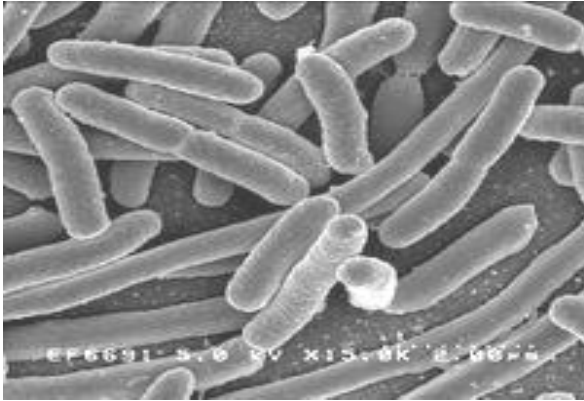
. *Gammaproteobacteria*: القسم

. *Enterobacteriales*: الرتبة

. *Enterobacteriaceae*: العائلة

. *Escherichia*: النوع

. *Escherichia coli*: الصنف



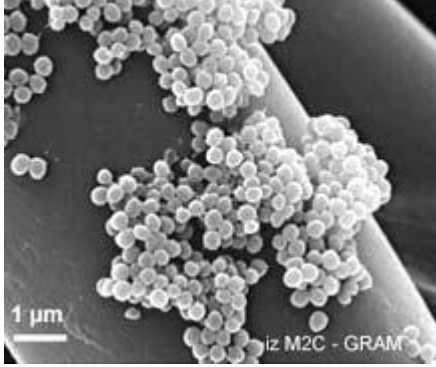
الشكل رقم 02 : إشيريشيا كولي ملاحظة

بالميكروسكوب الإلكتروني

وهي بكتيريا هوائية ذات غرام سلبي ، تعيش في التربة ، تكون متحركة على شكل عصيات ، مسببة للأمراض من هذه الأمراض : أمراض الجهاز البولي ، الإسهال الطفيلي ، التهاب السحايا وتسمم الدم .

IV-5-6-2- ستافيلوكوكيز أروز *Staphylococcus aureus* :

هي بكتيريا ذات غرام موجب ، وهي البكتيريا التي تنتمي إلى ؛



الشكل رقم 03 : Staphylococcus aureus

ملاحظة بالميكروسكوب الإلكتروني

هي بكتيريا كروية الشكل تسمى كوكسي (cocci) ذات لون اصفر براق ،
عديمة الحركة ، تكون عناقيد على شكل أكوام ، وتواجد لدى الإنسان في الجلد والأمعاء
والجهاز التناسلي وعلى الوجه .



هذه البكتيريا مسؤولة على تشكل
الصديد و تسبب تسمم الغذاء ،
وتتسبب في التهابات جلدية خطيرة ،
ويتسبب هذا النوع من البكتيريا
بالعديد من الالتهابات التي يسهل
انتشارها في الأماكن المزدحمة
المغلقة .

الشكل رقم 04 : بعض الأعراض التي تخلفها

بكتيريا Staphylococcus aureus

وقد تسببت البكتيريا في موجات وبائية ووفيات هائلة نتيجة التهابات الرئتين، وخراريج
المخ، وأمراض السحايا، وتسمم الدم، وغيرها من أمراض قاتلة.

IV-5-6-3- انتروبكتيريا هافنيا *Enterobacter hafnia* : هي

بكتيريا ذات غرام سالب ، وهي البكتيريا التي تنتمي إلى ؛

. *Bacteria* : المملكة

. التصنيف: *Proteobacteria*

. القسم: *Gammaproteobacteria*

. الرتبة: *Enterobacteriales*

. العائلة: *Enterobacteriaceae*

. النوع: *Enterobacter*

. الصنف: *Enterobacter hafniae*

وهي بكتيريا متجانسة إنتهازية ، صعبة العزل ، غالبا ما تكون في وسط مختلط بالبكتيريا ،
تتسبب في تعفن الدم و إلتهاب المعدة والأمعاء و الإلتهاب الرئوي ، كما تتسبب أيضا في جرح
المسالك البولية ، تكثر عند الأطفال خاصة ذي 09 أشهر .

IV-5-6-4- كلبسولابنوموني *Klebsiella pneumoniae* :

هي بكتيريا ذات غرام سالب ، وهي البكتيريا التي تنتمي إلى ؛

المملكة: *Bacteria*

. التصنيف: *Proteobacteria*

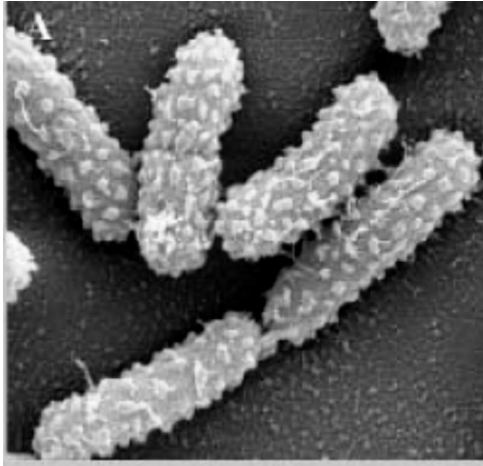
. القسم: *Gamma proteobacteria*

. الرتبة: *Enterobacteriales*

. العائلة: *Enterobacteriaceae*

. النوع: *Klebsiella*

. الصنف: *Klebsiella pneumoniae*



الشكل رقم 05 : *Klebsiella pneumoniae*
ملاحظة بالميكروسكوب الإلكتروني

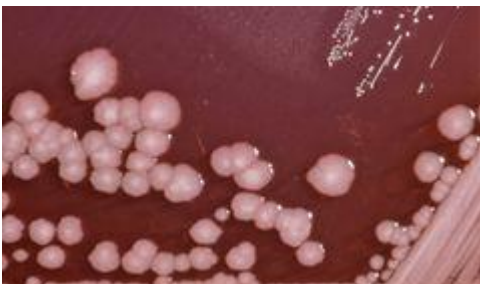
وتتواجد في الجهاز التنفسي والمثانة البولية للإنسان وهي من البكتيريات الإنتهازية ،
حيث تتسبب في الأمراض التنفسية و البولية مثل ؛
(إلتهاب الرئة ، الضيق التنفسي) وتسبب أيضا تعفن الدم حين الصدمات.

IV-5-6-5- بروتيوس ميرابيليس *Proteus mirabilis* :

هي البكتيريا التي تنتمي إلى ؛

المملكة: *Bacteria*

. التصنيف: *Proteobacteria*



- . القسم : *Gammaproteobacteria*
- . الرتبة : *Enterobacteriales*
- . العائلة : *Enterobacteriaceae*
- . النوع : *Proteus*
- . الصنف : *Proteus mirabilis*

وهي بكتيريا لاهوائية ذات غرام سلبي ، تتواجد في المثانة البولية .
تتشكل لديها القدرة على انتاج مستويات عالية من بكتيريا التحليل البولي (urease).
إذ يمكن لها من تحليل اليوريا الى امونيا NH_3^+ ، وبذلك يجعل البول اكثر قلووية.
و إذا تركت دون علاج ، زادت القلووية ويمكن ان تؤدي إلى تكاوين بللورات هان كربونات
الكالسيوم .
البكتيريا التي يمكن ان توجد في الاحجار وهي كالمثله فيه ، يمكن معاوده الاصابة حتى بعد
العلاج بالمضادات الحيوية.

بمرور الزمن ، قد ينمو الحجر الى درجة تسبب الاعاقه والفشل الكلوي.
والبكتيريا قد تسبب أيضا في تسمم الدم والالتهابات الرئوية .
علاج هذه الأمراض الناجمة عن البكتيريا ، يتم عن طريق استعمال المضادات الحيوية .
- فما هي المضادات الحيوية وما طريقة تأثيرها ؟

IV-6-6- المضادات الحيوية :

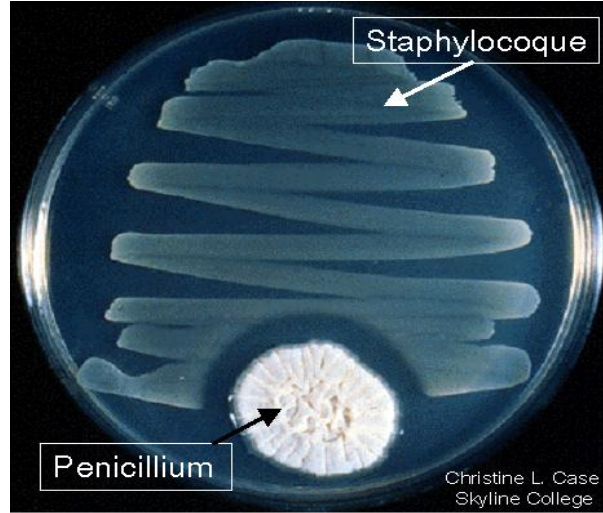
IV-6-1- تعريف المضادات الحيوية :

استعملت الكلمة لأول مرة بواسطة العالم 1889 Vullemin الذي عرفها بأنها الظروف التي
يمكن تحتها لكائن حي زيادة كائن حي آخر ليقتضه وحياته وجوده ولا يختلف تعريف
فيولمين لهذه الظاهرة كثيراً عن التعريف الحالي والذي ذكره waksman (1945) في أن هذه
الظاهرة ترجع إلى أفراد مواد كيميائية ذات تأثير ضار بالميكروبات [45].

IV-6-2- من الناحية التاريخية :

رغم أن مفهوم المضاد الحيوي لم ينشأ إلا في القرن العشرين إلا أن استخدامها قد بدأ في الصين
منذ أكثر من 2,500 سنة . و كثيراً من الحضارات القديمة كالحضارة الفرعونية و الحضارة
الأغريقية قد استعملوا النباتات في علاج الكثير من الأمراض و العدوى دون التنبه إلى المادة
الفعالة داخل النباتات . في ألمانيا عام 1909 طور بول أرليك (Paul Ehrlich) مضاد حيوي

ضعيف المدى أسماه سالفرسان (Salvarsan) و أبتخذ بكثرة قاي هذه الفترة . وكان الأكتشاف الحقيقي للمضاد بواسطة ألكساندر فليمينج (Alexander Fleming) حيث أكتشف البنسلين وأثبت أن عفن *Penicillium notatum* ينتج مادة البنسلين القادرة على القضاء على بعض أنواع الجراثيم مثل *Staphylocoque* .



الشكل رقم 07 : فعالية البنسلين ضد بكتيريا *Staphylocoque*

وبعد عشرة أعوام قام أرنست تشين و هاورد فلوري بتحضير أنواع صافية من البنسلين و حصل الثلاثة على جائزة نوبل في الطب عام 1945. ومنذ ذلك الوقت اكتشفت مئات من المضادات الحيوية، وأمكن التعرف عليها واستعمل بعضها في العلاج الداخلي للإنسان [46].

IV-6-3- أنواع المضادات الحيوية :

إن الوظيفة الأساسية للمضاد الحيوي في الجسم تنقسم إلى قسمين [47]:

IV-6-3-1- مضادات حيوية كابحة لنشاط الخلية البكتيرية:

يمنع تكاثرها، وهو ما يساعد في القضاء عليها مثل : سلفوناميد ، كلورامفينيكول .

IV-6-3-2- مضادات حيوية قاتلة للخلية البكتيرية :

إما عن طريق التأثير على جدار خليةها، أو بالتسبب في انتفاخ خليةها وانفجارها، أو بمنع تكوين مادة البروتين داخل خليةها .

مثل : أمبسلين ، جنتاميسين ، بنسيلين .

IV-6-4-4- تأثير المضادات الحيوية :

تعمل المضادات الحيوية على قتل الميكروب ، أو كبح الميكروبات ، وقد يحون مفعول المضاد على الغلاف الخارجي للميكروب (Cell Wall) ، أو الغلاف الداخلي (Membrane Cell) ، او يعمل على مستوى الخلية لايقاف تصنيع البروتين (Protein Synthesis) .

IV-6-4-1- العمل على جدار الخارجي للبكتيريا : المضاد الحيوي يوقف تركيب الجدار

بتثبيط transpeptidase هذا ما يمنع من تركيب peptidoglycane . وهذا يوقف نموها وعملها ويمكن ان يشمل تدمير تلك الأخيرة بالفعل وتعمل وفق هذا الاسلوب من العمل :

- بنسلين Penicillin .
- سيفلوسبورين Cephalosporin .
- فانكوميسين Vancomycin .
- سيكلوسبرين Cyclosporine .

IV-6-4-2- العمل على الغشاء الداخلي للبكتيريا: المضاد الحيوي له خواص سطحية التي

تمكنه من تخريب عمل نفاذيه الغشاء الداخلي (زيادة غير طبيعية) ، ويسمح بطرح المواد السائلة خارج البكتيريا ، هذا ما يسمح بتدميرها ، مثل ؛ polymyxines (lipopeptides cycliques) يعمل وفق هذا الاسلوب من العمل.

IV-6-4-3- العمل على تثبيط نمو ADN : يعمل المضاد الحيوي على المعقد ADN-ADN

، حيث يعمل المضاد الحيوي على التثبيط الأيضي لنمو ADN للبكتيرية وتعمل وفق هذا الأسلوب من العمل :

- ستربتوميسين Streptomycin
- كاناميسين Kanamycin
- أرثروميسين Erythromycin
- ريفامبيسين Rifampicin
- سبترين Septrin

IV-6-5- طريقة تحديد درجة حساسية المضادات الحيوية [45] ، [46] ، [48] :

IV-6-5-1- تمهيد :

المضادات الحيوية هي مركبات كيميائية محضرة ذات فاعلية خاصة بتراحير محففة .
بعض المضادات الحيوية تملك فاعلية (كبير أو صغير) الذي يختلف حسب البكتيريا الحساسة
لفعل المضاد .
نظرية : معرفة الفاعلية للمضادات الحيوية (المقاومة الطبيعية للبكتيريا) تسمح بالقيام بالمعالجة

حقائق : البكتيريا تستطيع أن تملك مقاومة للمضاد الحيوي بتعديل أساسي لجيناتها .
نتيجة : معرفة العنصر البكتيري لا يسمح بتوقع الفاعلية للمضاد الحيوي .

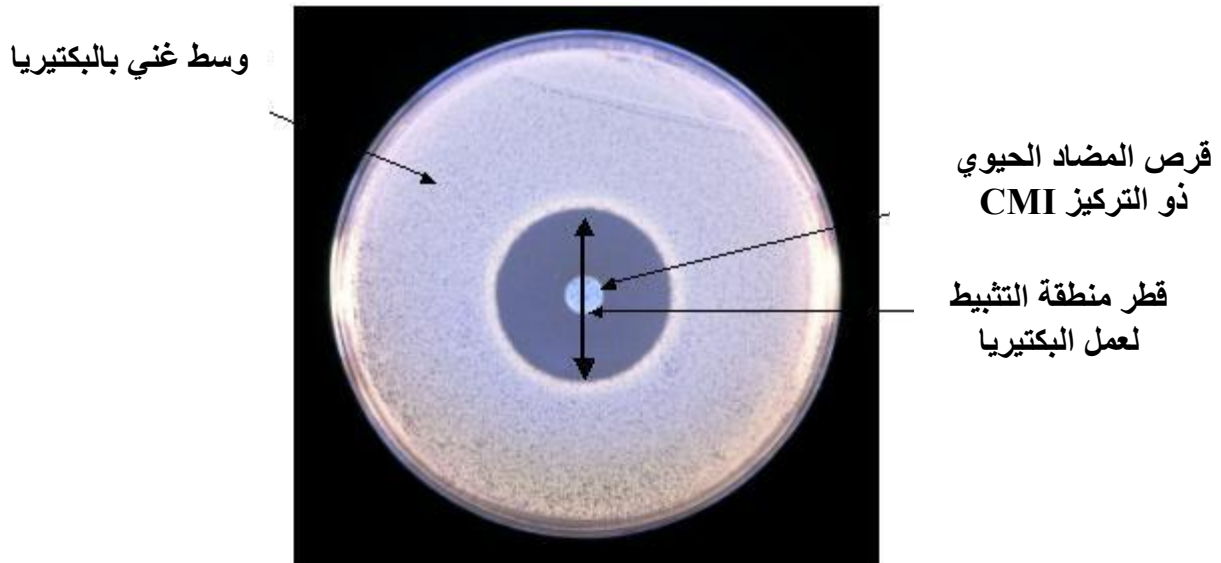
IV-6-5-2- خواص الجذمة البكتيرية (la souche bactérienne):

في علم الطب ، الجذمة البكتيرية هي مقاومة للمضاد على حسب تركيز المضاد الحيوي ، أي
بارتفاع التركيز، تقل المقاومة لإعطاء أفق لكي تتم المعالجة .

IV-6-6-6- كيفية المعالجة بالمضاد الحيوي :

IV-6-6-1- المبدأ :

إيجاد التركيز الأدنى لتثبيط الجذمة البكتيرية (Inhibitrice) ، بإستعمال مختلف المضادات
الحيوية ويسمى (CMI) .
CMI: هو التركيز الأقل للمضاد الحيوي القادر على مواجهة البكتيريات و التثبيط الكامل لها
ونقصانها .
والشكل رقم 06 يبين قطر منطقة التثبيط .



الشكل رقم 08 : قطر منطقة التثبيت

ومن أهم الطرق لمعالجة البكتيريا طريقة الإنتشار .

IV-6-6-2- طريقة الإنتشار (الأكثر إستعمالا) [46] :

وهي تتم في وسط جيلوزي Miller Hinton وهذا من أجل تحديد مقاومة أو حساسية بعض الأجناس المضررة من البكتيريا للمضادات الحيوية.

*المواد المستعملة :

-الأقراص : هي أوراق بيفارد ، قطرها حوالي 06مم.

- علب بتري - وسط جيلوزي Miller Hinton - الحاضنة .

IV-6-6-3- قراءة النتائج :

خاصية الجذمة البكتيرية هي حساس (S) ، مقاوم (R) ، حساسية وسطية (I) .

هذا كما يوضحه الشكل رقم 07



R

S

I

الشكل رقم 09 : أنواع القراءات الممكنة

ونعتمد في القراءة على المعطيات التالية :

(C) : هو التركيز الأعلى الحرج للمضاد الحيوي تكون فيها الفعالية ضعيفة .

(c) : هو التركيز الأقل الحرج للمضاد الحيوي المحقون تكون فيها الفعالية كبيرة .

ونعرف الفئات حسب التركيز كالتالي :

المخطط رقم IV::: فنات الفعالية حسب ن

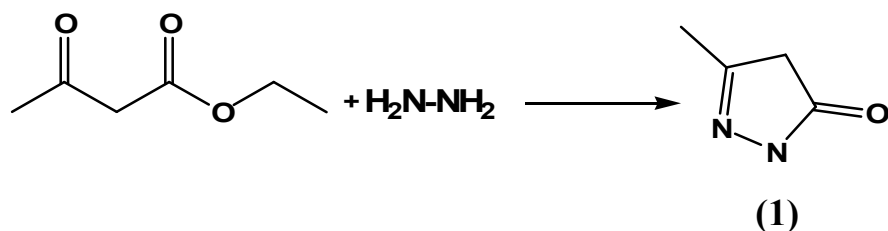
- إذا كان $CMI > c$: الجذمة البكتيرية حساسة للمضاد الحيوي (S) .
- إذا كان $CMI < c$: الجذمة البكتيرية مقاومة للمضاد الحيوي (R) .
- إذا كان التركيز $C > CMI > c$: الجذمة البكتيرية ذات حساسية وسطية للمضاد الحيوي (I) .

CMI

1-V- تحضير اللاكتونات :

تحضير اللاكتونات يشمل عددا من الخطوات ، بدأ بتحضير 3-مethyl-5-أكسو-2-بيرازولين و ethylacetoacetate من إيثيل أسيتوأسيتات و هيدرازين hydrazine كما هو موضح في التفاعل 1 .

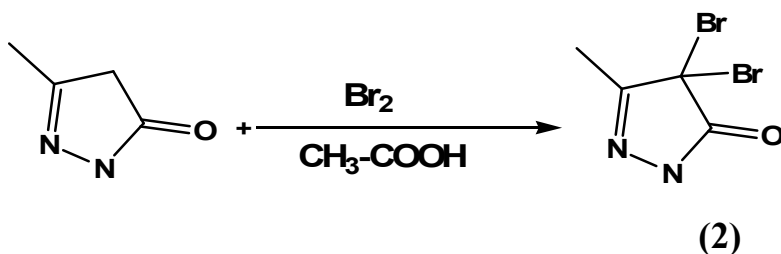
التفاعل 1:



المخطط رقم 1-V: تحضير 3-مethyl-5-أكسو-2-بيرازولين

- تفاعل المركب (1) مع البروم و حامض الأستيك يعطي 4,4- ثنائي برومو-3-مethyl-5-أكسو-2-بيرازولين (2) 4,4-dibromo-3-methyl-5-oxo-2-pyrazoline ، كما هو موضح في التفاعل 2.

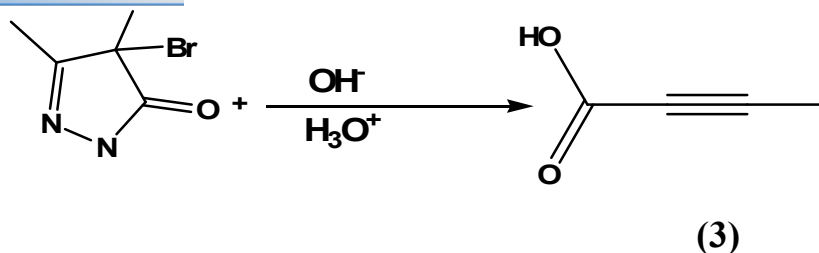
التفاعل 2 :



المخطط رقم 2-V: تحضير 4,4- ثنائي برومو-3-مethyl-5-أكسو-2-بيرازولين

- حضر حامض النيتروليك (3) من تفاعل المركب (2) مع محلول قاعدي في بداية التفاعل ثم أضيف إليه محلول حامضي في نهايته ، على النحو المبين في التفاعل 3 .

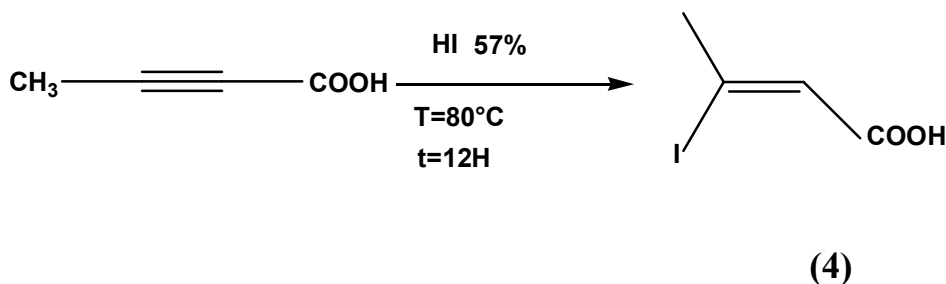
التفاعل 3 :



المخطط رقم 3-V: تحضير حامض التيتروليك

- إن الإصطناع الإنتقائي الفراغي 3-iodobut-2-enoic acid ذو الشكل Z المحضر سابقا عن طريق إضافة حامض يوديد الهيدروجين إلى مشتقات حامض التيتروليك ، ليعطي حامض 3-يودو بيت-2-ينويك (4) 3-iodobut-2-enoic بنسبة أكبر .
تحت الشروط المحددة كما هو مبين في التفاعل 4 .

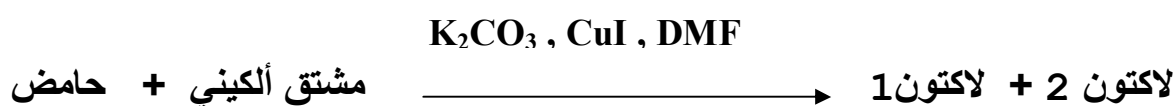
التفاعل 4 :



المخطط رقم 4-V : تحضير حامض 3-أيود بيت-2-ينويك (3-iodobut-2-enoic acid)

- ولقد ركزنا في تحضير لبعض الألكيليدينات البيتونوليديية باستخدام طريقة جديدة تم تطويرها في المخبر، حيث أنها تتضمن حلقة أحماض حامض 3-أيود بيت-2-ينويك 3-iodobut-2-enoic acid ، باستخدام مشتقات الألكين مع وجود كربونات البوتاسيوم ويوديد النحاس .

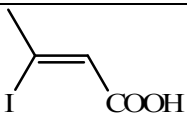
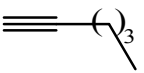
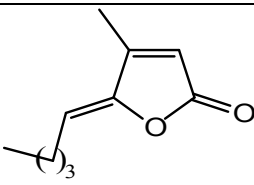
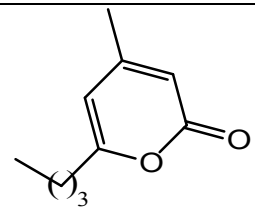
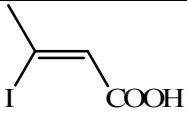
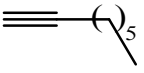
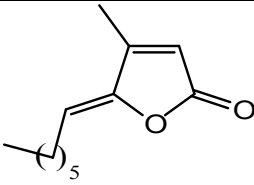
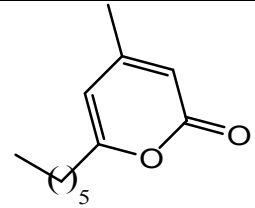
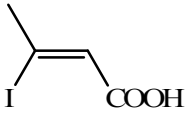
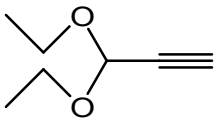
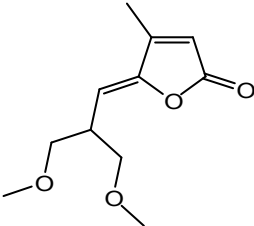
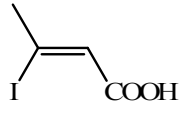
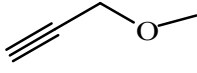
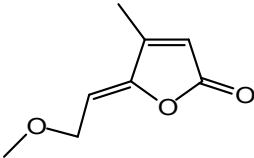
التفاعل العام :



في درجة حرارة 80 °C ، لمدة 8 ساعة

المخطط رقم 5-V: معادلة التفاعل العام

نتائج اللكتنة مرفقة بالجدول رقم 01 :

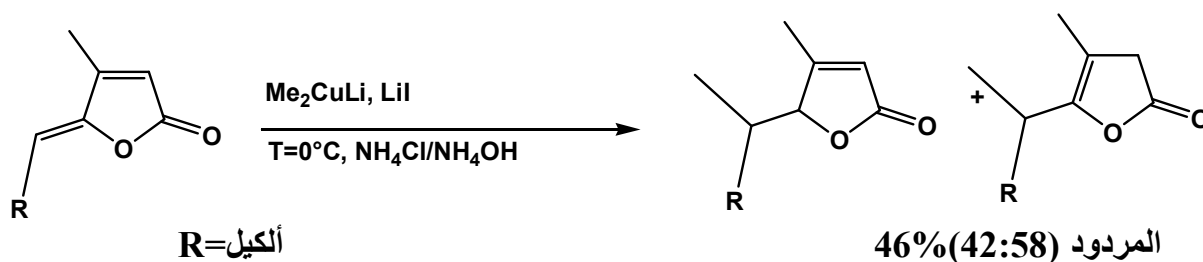
الحمض	الألكين	اللاكتون 1	اللاكتون 2	المردود
				83% (57:43)
				84% (62:38)
			لاشيء ٤	53%
			لاشيء ٤	60%

الجدول رقم 01: نتائج تحضير اللاكتونات

إن الملاحظ في تفاعلات الهيكسين و الأوكتين مع الحمض تعطي مماكين : فورانون
furanone وبيرانون pyranone خلافا لبقية الألكينات التي تعطي فورانون فقط.

V-2- الإضافة النحاسية العضوية :

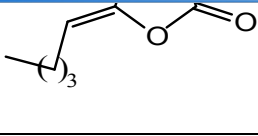
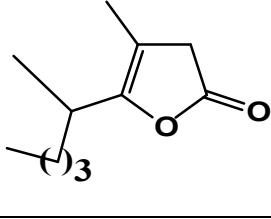
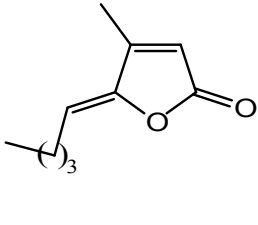
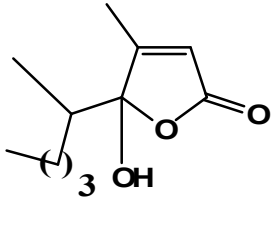
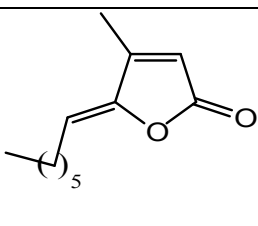
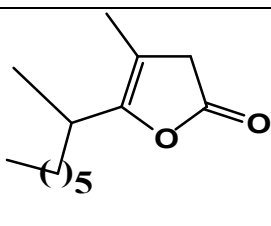
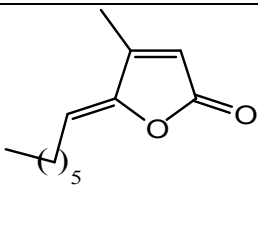
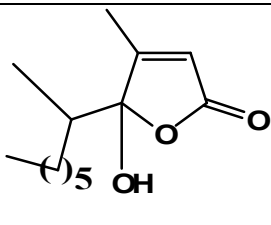
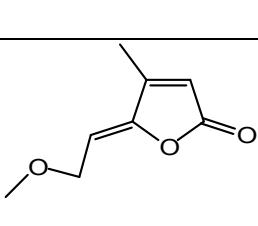
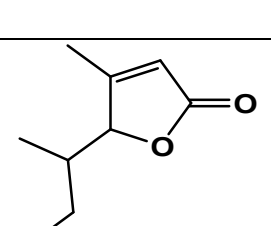
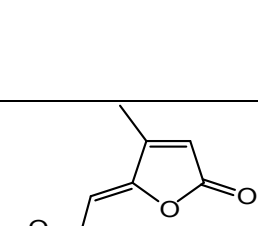
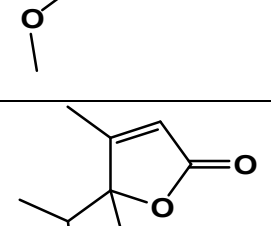
نقوم بتحضير المركبات النحاسية العضوية حسب الطريقة التي تتضمن إضافة مثيل الليثيوم إلى أيود النحاس في الإيثر اللامائي عند درجة حرارة قدرها -5°C ، ثم نضيف اللاكتون قطرة بقطرة بمعزل عن الماء والهواء داخل وعاء التفاعل عند درجة حرارة 0°C ، وبعد نهاية التفاعل نضيف (90/10) $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ عند درجة حرارة 0°C و يسخن في الدرجة العادية فلو حظ أن هذه الطريقة تكشف عن وجود مماكبين إثنين في حالة كون R جذر ألكيلي على النحو التالي ؛



المخطط رقم V-6 : إضافة النحاس للاكتونات .

وكمحاولة أخرى لتحسين مردود التفاعل كما وكيفا قمنا بإضافة $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ عند 80°C بدلا من 0°C أعطى التفاعل مشتق وحيد ملحوظ مع النتائج في الجدول رقم 02.

المردود	النتائج	تبريد	الكواشف	لاكتون
---------	---------	-------	---------	--------

		$\text{NH}_4\text{Cl}, \text{NH}_4\text{OH}$ (90:10) عند -80°م		86%
	$\text{Me}_2\text{Li Cu}, \text{LiI},$ 1 ساعة عند 0°م	$\text{O}_2, \text{NH}_4\text{Cl},$ NH_4OH (90:10) -80°C		52%
	$\text{Me}_2\text{Li Cu}, \text{LiI},$ 1 ساعة عند 0°م	$\text{NH}_4\text{Cl}, \text{NH}_4\text{OH}$ (90:10) عند -80°م		93%
	$\text{Me}_2\text{Li Cu}, \text{LiI},$ 1 ساعة عند 0°C	O_2 ($\text{NH}_4\text{Cl}, \text{NH}_4\text{OH}$) (90:10) عند -80°م		95%
	$\text{Me}_2\text{Li Cu}, \text{LiI},$ 1 ساعة عند 0°م	$\text{NH}_4\text{Cl}, \text{NH}_4\text{OH}$ (90:10) عند -80°م		74%
	$\text{Me}_2\text{Li Cu}, \text{LiI},$ 1 ساعة عند 0°م	$\text{O}_2, \text{NH}_4\text{Cl},$ NH_4OH (90:10) عند -80°م		46%

الجدول 02 : نتائج الإضافة النحاسية العضوية للاكتونات

V-3- الوسائل والطرق:

طيف RMN لكل من البروتون (^1H) والكربون

بريكر (Bruker) AC 200, AC 300 .

سجلت القيم للإزاحة الكيميائية (δ) بالجزء من المليون (ppm).

كل الأطياف قيست على أساس دوتيروكلوروفورم (CDCl_3) عند درجة حرارة المحيط

أستعمل طيف CHCl_3 ($\delta 7.26$) المتبقي إشارة مرجعية داخلية .

البيانات الطيفية لـ ^1H RMN تعرف على النحو التالي :

s: مفرد ، d : زوجي ، t : ثلاثي ، q : رباعي ، qn : خماسي ، sex : سداسي sept

: سباعي ، non : تساعي ، m : متعدد ، bs : فردي متعدد ، app : ظاهري

يحدد الشكل الطيفي للإقتران ^{13}C لـ: CDCl_3 بمتوسط القيمة قدرها ؛ δ

(77.16) وتستخدم كمصدر مرجعي لإعطاء بيانات الإزاحات الكيميائية (δ) .

تم تسجيل طيف الكتلة في الجهاز التالي (EI) Hewlett (70 eV), IMPACT

Packard أو على *electr spray (ESI)* ، أين تكون العينة ذائبة في $500 \mu\text{L}$ من ثنائي

كلوروميثان و تخفف حتى $1/1000$ في محلول من الميثانول مع 3 مم من أسيتات

الأمنيوم .

كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) أجريت على صفيحة ألمنيوم ذوالسمك 0.2 مم

مغلف بالسليكاجيل نوع 60 F254 (Merck) وسلط عليها أمواج UV قدرها 254nm أو

باستعمال كاشف *anisaldehyde* أو بمرغفات اليوتاسيوم متبعة بالتسخين كما تم إستعمال

كروماتوغرافيا العمود السريعة باستخدام سليكاجال 60.

لزيادة التركيز نستعمل آلة التبخير تحت التفريغ (rotary evaporator) مع حمام

مائي بحيث لا تتجاوز الحرارة 50°C .

تقطير رباعي هيدروفيوران (THF) و ثنائي إيثيل إيثر (Et_2O)

يتم باستعمال الصوديوم المعدني والبنزوفينون تحت جو من الارغون.

N,N -ثنائي ميثيل فورماميد (DMF) N,N -dimethylformamid يقطر ويخزن

بمنأى عن الرطوبة .

المذيبات الأخرى تقطر مع هديد الكالسيوم.

كل المذيبات الأخرى المستعمل في التفاعلات / الإستخلاصات كانت قد تم تقطيرها .

***إستخدام الإختصارات :**

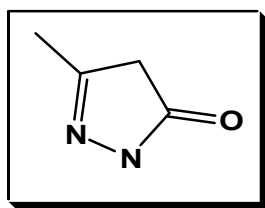
THF	: Tetrahydrofuran	رباعي هيدروفيوران
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -ثنائي مثيل فورماميد
E	: Diethyl Ether.....	ثنائي إيثيل إيثر
PE	: Petroleum Ether.....	إيثير البترول
TLC	: Thin layer chromatography.....	الفصل الدقيق الكروماتوغرافي
eq.	: equivalent	مكافئ
TEA	: Triethylamine	ثلاثي إيثيل أمين
Mp	: melting point.....	درجة الإنصهار

4-V-4- الطرق التجريبية :

1-4-V-4- تحضير 3-مثيل -5-أكسو - 2- بيرازولين (1) :

(3-methyl-5-oxo-2-pyrazoline)

نمزج المحلول إيثيل أسيتوأسيتات ethylacetoacetate (260غ ، 2 مول) في 440 مل من الإيثانول ثم نضيف إليه قطرات متتالية من محلول الهيدرازين (hydrazine)) (64 غ ، 2 مول) في 120 مل من إيثانول ، بعد 2 ساعة في الحرارة العادية نحصل على راسب أبيض ، يبرد المحلول حتى 0°م ثم يرشح الراسب الأبيض ويغسل بالإيثانول فيعطي 177غ للمركب (1) (المردود 90%، mp = 222°م) .
البيانات الطيفية جاءت مطابقيه لما ورد في المراجع .



(1)

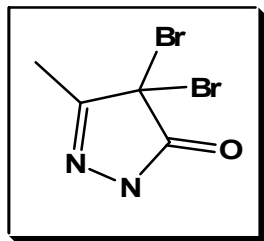
2-4-V-2- تحضير 4,4-ثنائي برومو-3-مثيل -5-أكسو- 2- بيرازولين (2) :

(4,4-dibromo-3-methyl-5-oxo-2-pyrazoline)

نذيب المركب (1) (60 غ ، 0.61مول) مع 240 مل من حامض الأستيك ، ثم نضيف إليه قطرات متتالية من مزيج من البروم (96غ ، 0.6 مول) في 60 مل من حامض الأستيك . المحلول يمزج في درجة الحرارة العادية طول الليل.

ثم نضيف 3 لترات من الماء ، فنلاحظ تشكل مركب ابيض يجفف في الحرارة العادية .

لنحصل على المركب (2) (80 %) ، البيانات الطيفية جاءت مطابقة لما ورد في المراجع .



(2)

V-3-4-2- تحضير حمض بيت-2- يونيك (حمض تيتروليك) (3) :

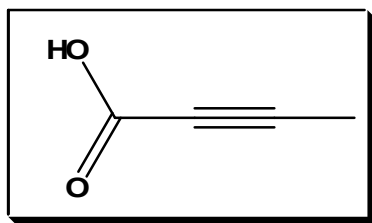
(but-2-ynic acid “tetrolic acid”)

نمزج محلولاً من الصودا (41غ ، 10%) في درجة حرارة -5°م ، ثم نضيف إليه قطرة بقطرة مزيجاً من المركب (2) (256غ ، 1 مول) في 120 مل من ثنائي إيثيل إيثر مع التحريك المستمر.

يبقى المزيج تحت درجة حرارة لا تتجاوز 0°م خلال ساعة ثم يترك في الحرارة العادية لمدة ساعة أخرى ، الطور المائي يتحول إلى حمض بإضافة HCl في درجة حرارة $T < 5^\circ$ ويتبع بإستخلاص الطور العضوي بثنائي إيثيل إيثر (3 x 150ml) .

يجفف المستخلص على (MgSO₄) ويرشح ثم يركز بجهاز التبخير تحت التفريغ ، ثم نمزج المستخلص في الهكسان باستخدام مكثف مرتد ، وبعد الترشيح نحصل على مركب بلوري ؛ **حامض التيتروليك (3) (المردود 85 %) .**

البيانات الطيفية جاءت مطابقة لما ورد في المراجع .



(3)

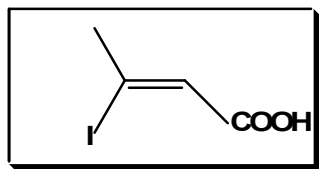
V-4-4-2- تحضير حامض 3-أيود بيت - 2 - إنيك (4) :

(3-iodobut-2-enoic acid)

نمزج حامض التيتروليك (10 غ ، 0.12مول) في ثنائي إيثيل إثير وبصيف إليه قطره بقطره من محلول حمض يوديد الهيدروجين HI 57% (35 غ ، 20.4مل) .

يسخن المزيج عند درجة 80°م بإستخدام مكثف مرتد لمدة 12ساعة ، بعد التبريد نضيف 100ملل من ثنائي إيثيل إثير و 40 ملل من محلول مشبع ل $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ للمزيج ثم نرج الخليط إلى غاية إختفاء اللون أحمر .

نقوم بالإستخلاص ثلاث مرات بثنائي إيثيل إثير، ويجفف المستخلص على (MgSO_4) ويرشح ثم يركز بجهاز التبخير تحت التفريغ ، لنتحصل على راسب أبيض الذي نعيد إذابته في خليط من (إيثير البترول/ ثنائي إيثيل إثير) : (15/85) لغرض البلورة لنحصل على المركب (4) .



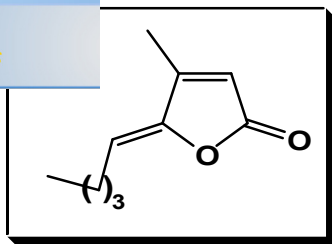
(4)

V-4-5- تحضير اللاكتونات :

نضيف المركب (4) إلى محلول كربونات البوتاسيوم (2 مكافئ) في DMF في وسط من النيتروجين، ثم نضيف الألكين (1.5 مكافئ) و يوديد النحاس (0.2 مكافئ) على التوالي. نسخن حتى 80°م طوال الليل ثم يبرد المحلول في درجة الحرارة العادية ونضيف إليه محلولاً مشبع من NH_4Cl ، ثم يتم الإستخلاص ب AcOEt ثلاث مرات. ونجفف المحلول على (MgSO_4) ثم نبخر المذيب ، ونضع المزيج إلى الفصل الكروماتوغرافي السريع (flash chromatography) بإستعمال الطور المتحرك من (إيثير البترول/ ثنائي إيثيل إثير)، وعلى حسب الألكين المضاف نتحصل على اللاكتونات التالية :

A- المركب (5)(Z)-4-مethyl-5-pentylidenefuran-2(5H)-one - أون :

(Z)-4-methyl-5-pentylidenefuran-2(5H)-one



(5)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ=0.91 (t, J=6.99Hz, 3H), 1.43(m, 4H), 2.13(s, 3H), 2.36(m, 2H), 5.30(t, J=7.93, 1H), 5.89(s, 1H).

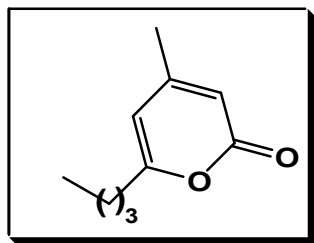
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ=11.61(1C), 13.70(1C), 22.29(1C), 25.83(1C), 31.02(1C), 113.24(1C), 115.79(1C), 150.65(1C), 154.71(1C), 169.53(1C).

والشكل رقم 10 يبين طيفي RMN 1H و RMN 13C للمركب (5).

B - المركب (6) -6-بيوتيل-4-ميثيل-2-أون :

(6-butyl-4-methyl-2H-pyran-2-one)



(6)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ=0.92 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.34(m, 2H), 1.62(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.44(t, J=7.55 Hz, 2H), 5.82(s, 1H), 5.93(s, 1H).

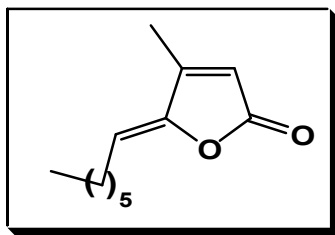
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ=13.35(1C), 21.04(1C), 21.73(1C), 28.59(1C), 32.93(1C), 105.45(1C), 110.05(1C), 156.15(1C), 162.91(1C), 164.56(1C).

والشكل رقم 11 يبين طيفي RMN 1H و RMN 13C للمركب (6).

C - المركب (7) -5-(Z) -هيبتيلايدين-4-ميثيل فيران-2 -أون :

pylidene-4-methylfuran-2(5H)-one



(7)

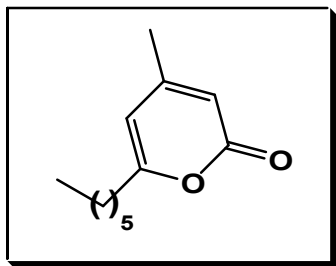
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ=0.84 (t, *J*=6.80 Hz, 3H), 1.25 (m, 6H), 1.43 (m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.31 (q, *J*=7.37 Hz, 2H), 5.27 (t, *J*=7.74Hz, 1H), 5.84(s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ=11.72(1C), 14.06(1C), 22.57(1C), 26.26(1C), 29.01(2C), 31.59(1C), 113.37(1C), 115.96(1C), 150.74(1C), 154.69(1C), 169.62(1C) .

والشكل رقم 12 يبين طيفي RMN 13C و RMN 1H للمركب (7) .

D- المركب (8) 6- هكسيل-4-مئيل -H2- بيران-2- أون :
(6-hexyl-4-methyl-2H-pyran-2-one)



(8)

$\delta=0.84$ (t, $J=6.66$ Hz, 3H), 1.30(m, 6H), 1.84(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.74(t, $J=7.69$ Hz, 2H), 5.83(s,1H), 5.94(s,1H).

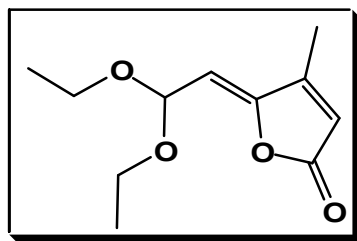
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

$\delta=14.14(1\text{C}), 21.56(1\text{C}), 22.60(1\text{C}), 26.95(1\text{C}), 28.78(1\text{C}), 31.56(1\text{C}), 33.78(1\text{C}), 105.79(1\text{C}), 110.70(1\text{C}), 156.34(1\text{C}), 163.51(1\text{C}), 165.15(1\text{C}).$

والشكل رقم 13 يبين طيفي RMN 1H و RMN 13C للمركب (8).

E- المركب (9)-(Z)-5-(2,2-ثنائي إيثوكسي إيثوكسي إيثيلدين)-4-ميثيل فيران-2(H5)-أون:

(Z)-5-(2,2-diethoxyethylidene)-4-methylfuran-2(5H)-one



(9)

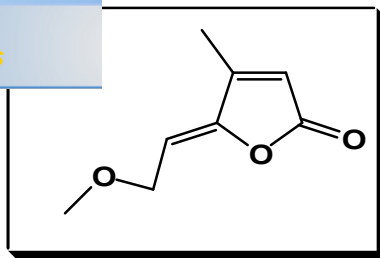
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta=1.23$ (t, $J=6.99$ Hz, 6H), 2.14(s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 5.35(d, $J=7.74$ Hz, 1H), 5.44(d, $J=7.74$ Hz, 1H), 5.99(s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

$\delta=11.90(1\text{C}), 15.32(2\text{C}), 62.69(2\text{C}), 96.99(1\text{C}), 107.95(1\text{C}), 117.98(1\text{C}), 151.49(1\text{C}), 155.27(1\text{C}), 168.61(1\text{C}).$

والشكل رقم 14 يبين طيفي RMN 1H و RMN 13C للمركب (9).

F- المركب (10)-(Z)-5-(2-ميثوكسي إيثيلدين)-4-ميثيل فيران-2(H5)-أون:
(Z)-5-(2-methoxyethylidene)-4-methylfuran-2 (5H)-one



(10)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta=2.16(\text{s}, 3\text{H}), 3.39(\text{s}, 3\text{H}), 4.29(\text{d}, J=6.80\text{ Hz}, 2\text{H}), 5.41(\text{t}, J=6.80\text{ Hz}, 1\text{H}), 5.98(\text{s}, 1\text{H})$.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

$\delta=12.16(1\text{C}), 58.96(1\text{C}), 66.87(1\text{C}), 108.30(1\text{C}), 117.81(1\text{C}), 150.63(1\text{C}), 154.74(1\text{C}), 169.48(1\text{C})$.

والشكل رقم 15 يبين طيفي RMN ^{13}C و RMN ^1H للمركب (10) .

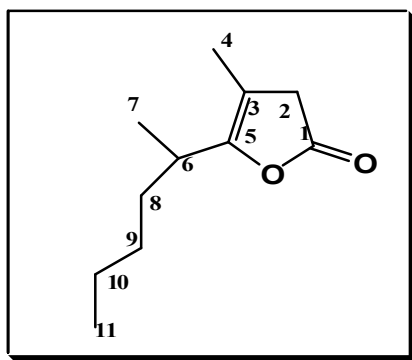
V-6-4- الإضافة النحاسية العضوية-1,6 :

1- في جو غازي من النيتروجين ، نضيف قطرة بقطرة من مثيل الليثيوم (1,6مولي في الإيثر، 3 مكافئ) على خليط من أيود النحاس في الإيثر اللامائي عند -5°C ، بعدما يصبح المحلول شفاف ، نضيف إليه اللاكتون قطرة بقطرة ونترك المزيج يتفاعل في 0°C لمدة 1 ساعة و نبرده حتى -80°C ، ثم نضيف محلول مائي مشبع لـ NH_4Cl و NH_4OH (10:90)، ويتحرك حتى الصعود إلى درجة الحرارة العادية حيث يتم إستخلاصه ثلاث مرات بـ acétate d'éthyle (AcOEt).

المحلول يجفف على MgSO_4 ويبخر المذيب ، ثم ينقى الزيت المتبقي من خلال العمود الكروماتوغرافي بإستعمال إيثرالبتروول /إيثر في الطور المتحرك. بالنسبة للمركبات التي تحتوي على مجموعة الهيدروكسيل نتبع نفس الطريقة المبينة أعلاه لكننا نحقن الأكسجين في المزيج قبل عملية الإضافة لـ NH_4Cl . المركبات المتحصل عليها بالإضافة هي كالتالي :

a - المركب (11) 5-(هيكسان-2-يل)-4-مethyl في

(5-(hexan-2-yl)-4-methylfuran-2(3H)-one)



(11)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ=0.87(t, 3H, H11), 1.11(d, J=6.99Hz, 3H, H7), 1.26-1.60(m, 6H, H8-H10), 1.71(s, 3H, H4) 2.27(m, 1H, H6), 3.10(s, 2H, H2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ=10.82(1C, C7), 14.16(1C, C11), 18.32(1C, C4), 22.68(1C, C10), 29.93(1C, C9), 30.77(1C, C6), 33.75(1C, C8), 38.23(1C, C2), 106.90(1C, C3), 153.29(1C, C5), 176.71(1C, C1).

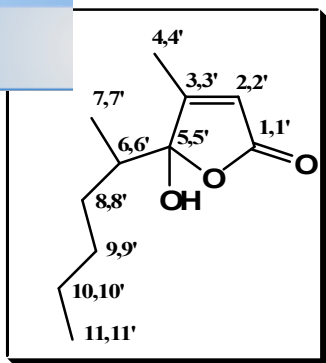
-ESI+: 200 [M+NH₄]

والشكل رقم 16 يبين طيفي RMN 13C و RMN 1H للمركب (11) .

b- المركب (12) 5-(هيكسان-2-يل)-5-هيدروكسي-4-مethyl فيران-2-(H5)-أون

:

(5-(hexan-2-yl)-5-hydroxy-4-methylfuran-2(5H)-one)



(12)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ =0.76(d, J =6.61, 3H, H7), 0.88(t, 3H, H11), 1.11(d, J =6.61, 3H, H7'), 1.24-1.42(m, 6H, H8-10), 1.89 (m, 1H, H6) , 2.02(s, 3H, H4), 4.08 (bs, 1H, OH), 5.71(s, 1H, H2)

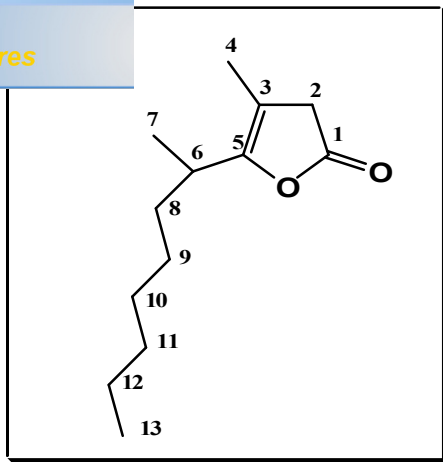
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ =12.33(1C, C7), 13.01(1C, C11), 13.12(1C, C11'), 13.38(1C, C7'), 14.15(2C, C4, C4') 22.80(1C, C10), 22.97(1C, C10'), 29.07(1C, C8) 29.55(1C, C8') 29.89(2C, C9, C9'), 37.88(1C, C6) 37.99(1C, C6') 110.50(1C, C2, C2'), 118.06(1C, C5), 118.28(1C, C5'), 167.85(1C, C3), 168.07(1C, C3'), 171.58(C, C1), 171.66(1C, C1').

-ESI+: 216 [M+NH₄]⁺

والشكل رقم 17 يبين طيفي RMN ¹³C و RMN ¹H للمركب (12).

c- المركب (13) 4-مethyl-5-(لاكتون-2-يل) فيران-2(3H)-أون :
(4-methyl-5-(octan-2-yl)furan-2(3H)-one)



(13)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ=0.85 (t, 3H, H13), 1.08(d, J=6.99Hz, 3H, H7), 1.22(m, 8H, H9-H12), 1.37-1.49(m, 2H, H8), 1.69(s, 3H, H4), 2.54(m, 1H, H6), 3.08(s, 2H, H2).

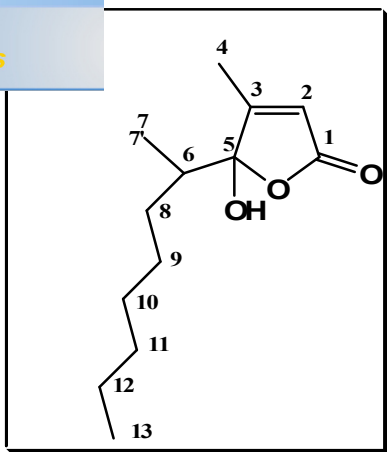
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ=10.76(1C, C13), 14.12(1C, C7), 18.25(1C, C4), 22.69(1C, C12), 27.63(1C, C9), 29.21(1C, C7), 30.71(1C, C6), 31.86(1C, C11), 33.99(1C, C8), 38.16(1C, C2), 106.87(1C, C3), 153.22(1C, C5), 176.61(1C, C1).

-ESI+: 228 [M+NH₄]⁺

والشكل رقم 18 يبين طيفي RMN ¹H و RMN ¹³C للمركب (13).

d- المركب (14) 5 - هيدروكسي-4-مethyl-5-(لاكتون-2-يل) فيران-2(5H)-أون :

5-hydroxy-4-methyl-5-(octan-2-yl)furan-2(5H)-one



(14)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ =0.87 (t, 3H, H13), 0.77 (d, J =6.8Hz, 3H, H7), 1.12 (d, J =6.8Hz, 3H, H7'), 1.29(m, 10H, H8-H12), 1.92(m, 1H, H6), 2.03(s, 3H, H4), 3.45(bs, 1H, OH), 5.79(s, 1H, H2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ =13.09, 13.30(1C, C7, 7'), 13.08(1C, C13), 14.14(1C, C4) 22.70(1C, C12), 27.27(1C, C8), 29.40(1C, C9) 30.15(1C, C10), 31.86(1C, C11) 37.96(1C, C6), 110.73(1C, C2), 116.09(1C, C5), 168.11(1C, C3), 171.84(1C, C1).

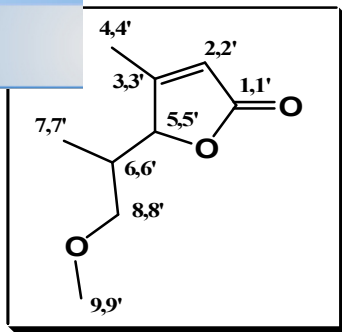
-ESI+: 244 [M+NH₄]⁺

والشكل رقم 19 يبين طيفي RMN ¹³C و RMN ¹H للمركب (14).

e- المركب (15) 5-(1-مethyl هيدروكسي بروبان لاکتون-2-مethyl)-4-مethyl فيران-2-

(H5)-أون :

5-(1-methoxypropan-2-yl)-4-methylfuran-2(5H)-one



(15)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ =0.63(d, J =7Hz, 3H, H7), 1.09(d, J =7Hz,3H, H7'), 2.01(s, 3H, H4),
2.08(s, 3H, H4'), 2.18(m, 1H, H6), 2.33(m, 1H, H6'), 3.15(m, 2H,H8),
3.18(s,3H,H9), 3.36(s,1H, H9'), 3.44(m, 2H, H8'), 4.82(s, 1H, H5),
5.11(s, 1H, H5'), 5.75(s, 1H, H2), 5.82(s, 1H, H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ =8.16(1C, C7), 13.90 (1C, C7'), 14.68(1C, C4), 35.00(1C,C6),
35.75(1C, C6'), 58.76(1C, C9), 59.04(1C,C9'), 72.24(1C,C8), 74.41(1C,
C8'),83.82(1C,C5), 86.82(1C, C5'), 116.49(1C, C2), 117.62(1C, C2'),
168.25(1C, C3), 169.17(1C, C3'), 173.63(2C, C1,C1').

-ESI+: 188 [M+NH₄]⁺

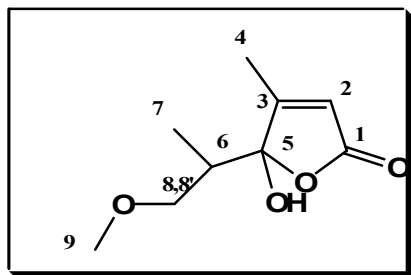
والشكل رقم 20 يبين طيفي RMN ¹³C و RMN ¹H للمركب (15).

f- المركب (16) 5-هيدروكسي-5-(1-ميثيل هيدروكسي بروبان-2-يل)-4-ميثيل

فيران- 2 (H5)-أون :

propan-2-yl)-4-methylfuran-2(5H)-

one:



(16)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ =0.64(d, J =7.04Hz, 3H, H7), 2.01(s, 3H, H4), 2.37(m, 1H, H6), 3.42(s, 3H, H9), 3.57(dd, J =3.97, 9.22, 1H, H8), 3.83(dd, J =9.22, 11.00, 1H, H8'), 6.70(s, 1H, H2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ =11.09(1C, C7), 12.64(1C, C4), 36.85(1C, C6), 59.40(1C, C9), 75.71(1C, C8), 110.24(1C, C5), 118.88(1C, C2), 165.78(1C, C3), 171.09(1C, C1).

-ESI+: 204 [M+NH₄]⁺

والشكل رقم 21 يبين طيفي RMN ¹³C و RMN ¹H للمركب (16).

VI-1- تمهيد :

بعد تحضير مشتقات الألكيليددين بيتونوليد ، توجهنا لمعرفة خصائصه البيولوجية ، التي يمكن أن تحملها هذه المركبات .

لذى قمنا بدراسة تأثير هذه المركبات على ثلاث أنواع من البكتيريا المضرة بصحة الإنسان ، وذلك بمساعدة مستشفى محمد بوضياف بورقلة ، والبكتيريا المستخدمة هي ؛

. **Escherichia coli ، Enterobacter hafniae ، Proteus mirabilis**

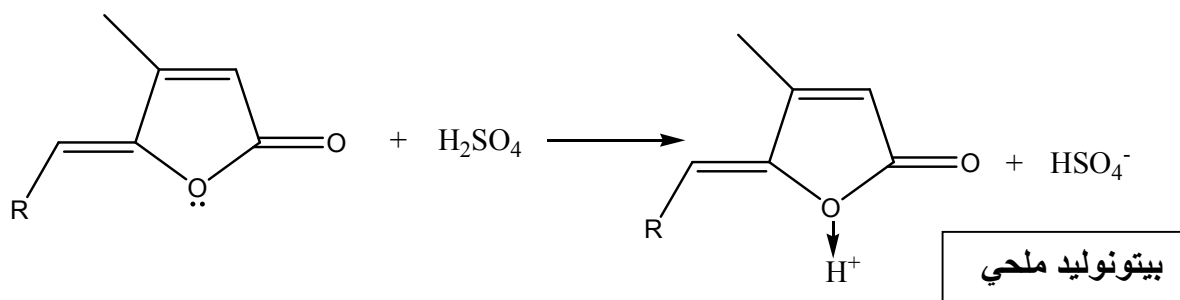
VI-2- طريقة العمل :

VI-2-1- البحث عن المذيب المناسب :

لتطبيق هذه الإختبارات قمنا أولاً بالبحث عن المذيب المناسب لمركبات الألكيليددين بيتونوليد ، ولكن قبل القيام بهته الإختبارات ، وبالنظر إلى مجموعة من المعطيات منها ؛

- مركبات البيتونوليد لا تذوب في الماء ، بل تذوب في المذيبات العضوية .
- البكتيريا حساسة للمذيبات العضوية ، وهذا الأخير قد يصل لحد قتل الحشرات ناهيك عن البكتيريا .

من هذه المعطيات ، وبعد البحث المتواصل ، توصلنا إلى حل لهذه المشكلة ، حيث أعطتنا إضافة حامض الكبريت المخفف بكميات مدروسة إلى مركبات البيتونوليد ناتج ملحي في التفاعل التالي :



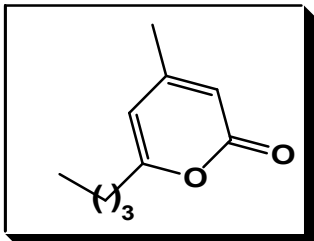
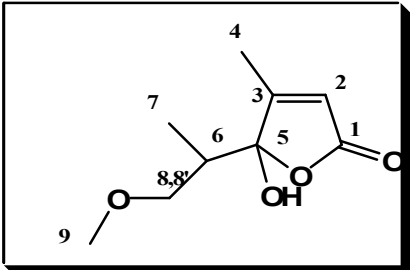
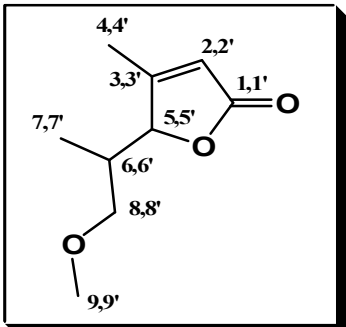
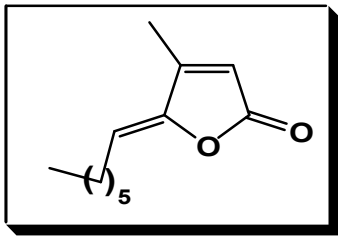
وهذا الأخير يمكنه الذوبان في الماء كليا ، وبهذا نكون قد أجبنا على هذا الإشكال ، ونستطيع أن نظهر الفعالية البيولوجية بكل وضوح و أكثر موضوعية .

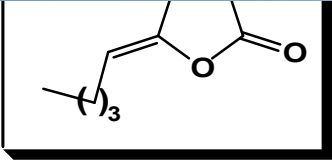
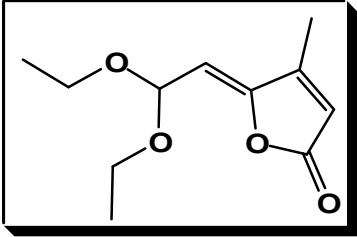
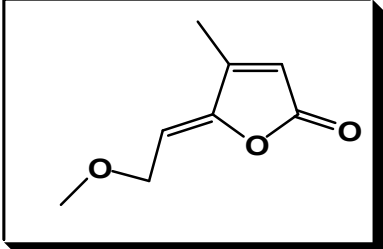
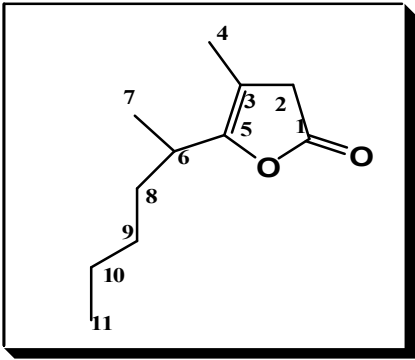
VI-2-2- تحضير المحاليل :

حضرنا ثماني مركبات ، كل مركب أخذنا له ثلاث تراكيب وقد أخذنا أنواع مختلفة من المركبات منها ؛ بيرانون ومن البيورينيات الأربعة من الإضافة الكيميائية ، وثلاث بعدها ، لملاحظة مدى احتمال إحتواءه على أي نوع من الفعالية البيولوجية .

ملاحظة :

ترقيم المركبات التالية ليعبر عن الترقيم الموجود في المحور السابق ؛

البنية	التسمية	المركبات
	6-butyl-4-methyl-2H-pyran-2-one (بيرانون)	المركب 01
	5-hydroxy-5-(1-methoxypropan-2-yl)-4-methylfuran-2(5H)-one	المركب 02
	5-(1-methoxypropan-2-yl)-4-methylfuran-2(5H)-one	المركب 03
	(Z)-5-heptylidene-4-methylfuran-2(5H)-one	المركب 04

	<p><i>(Z)</i>-4-methyl-5-pentylidene-furan-2(5H)-one</p>	<p>المركب 05</p>
	<p><i>(Z)</i>-5-(2,2-diethoxyethylidene)-4-methylfuran-2(5H)-one</p>	<p>المركب 06</p>
	<p><i>(Z)</i>-5-(2-methoxyethylidene)-4-methylfuran-2(5H)-one</p>	<p>المركب 07</p>
	<p>5-(hexan-2-yl)-4-methylfuran-2(3H)-one</p>	<p>المركب 08</p>

ولبدأ الإختبار قمنا بتحضير مايلي :

3-2-VI- تحضير الوسط الزراعي :

نقوم بإذابة الوسط المغذي Mueller Hinton (1) ، ثم نسكب كميات محددة بمقدار 20 مل /علبة ، ثم نوزعها على كامل العلبة بشكل متجانس ، ثم يجفف في الفرن لمدة 20 د لإزالة الرطوبة المتبقية .

VI-2-4- تحضير الأقراص :

نقص أوراق الترشيح لبيفارد على شكل أقراص ذات أقطار 6مم ، تم نضعها في السبب إحتبار للتعقيم داخل الفرن في درجة حرارة 120°م لمدة زمنية قدرها 30 دقيقة .

VI-2-5- تحضير المعلق الميكروبي :

نأخذ بإستخدام ملقاط بلاتيني جذمة بكتيرية لإحدى الأنواع البكتيرية ، ونغمسها في أنبوب إختبار يحوي 10مل من كلورير الصوديوم ، ثم نسكب 01 مل من المعلق الميكروبي في علب بتري ونوزعها بإستعمال ساحة (Rataux) ، بحيث تشمل كل الحواف ونتركها في الحاضنة لمدة 15 د في درجة حرارة 37° م .

VI-3- حقن المضاد الحيوي :

نضع الأقراص في العلب (06 أقراص لكل علبه 10 سم) ، بحيث توضع على بعد مسافات متساوية ثم نحقن في الأقراص حجوم مختارة من المضاد الحيوي ونتركها في الحاضنة لمدة 24 ساعة في درجة حرارة 37° م .

مبدأ العمل : نزرع الجذمة البكتيرية المراد دراستها على علب بتري ، مع الحذر من بقاء الماء فيها ، وتترك في الحاضنة لمدة 15 د لتجف ، ثم توضع الأقراص على سطح الوسط الجيلوزي ، بحيث نترك مسافات متساوية فيما بينها وتعامل الأقراص بالمضاد الحيوي بتراكيز مختلفة ، ونتركها في الحاضنة لمدة 24 سا وفي درجة حرارة تقدر بـ 37° م .

VI-4- النتائج والمناقشة :

قراءة النتائج تتم بقياس قطر دائرة التثبيط حول هذه الأقراص .

نلخص النتائج المتحصل عليها لكل المركبات فيميلي :

VI-4-1- دراسة تأثير المركبات على بكتيريا Escherichia coli :

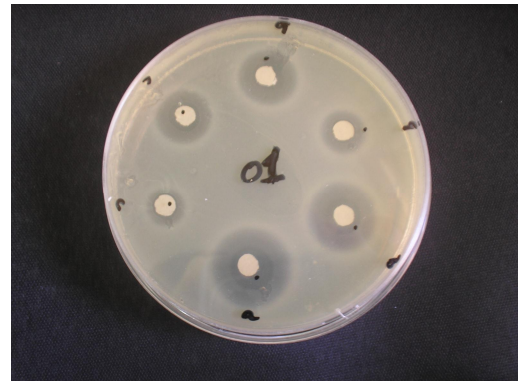
قمنا بأخذ ثلاث تراكيز مختلفة لكل مركب ، وبعد التحض
والحقن بالمركبات المختلفة وبعد الحضان لمدة 24 سا ، نرسم بيئس التركيب المركب
في علب بتري ، وكررنا العملية أكثر من مرة للتأكد من النتائج المحصل عليها ، فخلصنا إلى
النتائج المدونة في الجدول رقم 03 كالتالي :

قطر منطقة التثبيط (مم)	التراكيز (10^{-3} مول / لتر)		المركب
20	0.073	التركيز a	01
17	0.042	التركيز b	
14	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	02
-	0.042	التركيز b	
-	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	03
-	0.042	التركيز b	
-	0.015	التركيز c	
17	0.073	التركيز a	04
15	0.042	التركيز b	
12	0.015	التركيز c	
14	0.073	التركيز a	05
10	0.042	التركيز b	
09	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	06
-	0.042	التركيز b	

	0.015	التركيز c	
14	0.073	التركيز a	المركب 07
10	0.042	التركيز b	
07	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	المركب 08
-	0.042	التركيز b	
-	0.015	التركيز c	

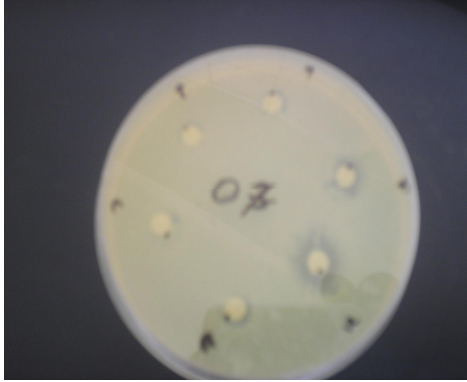
الجدول رقم 03 : تغير قطر الكبت لبكتيريا *Escherichia coli* بتغير التركيز

والشكل رقم 22 الموالى يبين وبوضوح أقطار الكبت لبكتيريا *Escherichia coli* :

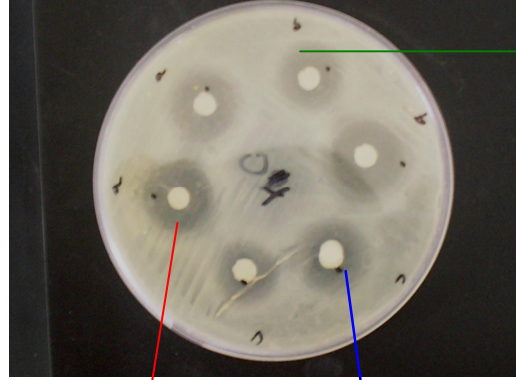


المر

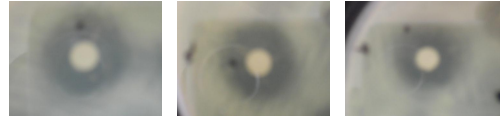
المركب 01 المضاف للمعلق البكتيري



المركب 07 المضاف للمعلق البكتيري



المركب 04 المضاف للمعلق البكتيري



قطر التثبيط
للتركيز a

قطر التثبيط
للتركيز b

قطر التثبيط
للتركيز c

الشكل رقم 22 : تأثير مشتقات البيبتونوليد على البكتيريا المستعملة من نوع
Escherichia coli

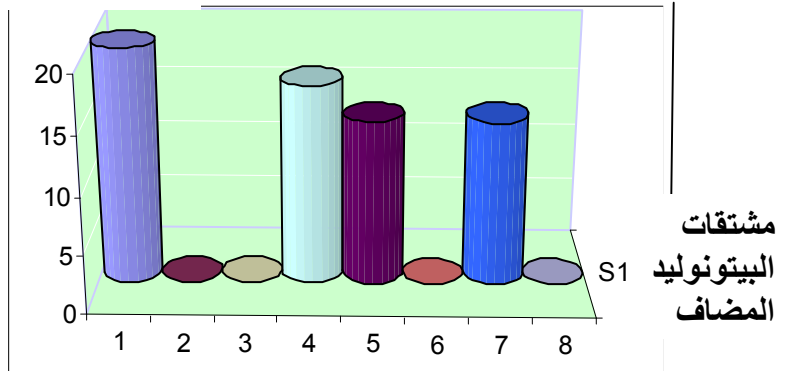
تفسير النتائج :

لتوضيح النتائج أكثر قمنا برسم أشكال هندسية ، توضح تغير طبقة التثبيط لبكتيريا الإشيريشيا
كولي بدلالة التركيز المضاف .

* عند التركيز $0,073 \cdot 10^{-3}$ (مول/لتر):

قطر طبقة
التثبيط (مم)

- 1 المركب 01
- 2 المركب 02
- 3 المركب 03
- 4 المركب 04
- 5 المركب 05
- 6 المركب 06
- 7 المركب 07
- 8 المركب 08



الشكل رقم 23: تأثير مشتقات البيبتونوليد ذو التركيز 10^{-3} . 0,073 مول/لتر على بكتيريا الإشريشيا كولي

من الشكل رقم 23 ؛ قطر التثبيط 20مم بالنسبة للمركب 01 وقطر التثبيط 17مم بالنسبة للمركب 04 ، ومنه نستطيع القول أن بكتيريا Escherichia coli متوسطة الحساسية تجاه هذين المركبين .
التثبيط 14مم بالنسبة للمركبين 05 و 07 ومنه نقول أن البكتيريا ضعيفة الحساسية عند هذه المركبات .
بينما المركبات 02,03,06,08 لم تظهر أي فعالية .

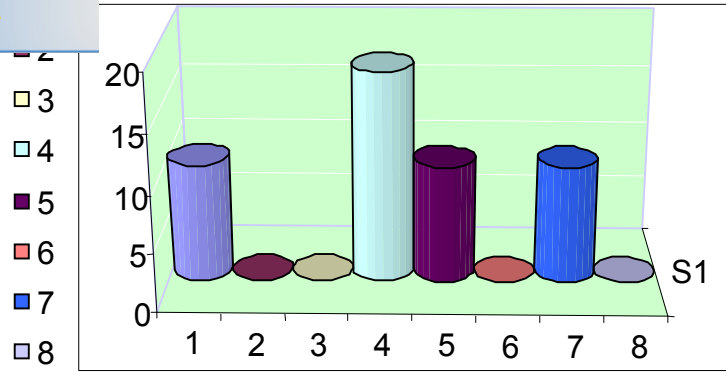
* عند التركيز 10^{-3} . 0,042 مول/لتر .

قطر طبقة
التثبيط (مم)

- 01 المركب
- 02 المركب
- 03 المركب
- 04 المركب
- 05 المركب
- 06 المركب
- 07 المركب
- 08 المركب

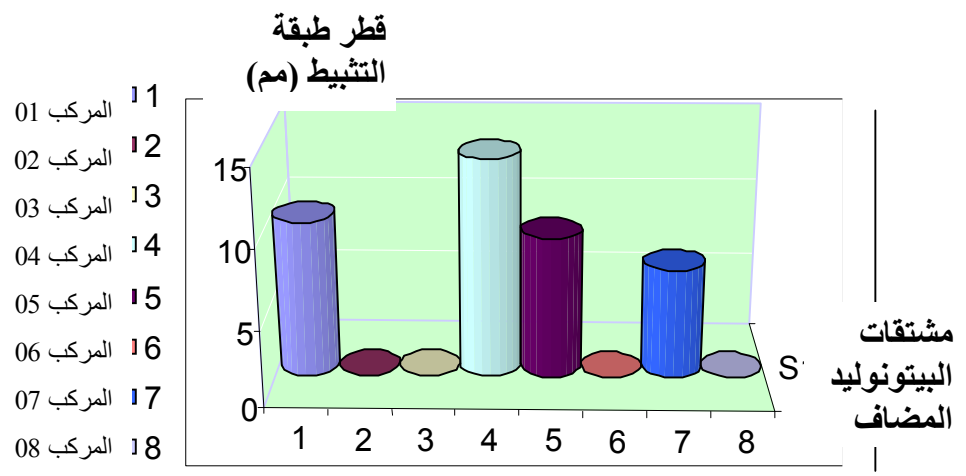
مشتقات
البيبتونوليد
المضاف

شكل رقم 24: تأثير مشتقات البيبتونوليد ذو التركيز



من الشكل رقم 24 ؛ قطر التثبيط 17 مم بالنسبة للمركب 01 ومنه نستطيع القول أن بكتيريا Escherichia coli متوسطة الحساسية تجاهه .
وقطر التثبيط 15 مم بالنسبة للمركب 04 و 10 مم بالنسبة للمركبين 05 و 07 ، ومنه نستطيع القول أن البكتيريا ضعيفة الحساسية تجاه تلك المركبات .
بينما المركبات 02, 03, 06, 08 لم تظهر أي فعالية .

* عند التركيز 0,015 . 10⁻³ مول/لتر:



الشكل رقم 25: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 0,015 . 10⁻³ مول/لتر على بكتيريا الإشريشيا كولي

من الشكل رقم 25 ؛ قطر التثبيط للبكتيريا أقل من 14 مم بالنسبة لأغلب المركبات وبالتالي نقول أن البكتيريا ضعيفة الحساسية عند هذا التركيز للمركبات .
بينما المركبات 02, 03, 06, 08 لم تظهر أي فعالية .

VI-4-2- دراسة تأثير المركبات على بكتيريا

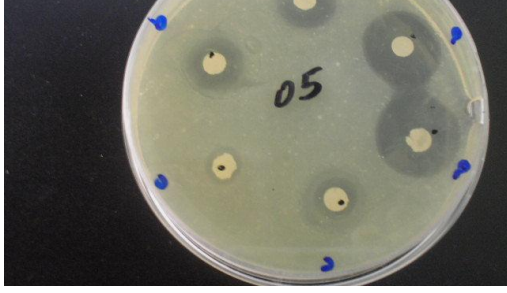
قمنا بأخذ ثلاث تراكيز مختلفة لكل مركب وبنفس الطريقة للدراسة السابقة ، خلصنا إلى النتائج المدونة في الجدول رقم 04 كالتالي :

التركيز (10 ⁻³ مول / لتر)	قطر منطقة التثبيط (مم)	المركب
0.073	16 مم	المركب 01
0.042	11 مم	التركيز a
0.015	10 مم	التركيز b
0.073	-	التركيز c
0.042	-	المركب 02
0.015	-	التركيز a
0.073	-	التركيز b
0.042	-	التركيز c
0.073	25 مم	المركب 03
0.042	22 مم	التركيز a
0.015	15 مم	التركيز b
0.073	20 مم	التركيز c
0.042	14 مم	المركب 04
0.015	10 مم	التركيز a
0.073	-	التركيز b
0.042	-	التركيز c
0.015	-	المركب 05
0.073	-	التركيز a
0.042	-	التركيز b
0.015	-	التركيز c
0.073	-	المركب 06
0.042	-	التركيز a
0.015	-	التركيز b

	0.073	التركيز a	المركب
-	0.042	التركيز b	07
-	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	المركب
-	0.042	التركيز b	08
-	0.015	التركيز c	

الجدول رقم 04 : تغير قطر الكبت لبكتيريا *Proteus mirabilis* بتغير التركيز

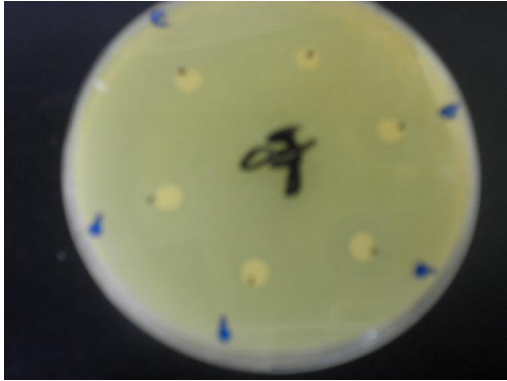
والشكل رقم 26 الموالي يبين وبوضوح أقطار الكبت لبكتيريا *Proteus mirabilis* :



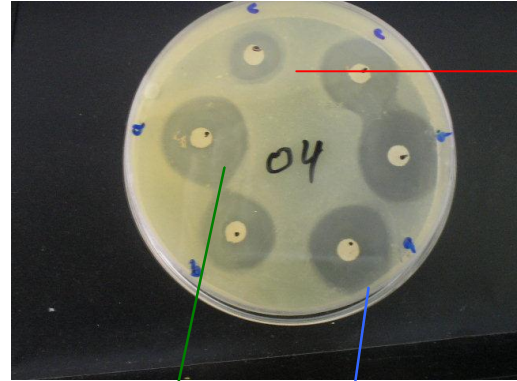
المركب 05 المضاف للمعلق البكتيري



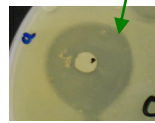
المركب 01 المضاف للمعلق البكتيري



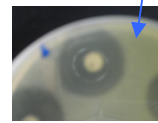
المركب المضاف -07



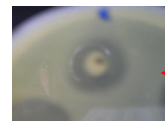
المركب المضاف -04



قطر التثبيط
للتركيز a



قطر التثبيط
للتركيز b



قطر التثبيط
للتركيز c

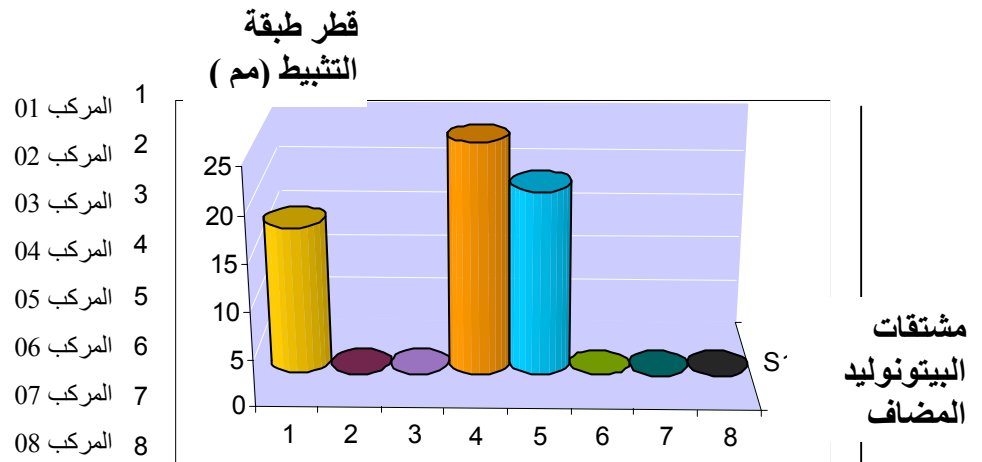
الشكل رقم 26 : تأثير مشتقات البيتونوليد على البكتيريا المستعملة من نوع

Proteus mirabilis

وقمنا برسم أشكال هندسية توضح تغير طبقة التثبيط لبكتيريا بدلالة **Proteus mirabilis** التركيز المضاف.

تفسير النتائج :

* عند التركيز 10^{-3} .0,073 (مول/لتر):



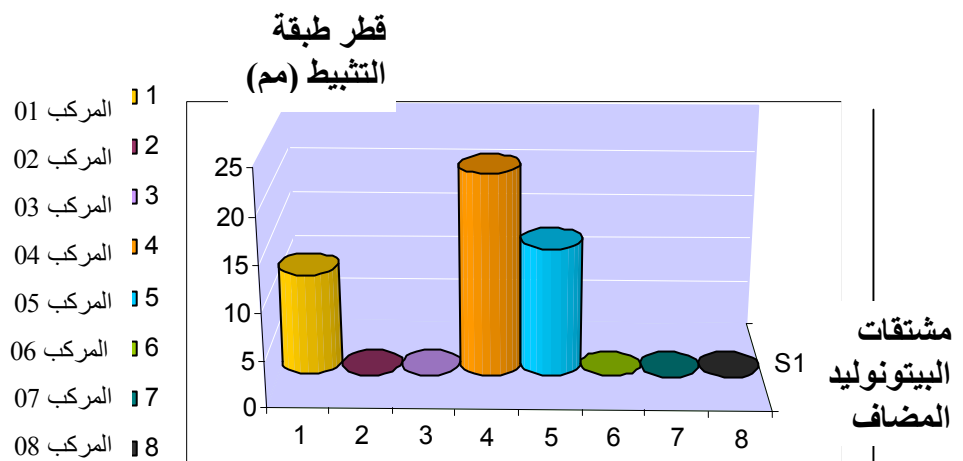
الشكل رقم 27: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 10^{-3} .0,073 مول/لتر على بكتيريا *Proteus mirabilis*

من الشكل رقم 27 ؛ قطر التثييط 25مم بالنسبة للمركب 04 فنقول أن البكتيريا *Proteus mirabilis* حساسة عنده .

وقطر التثييط 20مم بالنسبة للمركب 05 و 16مم بالنسبة للمركب 01 فهي متوسطة الحساسية عند هذين المركبين .

بينما المركبات 08,07,06,03,02 لم تظهر أي فعالية .

* عند التركيز 10^{-3} .0,042 مول/لتر :



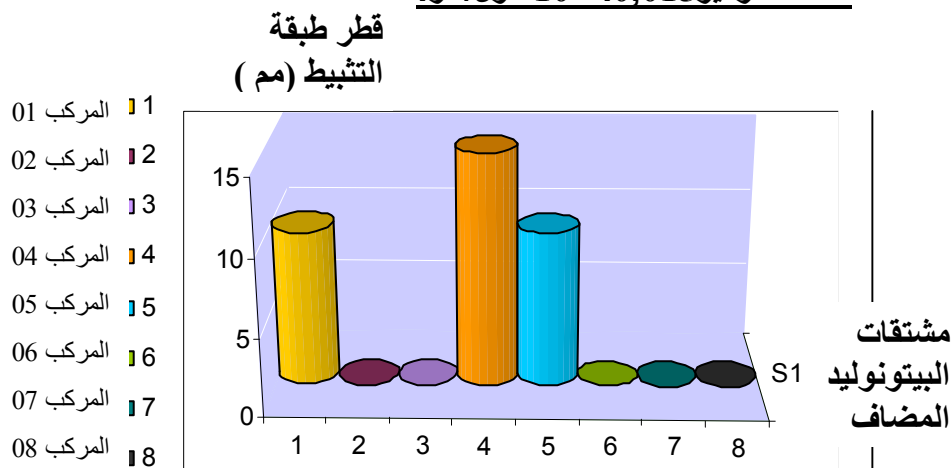
الشكل رقم 28: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 10^{-3} .0,042 مول/لتر على بكتيريا *Proteus mirabilis*

وقطر التثبيط 14مم بالنسبة للمركب 05 و 11مم بالنسبة للمركب 04

الحساسية تجاه هذه المركبات .

بينما المركبات 02,03,06,07,08 لم تظهر أي فعالية .

*** عند التركيز 10^{-3} .0,015 مول/لتر:**



الشكل رقم 29: تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 10^{-3} .0,015 مول/لتر على

بكتيريا *Proteus mirabilis*

- من الشكل رقم 29 ؛ قطر التثبيط للبكتيريا *Proteus mirabilis* 15 مم بالنسبة للمركب 04

ووجدنا قطر التثبيط 10 مم للمركبات 01، 05 ومنه نقول أن البكتيريا ضعيفة الحساسية عند

هذه المركبات .

بينما المركبات 02,03,06,07,08 لم تظهر أي فعالية .

VI-4-3- دراسة تأثير المركبات على بكتيريا *Enterobacter hafniae*

قمنا بأخذ ثلاث تراكيز مختلفة لكل مركب وبنفس الطريقة
المدونة في الجدول رقم 05 كالتالي :

قطر منطقة التثبيت (مم)	التراكيز (10^{-3} مول / لتر)		المركب
17	0.073	التركيز a	01
12	0.042	التركيز b	
9	0.015	التركيز c	
20	0.073	التركيز a	02
18	0.042	التركيز b	
13	0.015	التركيز c	
21	0.073	التركيز a	03
10	0.042	التركيز b	
09	0.015	التركيز c	
28	0.073	التركيز a	04
20	0.042	التركيز b	
14	0.015	التركيز c	
35	0.073	التركيز a	05
30	0.042	التركيز b	
20	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	06
-	0.042	التركيز b	
-	0.015	التركيز c	
12	0.073	التركيز a	07
9	0.042	التركيز b	

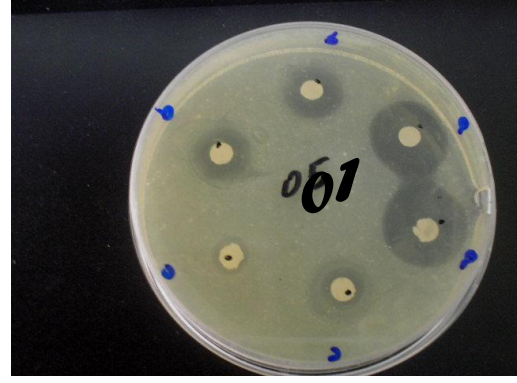
	0.015	التركيز c	
-	0.073	التركيز a	المركب
-	0.042	التركيز b	08
-	0.015	التركيز c	

الجدول رقم 05 : تغير قطر الكبت لبكتيريا *Enterobacter hafniae* بتغير التركيز

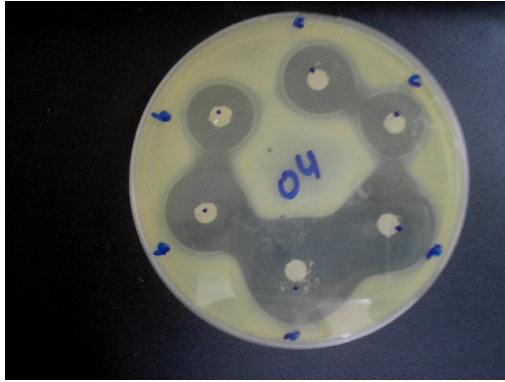
والشكل رقم 30 الموالي يبين وبوضوح أقطار الكبت للمركبات التي أعطت نتائج إيجابية مع المضادات الحيوية :



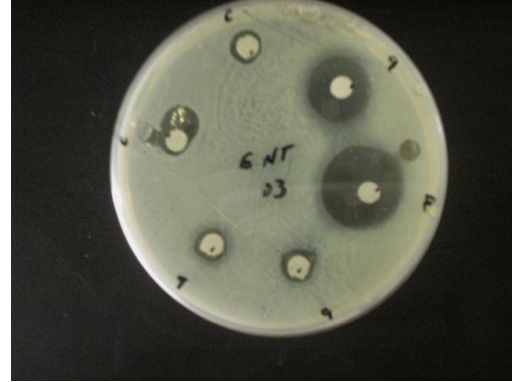
02- المركب المضاف



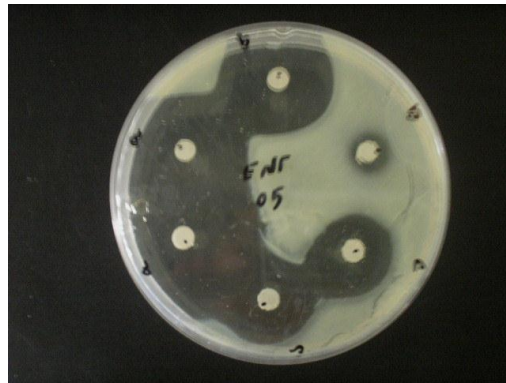
01- المركب المضاف



04- المركب المضاف



03- المركب المضاف



05- المركب

الشكل رقم 30: تأثير مشتقات البيبتونوليد على البكتيريا المستعملة من نوع ؛

Enterobacter hafniae

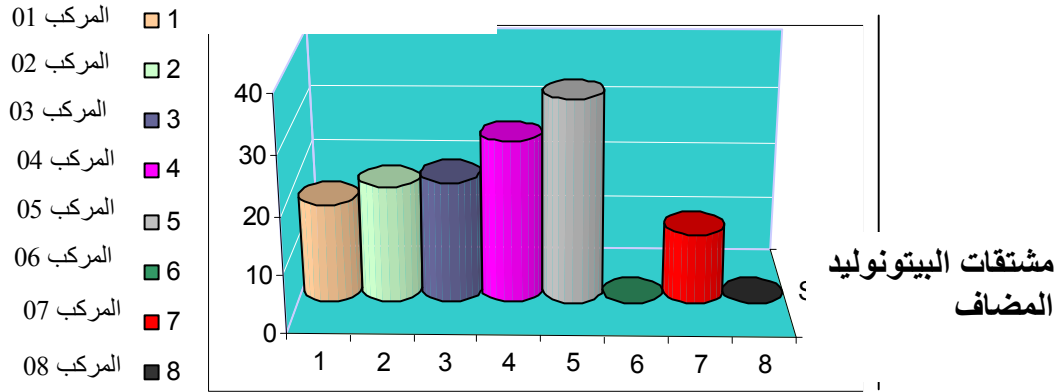
وقمنا أيضا برسم أشكال هندسية توضح تغير طبقة التثبي

. Enterobacter hafniae

تفسير النتائج :

* عند التركيز 10^{-3} .0,073 مول/لتر :

قطر طبقة التثبيط (مم)



الشكل رقم 31 تأثير مشتقات البيتونوليد ذو التركيز 10^{-3} .0,073 مول/لتر على بكتيريا Enterobacter hafniae

- من الشكل رقم 31 ؛ قطر التثبيط 21 مم بالنسبة للمركب 03 ، 28 مم بالنسبة للمركب

04 و 35 مم بالنسبة للمركب 05 ومنه نستطيع القول أن بكتيريا Enterobacter

hafniae حساسة عند هذه للمركبات .

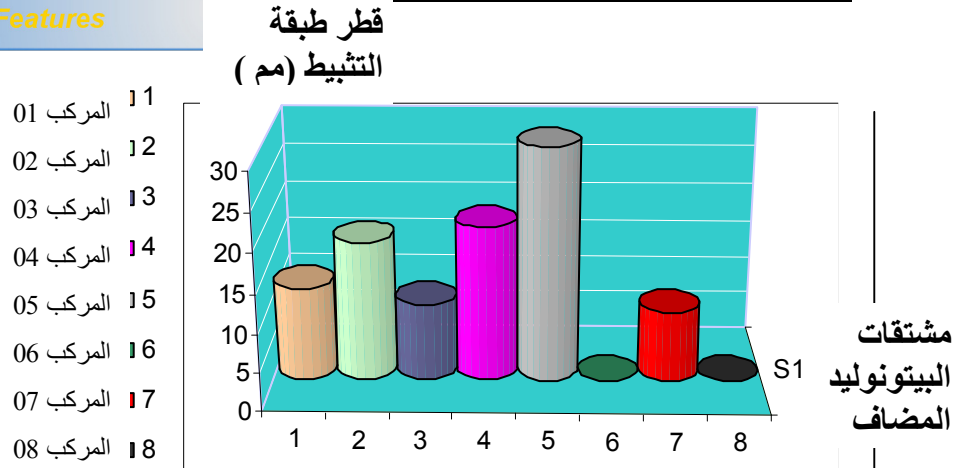
وقطر التثبيط 17 مم بالنسبة للمركب 01 ، 20 مم بالنسبة للمركب 02 فنقول أن البكتيريا

متوسطة الحساسية تجاه هذين المركبين .

قطر التثبيط 12 مم بالنسبة للمركب 07 فالبكتيريا إذن ضعيفة الحساسية تجاهه .

بينما المركبات 08,06 لم تظهر أي فعالية .

* عند التركيز 10^{-3} . 0,042 مول/لتر :



الشكل رقم 32: تأثير مشتقات البيبتونوليد ذو التركيز 10^{-3} . 0,042 مول/لتر على بكتيريا *Enterobacter hafniae*

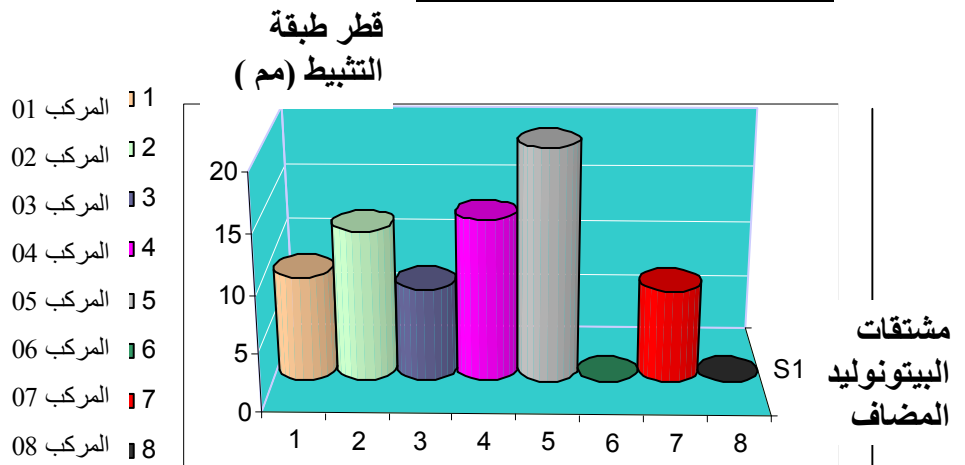
من الشكل رقم 32 ؛ قطر التثبيط 30 مم بالنسبة للمركب 05 فنستطيع القول ان بكتيريا *Enterobacter hafniae* حساسة تجاهه .

قطر التثبيط 18 مم بالنسبة للمركب 02 و 20 مم بالنسبة للمركب 04 فنقول أن البكتيريا متوسطة الحساسية تجاه هذين المركبين .

قطر التثبيط 12 مم بالنسبة للمركب 01 و 10 مم بالنسبة للمركب 03 و 09 مم بالنسبة للمركب 07 أي أن البكتيريا ضعيفة الحساسية تجاه هذه المركبات .

بينما المركبات 06, 08 لم تظهر أي فعالية .

* عند التركيز 10^{-3} . 0,015 مول/لتر:



الشكل رقم 33: تأثير مشتقات البيبتونوليد ذو التركيز 10^{-3} . 0,015 مول/لتر على بكتيريا *Enterobacter hafniae*

من الشكل رقم 33 ؛ قطر التثبيط للبكتيريا 20مم بالذ

البكتيريا متوسطة الحساسية عنده

وقطر التثبيط 14، 13، 09، 08 مم للمركبات 04 ، 02 ، 01 ، 03، 07 على الترتيب ،

أي أن البكتيريا ضعيفة الحساسية عند هذه المركبات .

بينما المركبات 08,06 لم تظهر أي فعالية .

5-VI- النتيجة العامة:

على ضوء النتائج المتحصل عليها في الدراسة السابقة ، نستطيع من مختلف التراكيز تحديد

حساسية كل نوع من البكتيريا تجاه كل مركب ، والجدول رقم 06 الموالي يوضح هذه

التفاصيل :

درجة حساسية البكتيريا المستعملة			مشتقات البتونوليد
Enterobacter hafniae	Proteus mirabilis	Escherichia coli	
I	I	I	01
I	-	-	02
S	-	-	03
S	S	I	04
S	I	R	05
-	-	-	06
R	-	R	07
-	-	-	08

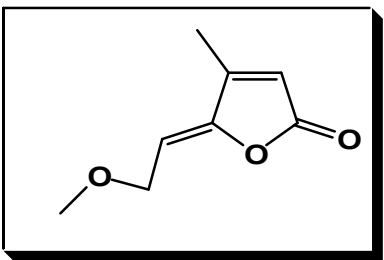
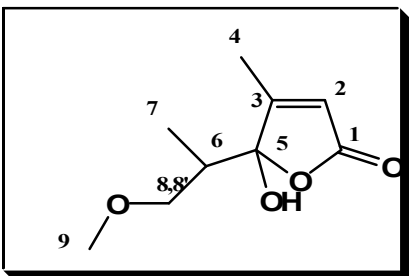
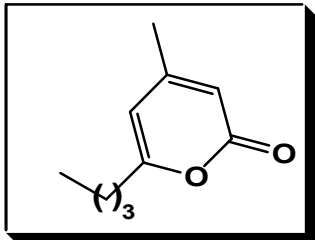
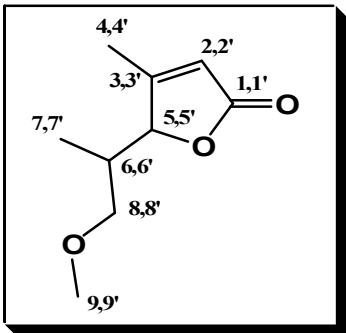
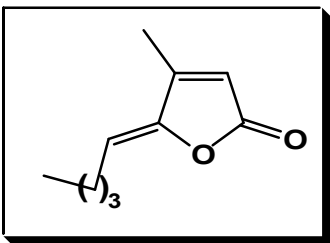
الجدول رقم 06 : مقارنة الفعالية البيولوجية للمركبات على أنواع البكتيريا .

*الإشارات المعلمة في الجدول تدل على التالي :

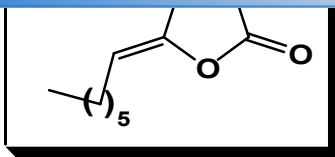
(S) : بكتيريا حساسة للمضاد الحيوي ، (I) : بكتيريا متوسطة الحساسية للمضاد .

(R) : بكتيريا ضعيفة الحساسية ، (-) : تدل على عدم وجود أي تأثير .

ومن خلال الجدول رقم 09 نستطيع ترتيب المركبات من
البيولوجية إتجاه الأنواع البكتيرية المختارة في الجدول رقم 07 .

البنية	التسمية	المركبات	الترتيب
	<i>(Z)-5-(2-methoxyethylidene)-4-methylfuran-2(5H)-one</i>	المركب 07	1
	<i>5-hydroxy-5-(1-methoxypropan-2-yl)-4-methylfuran-2(5H)-one</i>	المركب 02	2
	<i>6-butyl-4-methyl-2H-pyran-2-one</i> (لاكتون)	المركب 01	3
	<i>5-(1-methoxypropan-2-yl)-4-methylfuran-2(5H)-one</i>	المركب 03	4
	<i>(Z)-4-methyl-5-pentylidenefuran-2(5H)-one</i>	المركب 05	5

**5-heptylidene-4-methylfuran-
2(5H)-one**



المركب

6

04

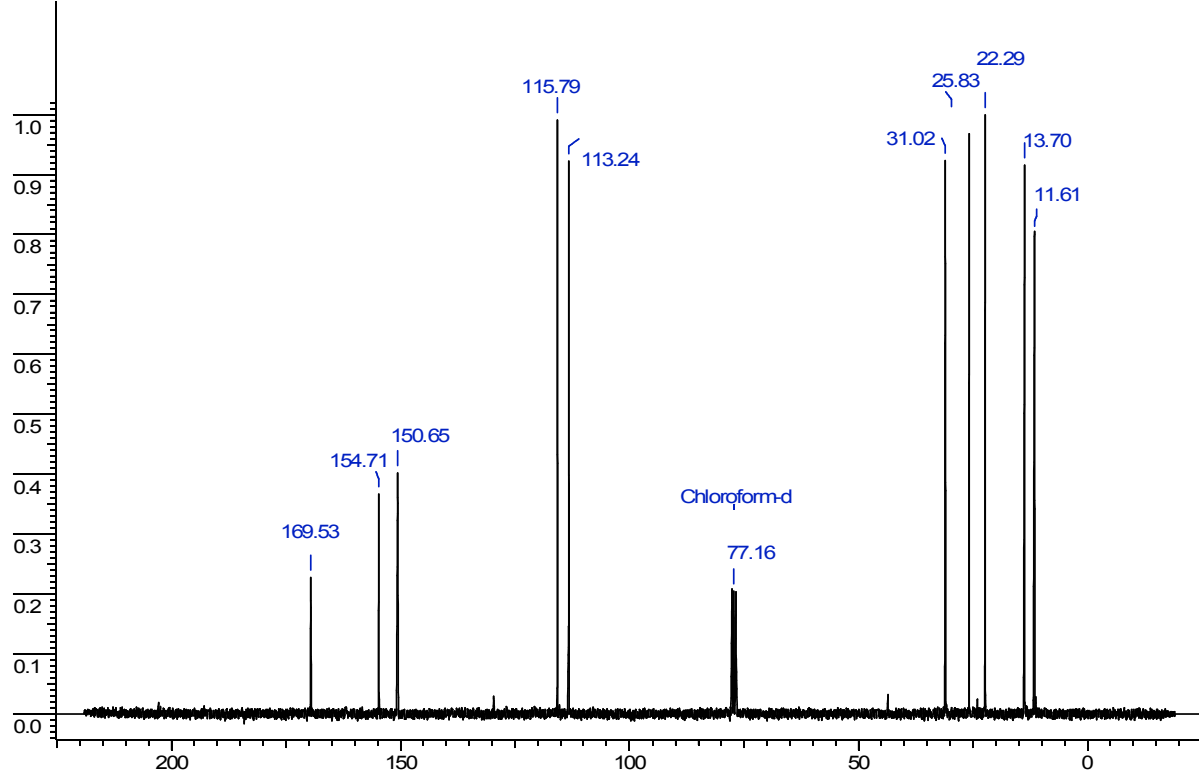
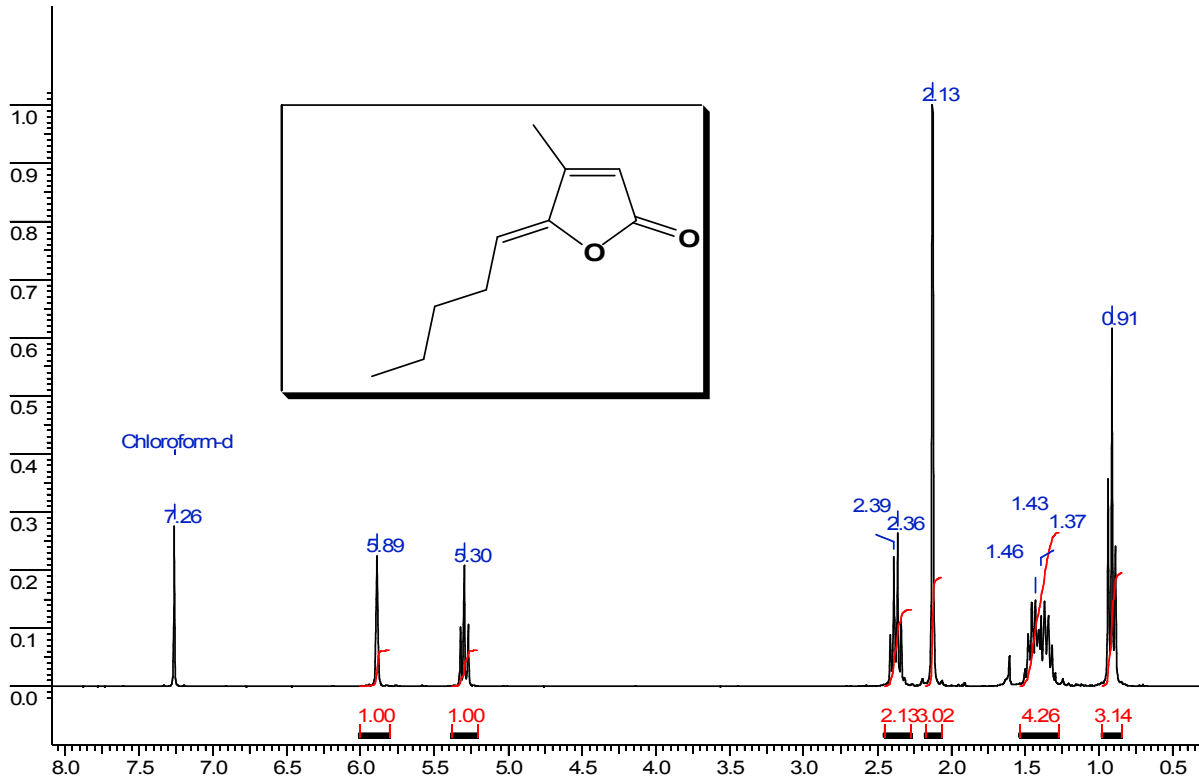
الجدول رقم 07 : ترتيب المركبات من حيث تزايد التأثير أو الفعالية البيولوجية إتجاه الأنواع
البكتيرية المختارة

وكننتيجة نهائية نقول أن المركبات 03-04-05 ؛ كل منها لها تأثير فعال على نوع من أنواع
البكتيريا المدروسة .

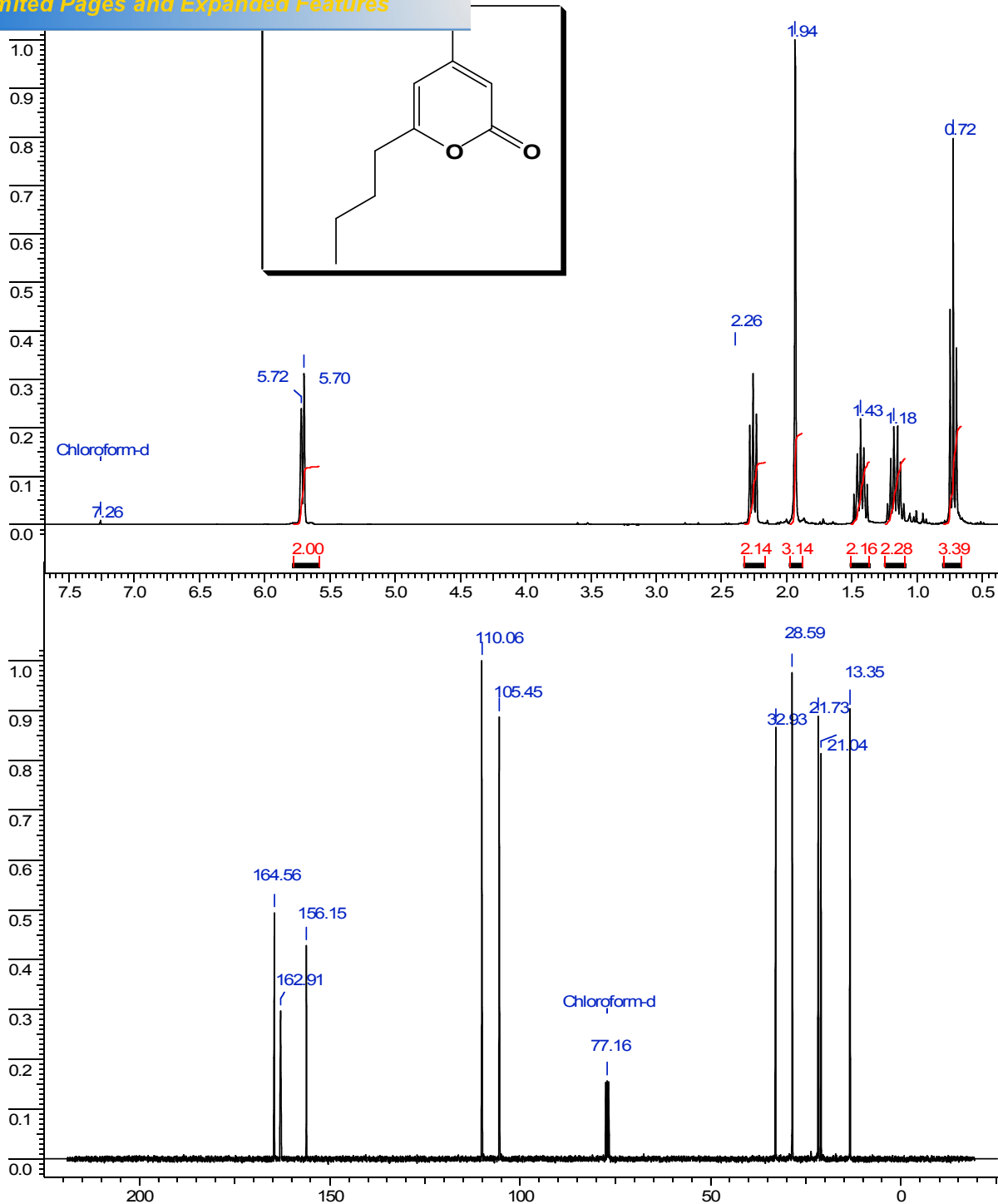
بينما لحضنا المركب 04 ؛ *(Z)-5-heptylidene-4-methylfuran-2(5H)-one* له تأثير
فعال على أكثر من نوع .

الهدف من هذا العمل هو المساهمة في تحضير مشتقات البيولوجية ضد بعض أنواع البكتيريا ، وعلى ضوء النتائج النقاط التالية :

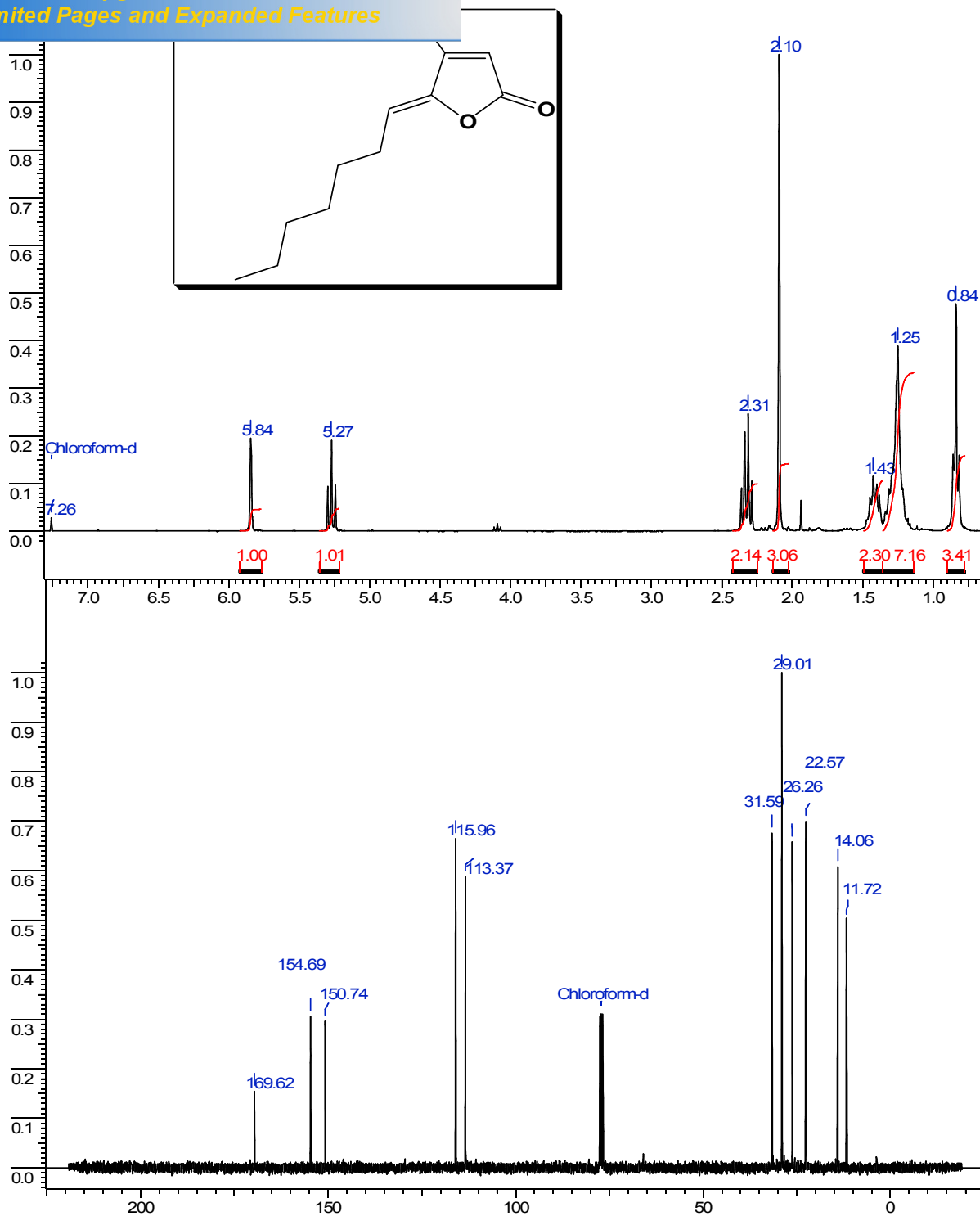
- تمت دراسة التفاعلية الكيميائية لبعض البيتونوليدات من خلال الإضافة 1,6 باستخدام المتفاعلات النحاسية العضوية.
- البيتونوليدات المتحصل عليها من الإضافة 1,6 هي مركبات جديدة .
- معظم الخطوات التفاعلية تعتبر بسيطة واقتصادية.
- معظم المركبات المختبرة أظهرت فعالية ضد أنواع من البكتيريا مثل؛ Proteus . Escherichia coli- Enterobacter hafniae -mirabilis



الشكل رقم 10 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [5].

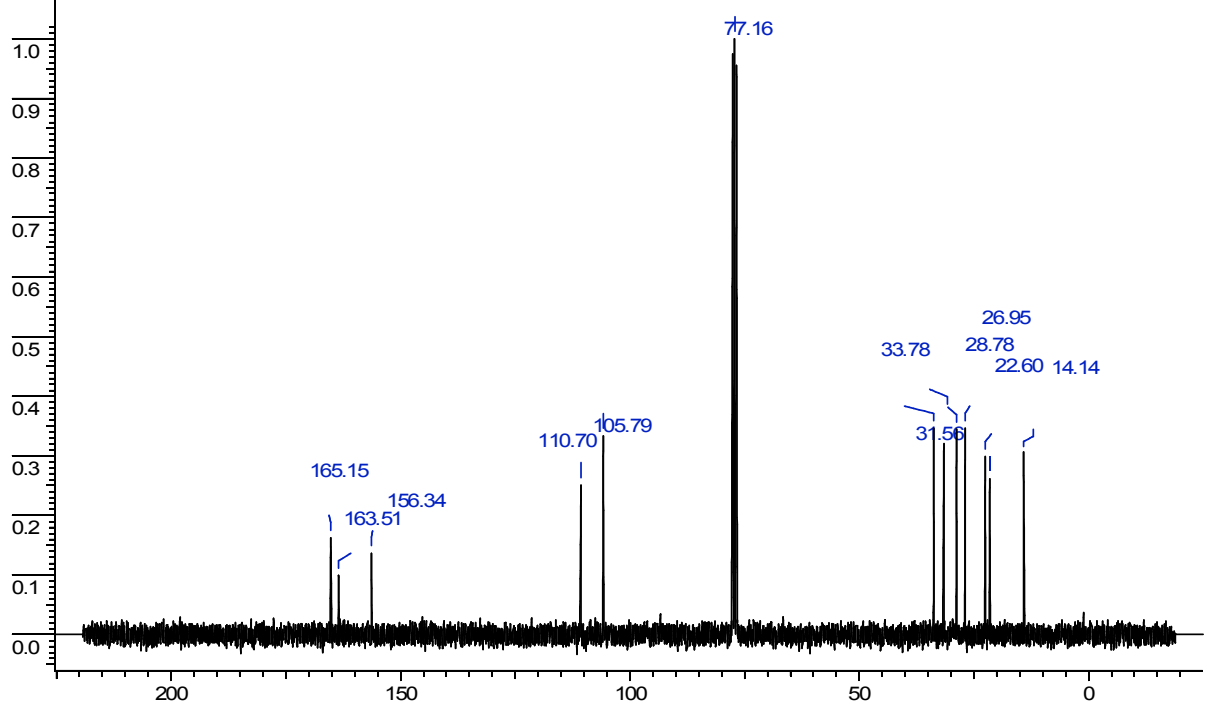
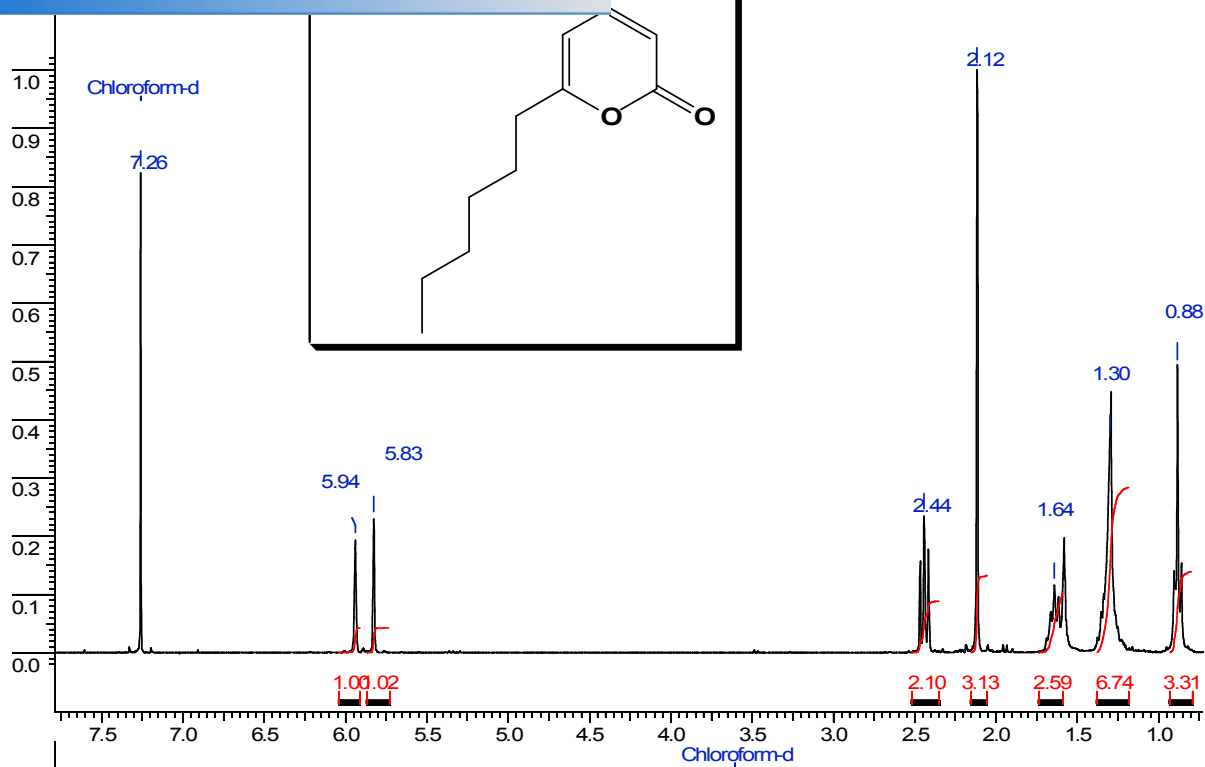


الشكل رقم 11 : يبين طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [6].

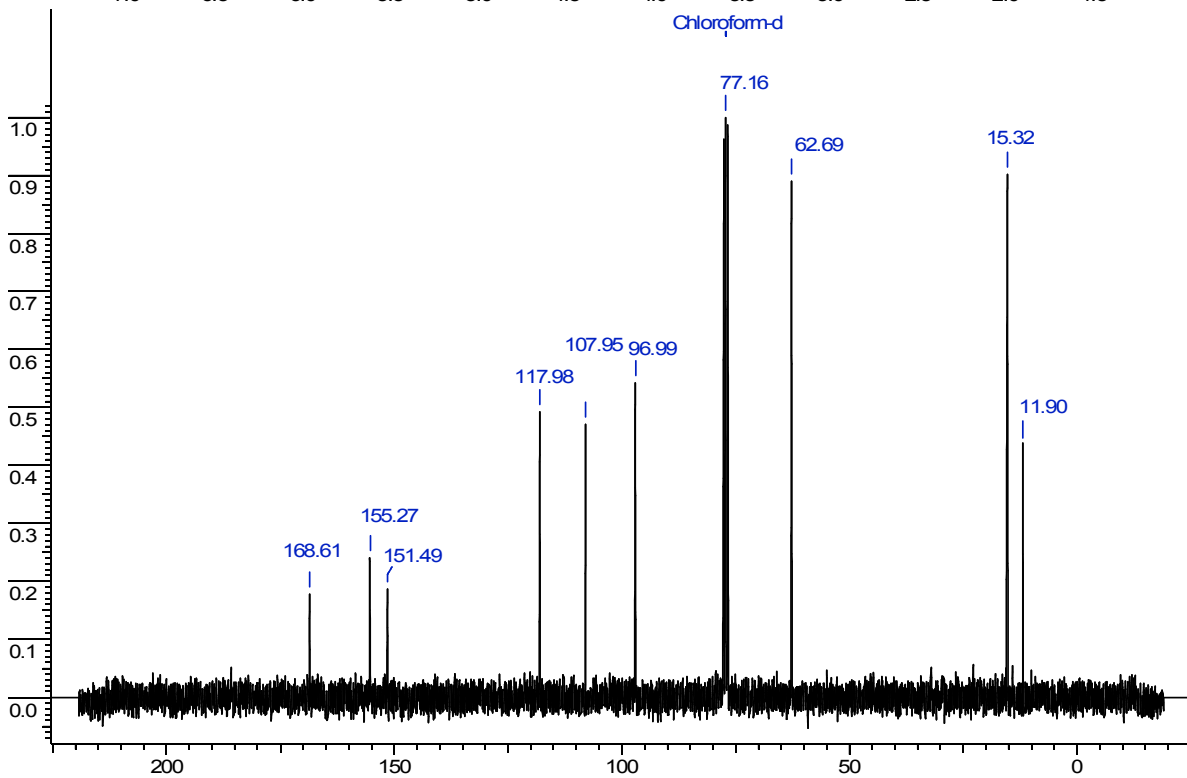
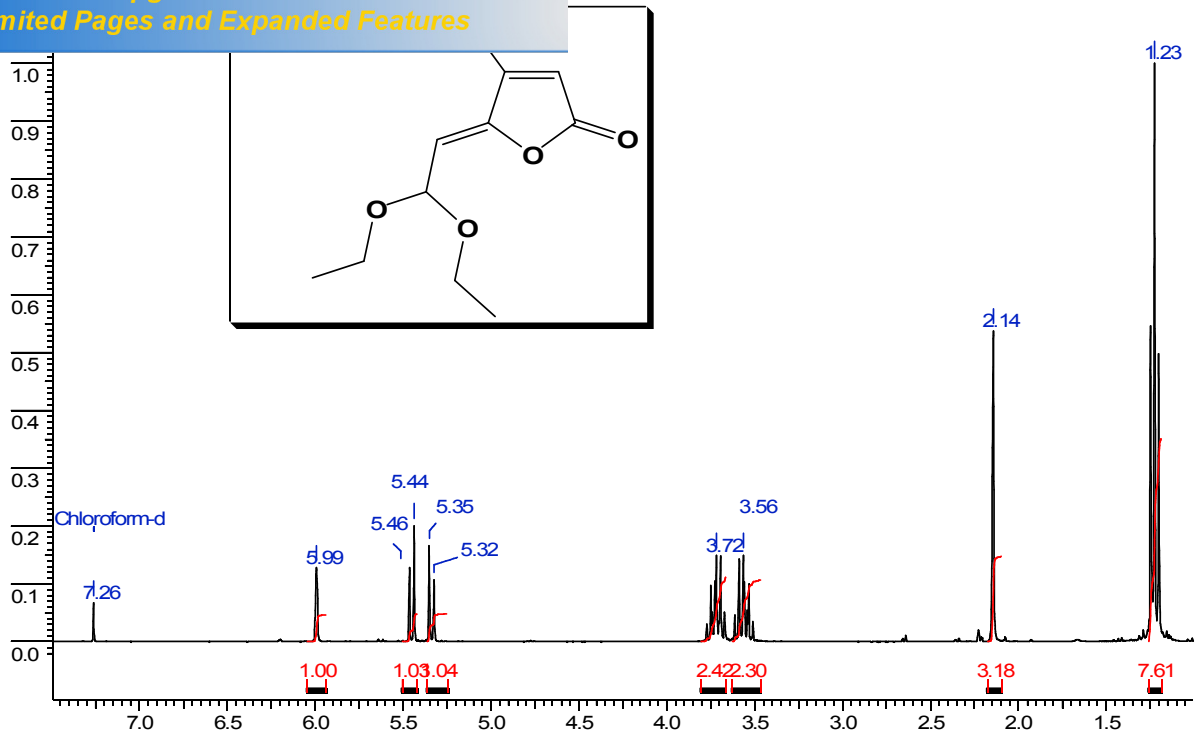


الشكل رقم 12 : طيفي ^{13}C RMN و ^1H RMN للمركب [7].

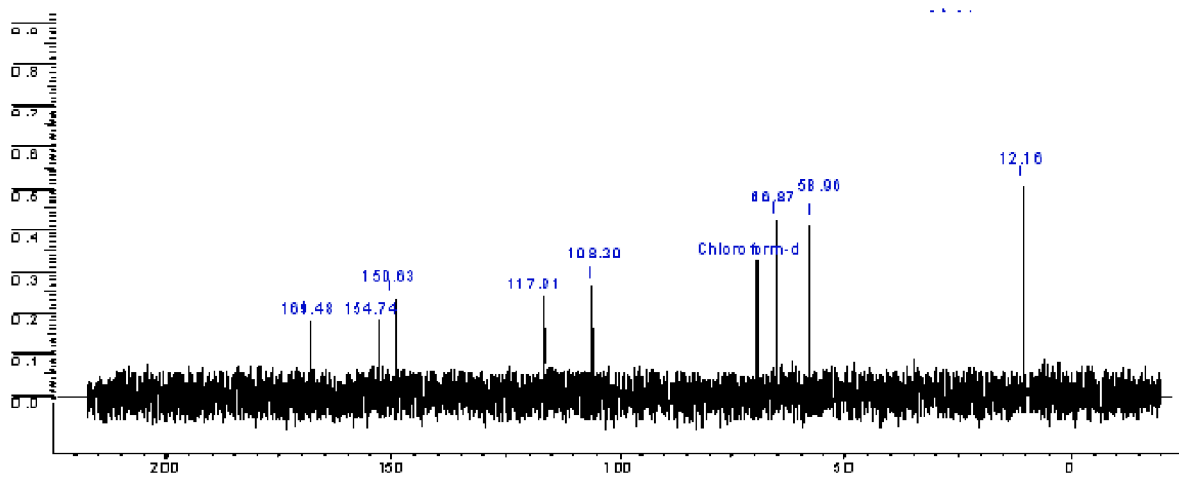
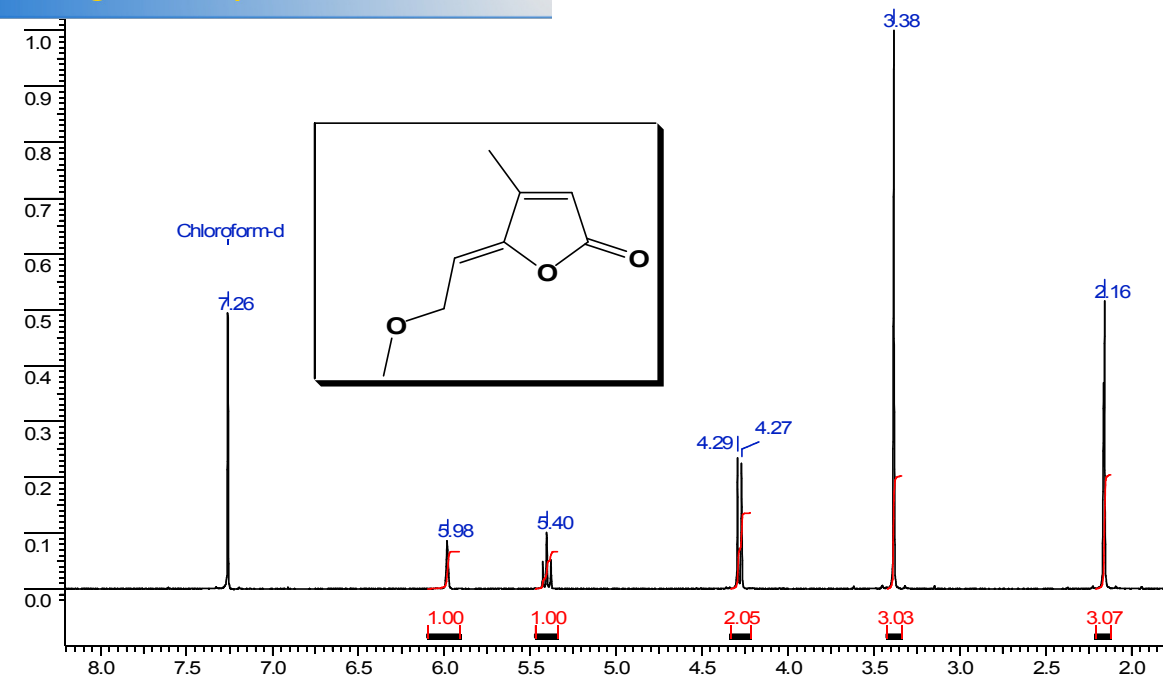
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



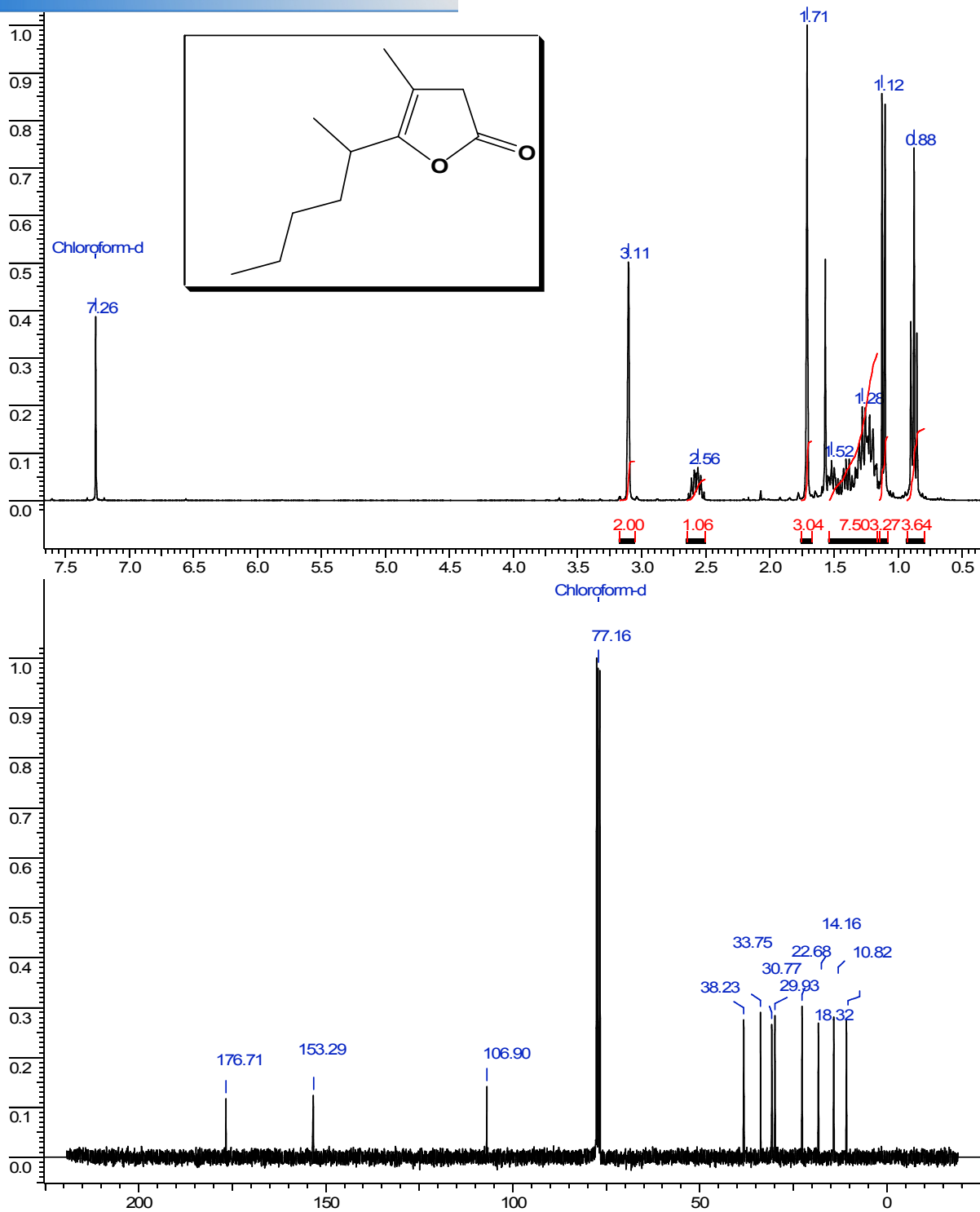
الشكل رقم 13 : طيفي ^{13}C RMN و ^1H RMN للمركب [8].



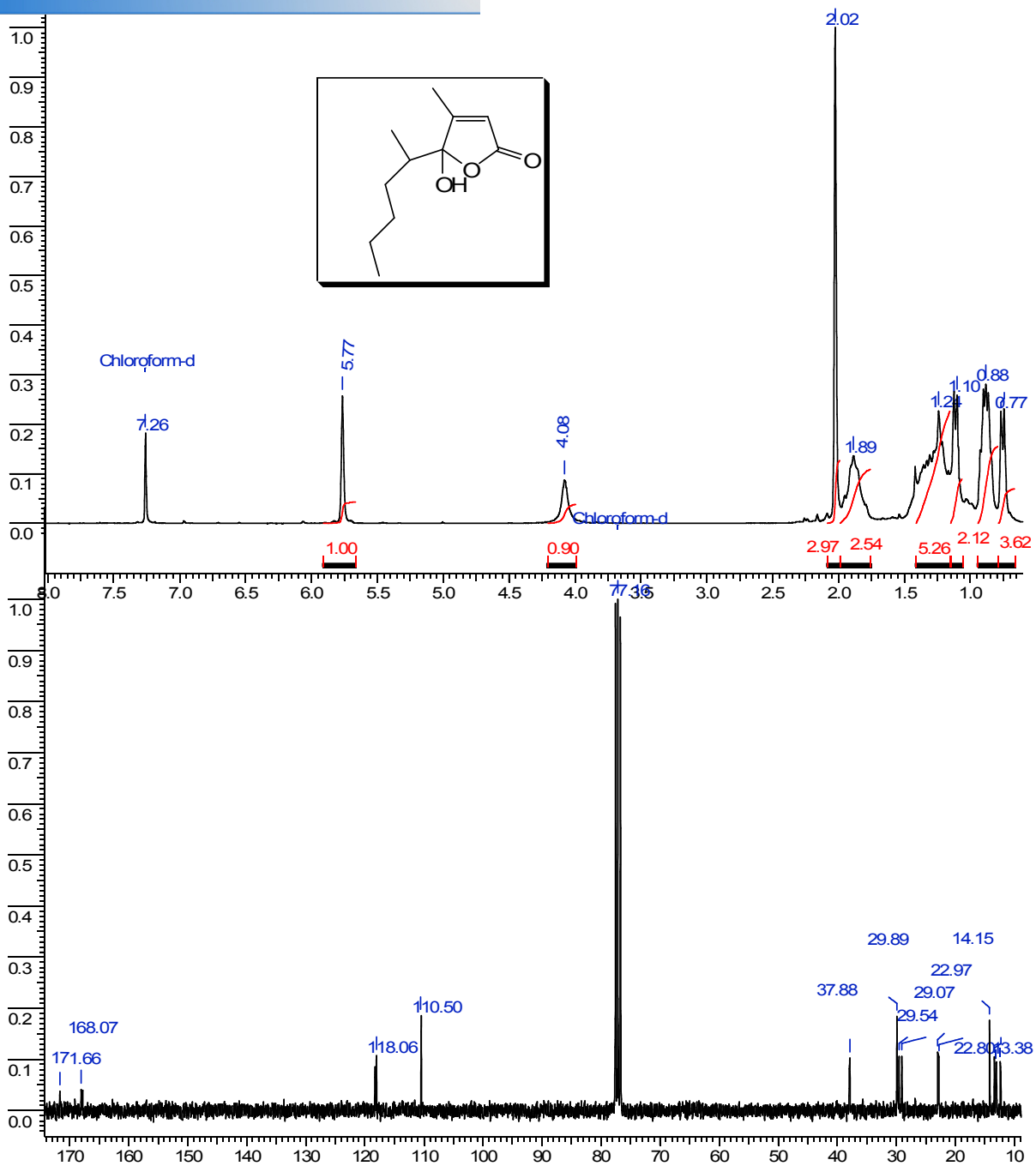
الشكل رقم 14: طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [9].



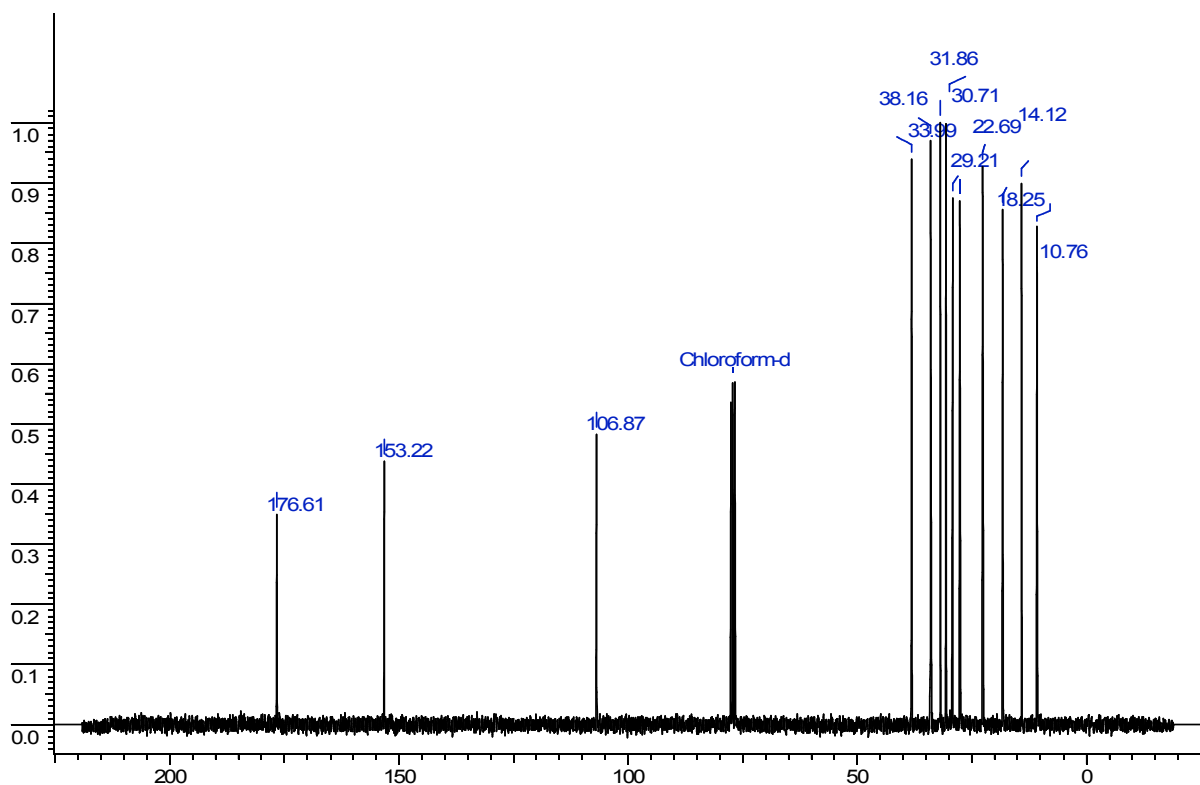
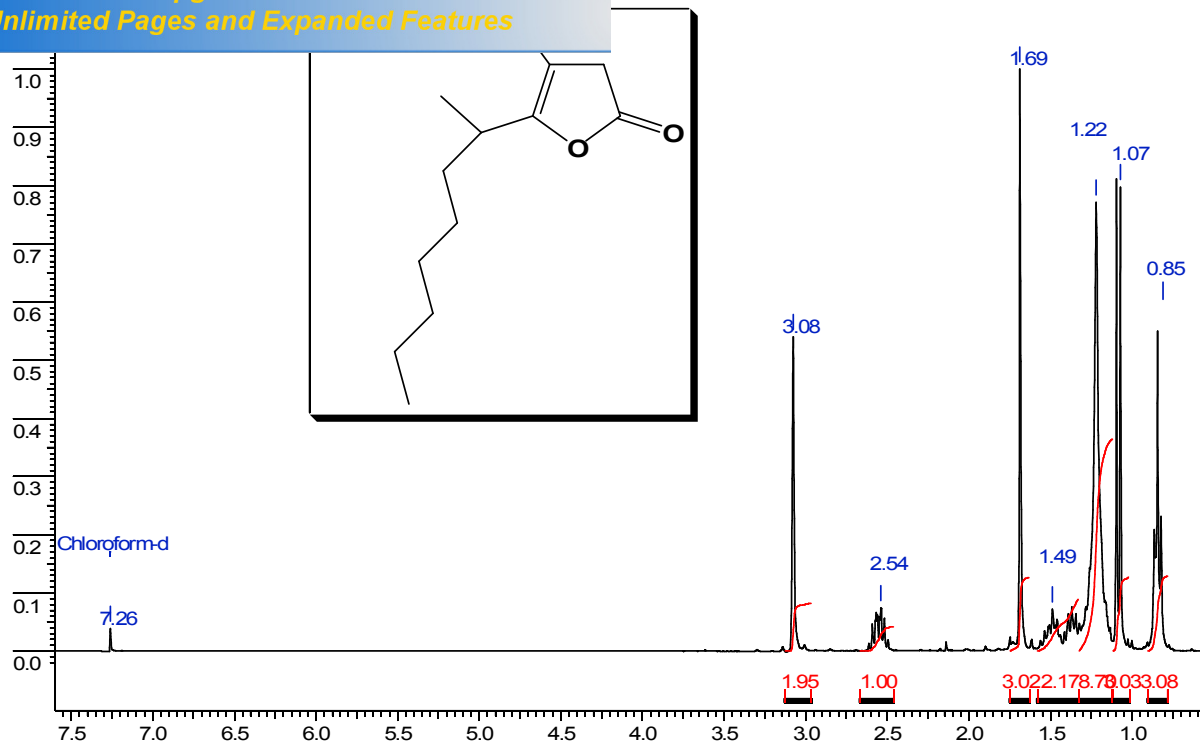
الشكل رقم 15 : طيفي ^{13}C RMN و ^1H RMN للمركب [10].



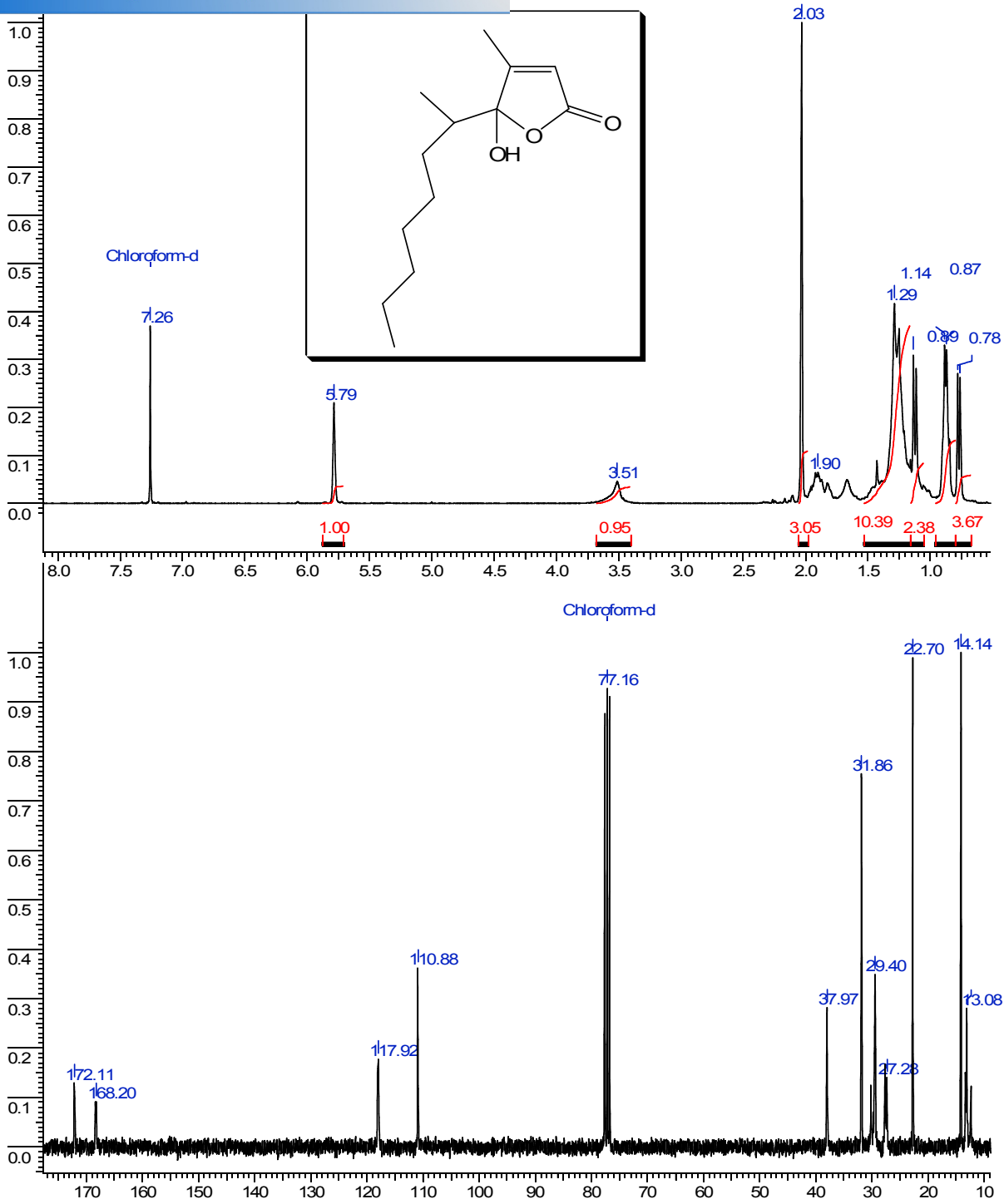
الشكل رقم 16 : طيفي ¹H RMN و ¹³C RMN للمركب [11].



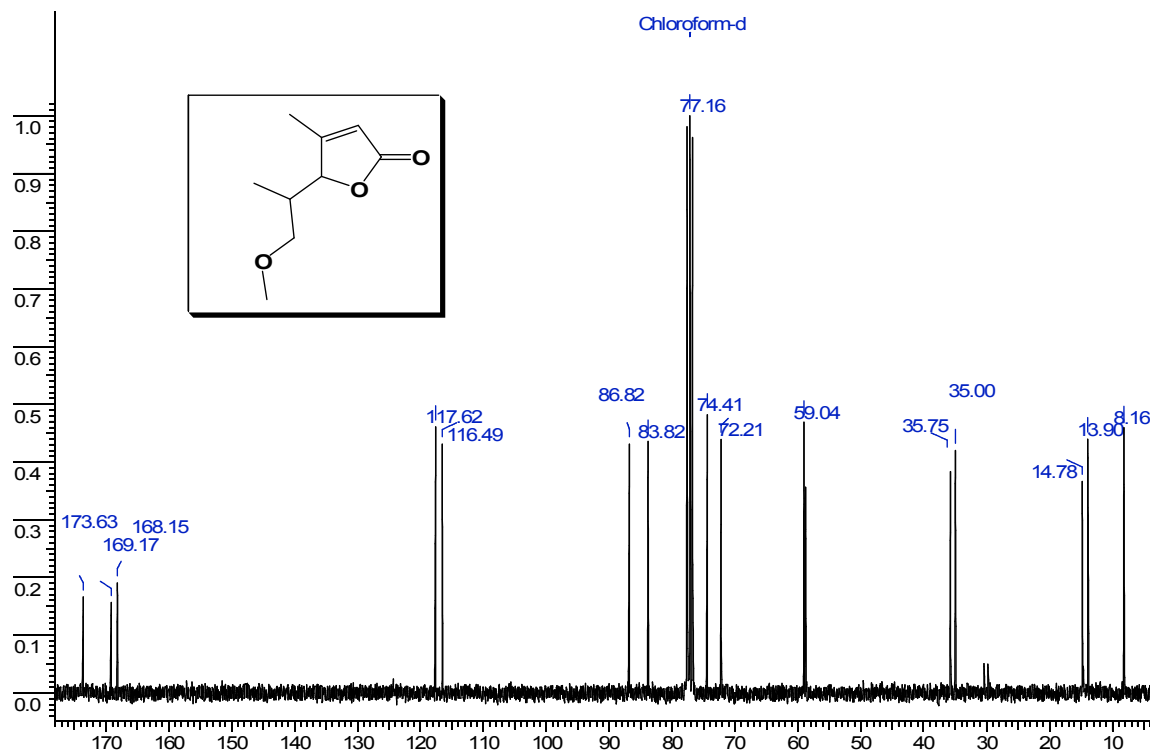
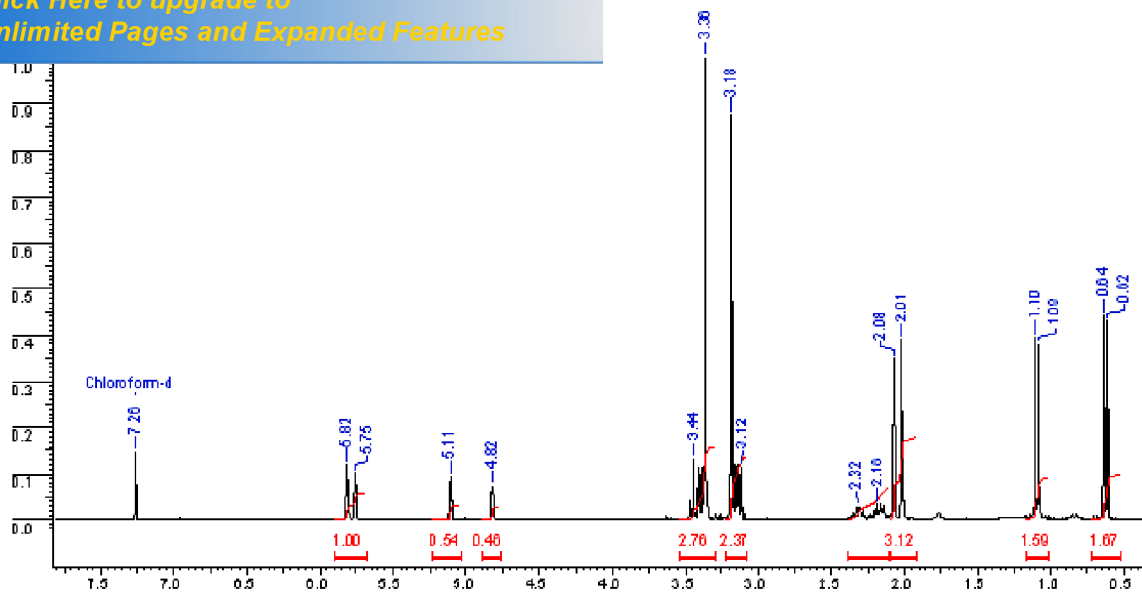
الشكل رقم 17 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [12].



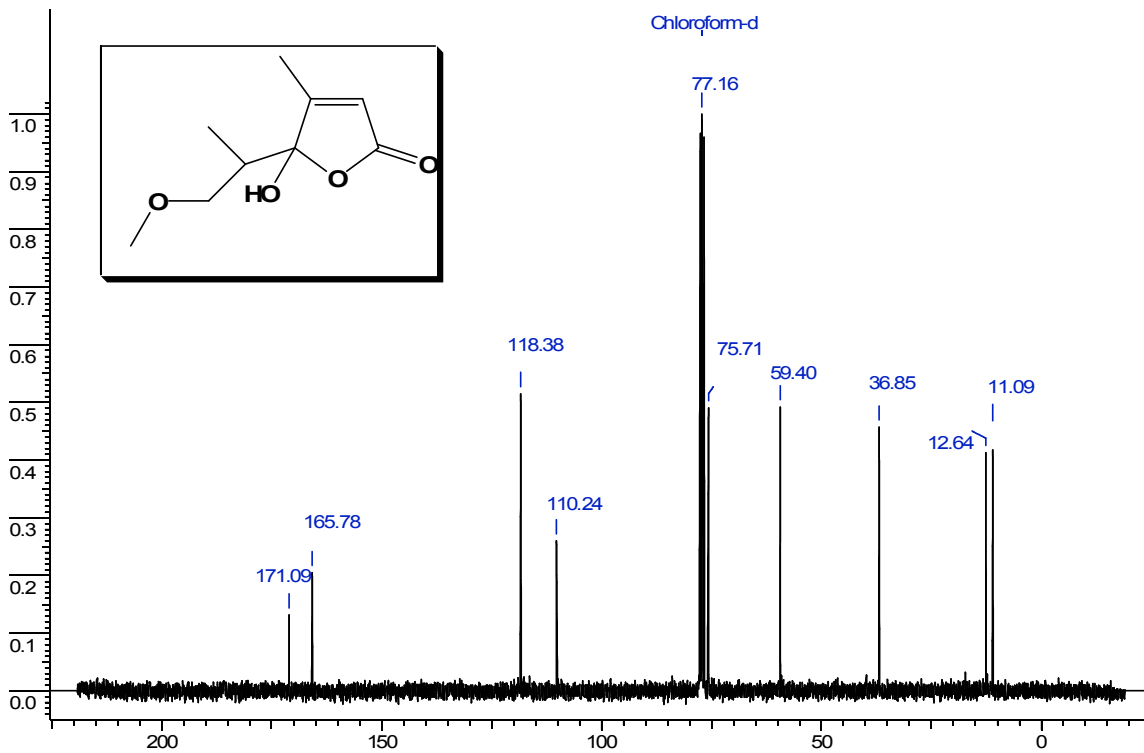
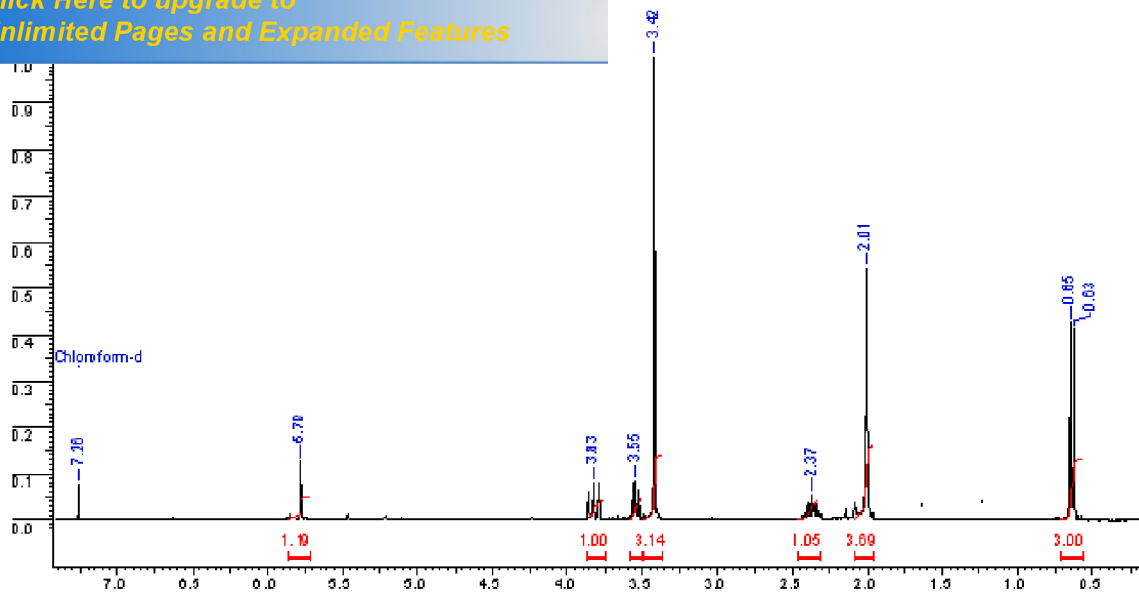
الشكل رقم 18 : طيفي ¹H RMN و ¹³C RMN للمركب [13].



الشكل رقم 19 : طيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN للمركب [14].



الشكل رقم 20 : طيفي ¹H RMN و ¹³C RMN للمركب [15].



الشكل رقم 21 : طيفي ^{13}C RMN و ^1H RMN للمركب [16].

- مكونات وسط الزرع Muller – Hinton :



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

- 1- مستخلص لحم البقر..... 300 مل .
- 2- بيبتون 17.5 غ .
- 3- أميدون 1.5 غ .
- 4- آغار 17 غ .
- 5- PH = 7,4 .

- [1]- Bellina, F.; Biagetti, M.; Mannina, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, **39**, 7599.
- [2] -For a review on butenolides see a) Rao, Y.S. *Chem. Rev.* **1976**,**76**, 625;
b) Rao, Y.S. *Chem. Rev.* **1964**, **64**, 353;
c) Negishi,E.; Kitora, M. *Tetrahedron* **1997**, **53**, 6707.
- [3]- Van der Ohe, F.; Brückner, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, **39**,909.
- [4]- Kuhnt, D.; Anke, T.; Besl, H.; Bross, M.; Herrmarm, R.; Mocek, U.; Steffan, B.;
Steglich, W. *J. Antibiot.***1990**, **43**, 1413.
- [5]-Fang, X.; Anderson, J. E.;Chang, C.;McLaughlin, J.L.*Tetrahedron* **1991**,**47**, 9751.
- [6] -Yang, X., Shimizu, Y.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, **34**, 761.
- [7]- Boukouvalas, J.; Maltais, F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, **35**, 7897.
- [8]- a- Miao, S.; Andersen, R. *J. J. Org. Chem.* **1991**, **56**, 6275.
b-Kitora, M.; Negishi, E. *Synthesis* **1997**, 121.
- [9]- a) T. Klobb, C. R. *Acad. Sci.***1900**, **130**, 1254
b) T. Klobb, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1898**,**389**
- [10]- Xu, D.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, **35**, 4685.
- [11]- Shing, T. K. M.; Tsui, H. C.; Zhou, Z. H. *J. Org. Chem.* **1995**, **60**. 3121.
- [12]- Bohlmann, F.; Zdero, C. *Chem. Ber.* **1966**, **99**, 1226.
- [13]- Lardelli, G.; Dijkstra, G.; Harkes, P. D.; Boldingh, J. *Reel. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, **85**, 43.
- [14] Castaner, J.; Pascual, J. J. *Chem. Soc.* **1958**, **3962**.
- [15]- De-Hai Li et al, Four Butenolides are Novel Cytotoxic Compounds Isolated from the Marine-Derived Bacterium, *Streptovercillium luteovercillatum* 11014 *Arch Pharm Res*, **2006** Vol **29**, No **8**, 624-626.
- [16]- Raj, A.; Ragunathan, R.; Sridevikumari, M. R.; Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, **11(3)**,407.
- [17] -Schobert, R.; Stehle, R.; Milus, W. *J. Org. Chem.* **2003**, **68(25)**, 9827.
- [18] -Movahedi, A. A. M.; Hakinelahi, S.; Chamani, J.; Khodarahmi, G. A.;
Hassanzaden, F.; Lua, F.; Ly, T. W.; Shia, K. S.; Yen, C. F.; Jain, M. L.;
Kulatheeswaran, R.; Xue, C.; Pasdar, M.; Hakeimelahi, G. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, **11(20)**, 4303.

- [20] -Hong-Jie Zhang , et al, *Planta Med.* **2005**, **71**, 452-7.
- [21]- E. A. Klein Gebbinck et al. / *Tetrahedron* **55** (1999) 11077-11094.
- [22] -G.H. Hakimelahi et al. / *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, **37**, 207–217.
- [24] -Lipshutz, B. H. ; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, **41** , 135-631 .
- [25]- Suzuki, M.;Yanagisawa, A.;Noyori,R. *J. Am. Chem. Soc.***1985**, **107**, 3348- 3394.
- [26]- Frankland, E.; Dupper, B. F. *J. Chem. Soc.* **1864**, **17** 31.
- [27]- Böttger, R. C. *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, **109**, 351.
- [28]- Berthelot, M. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1860**, **50**, 805 .
- [29]- Gilman, H.; Woods, L. A. *Am. Chem. Soc.* **1943**, **65** , 435-437 .
- [30] -Kharasch, M. S.; Tawney ,P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, **63**, 2308-2316.
- [31] -House, H. O.; Respass, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1996**,**36** ,3128-3141.
- [32]-(a) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, **28**, 3313-3320.
(b) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, **28**, 2163.
(c) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owley,D. C. *J. Org. Chem.***1966**, **31**,4071-4078.
- [33] -Whitesides, G. M.; San Filippo, Casey, C. P.; Panek, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, **89**, 5302-5303.
- [34]-Review on organocopper substitution reactions : Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, **22**, 253-400.
- [35]- Muralidharan, S.; Freiser, H. *Inorg. Chem.* **1988**, **27** , 3251-3253.
- [36]- Gorlies, J. P. ; Hamon, L.; Levisalles, J.; Wagnon, J. J. *Chem. Soc., Chem Commun.* **1973**, **88**.
- [37]-en.wikipedia.org/wiki/Conjugate_addition, Asymmetric Synthesis of exo-Isobrevicomin and exo-Brevicomin via Conjugated Addition of Primary Alkyl Iodides to α , β -Unsaturated Ketones Andréa L. de Sousa and Inês S. Resck *J. Braz. Chem. Soc.* vol.**13**(2), **São Paulo 2002**.
- [38]- Fabienne Hoffmann-Emery, *J. Org. Chem.* **2006**, **71**, 2000-2008
- [41]- Pr.Emile de Lavergne,Jean-Claude Burdin (1973):Les Bactéries.3^{ème}éd.,Paris . **P 11-14**.
- [42]-Courvalin .P.(1992). Interpretative reading of antimicrobial susceptibility testes. *ASM News* . **58**:368-375 .
- [43]- Jorgensen . J.H., Ferraro .M. J.(1998). Antimicrobial susceptibility testing : general principles and contemporary practices. *Clin. Infect. Dis* . **26**: 973-980 .

- [45]- Ericsson .H .M. O Sherris .J .C. (1971). Antibiotic Sensitivity Testing. Report of an International Collaborative Study.-Actes . path. Microbiol. Scand., B Suppl. pp. 90,217 .
- [46]- Baurer .A , W ., Kirry . W.M.M.,Sherries.J.C.A., Turch .M (1966) . Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method.-Amer. J. Clin. Pathol., 45:493-496 .
- [48]- Guerin-Faubleé . V., Carret .C.(1999) .L'antibiogramme : principes, méthodologie, intérêt et limites . Journées nationales GVT-INRA . pp .5-12 .

المراجع العربية

- [23]- كتاب الكيمياء العضوية ل- ب. بافلوف و أ. تيرينيتيف لدار "مير" الإتحاد السوفييتي موسكو 1979 . ص؛ 134-122 .
- [40] - د.محمد عبد المحسن معارج (1995) ؛ وراثة الأحياء الدقيقة . شركة الشهاب للنشر والتوزيع . ص؛ 20-18 .

المراجع من الأنترنت

- . www.techno-science.net/onglet glossaire definition 987[39]-
[47]- <http://ar.wikipedia.org/wiki/>.

المخلص :

البيتونوليدات هي من فئة اللاكتونات ذات حلقة خماسية وبنينا تعتبر من المشتقات المؤكسدة للفوران، ومن أبسط أشكالها 2. فورانون التي تمثل أوفر عنصر من عناصر المنتجات الطبيعية ويطلق عليها اسم ؛ (بيتونوليد – butenolide) .
البيتونوليد هو مركب هام جدا في الكيمياء الحيوية وهو العنصر الأساسي لحمض ascorbic (فيتامين C).
مشتقات البيتونوليد تمثل مجموعة من المركبات الطبيعية ذات أهمية طبية وبيولوجية .
في العشرينات الأخيرة تم فصل الكثير من مشتقات γ -ألكيلدين بيتونوليد إنطلاقا من المصادر الطبيعية ، والكثير من هذه المركبات أظهرت مجالات واسعة من الفاعلية البيولوجية .
وفي هذا البحث تمت دراسة التفاعلية الكيميائية لبعض الألكيلدينات البيتونوليدية بإستعمال الإضافة المترافقة-1,6 للنحاس العضوي.
ولقد تم إصطناع بعض هذه المركبات التي أظهرت فاعلية بيولوجية معتبرة .
الكلمات الأساسية: البيتونوليدات ، الإضافة 1.6 للمتعاملات النحاسية العضوية ، الفعالية البيولوجية .

: Abstract

Butenolides are a class of lactones with a four carbon heterocyclic ring structure. They are sometimes considered as oxidized derivatives of furan. The 2-furanone, which is a common component of larger simplest butenolide is natural products and is sometimes referred to as simply "butenolide". A common biochemically important butenolide is ascorbic acid (vitamin C).
The butenolide and their analogues represent a wide range of the natural compounds of medical and biological importance. In the last decades, a great number of compounds of various structures, in general from Alkylidene butenolide were isolated and showed biological activities.
In this work we have studied the reactivity of some alkylidenes butenolides using the 1,6- addition of cuprates and carried out their antibacterial activity.
key words : Butenolides , addition 1,6 reagents organocuprates, biological activity.

Résumé :

Les butenolides sont une classe des lactones avec une structure hétérocyclique. Les butenolide le plus simple est la 2-furanone, qui est un composant commun parmi les produits naturels et désigné parfois sous le nom simplement du « butenolide ».
Un butenolide biochimiquement important est l'acide ascorbique (vitamine C).
Les butenolide et leurs analogues représentent une gamme des composés naturels d'importance médicale et biologique.
Dans les dernières décennies, un grand nombre de composés de différentes structures, en général des Alkylidene butenolide ont été isolés et ont montré des activités biologiques.



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

activité de quelques alkylidènes butenolides
rates puis on a conduit les tests antibactériens
des composés synthétisés.

mots clés : Butenolides , addition 1,6 réactifs organocopper , activité biologique