الرقم التسلسلي
THE.CH.07/94

جامعة قاصدي مرباح ورقلة
Université de Kasdi Merbah Ouargla
كلية العلوم والعلوم الهندسية
Faculté des Sciences et Sciences de l'ingénieur
قسم هندسة الطرائق
Département de génie des procédés

مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء

تخصص : تصنيع عضوي وفيتوكيمياء

من إعداد الطالب : محمد الأزهر قادري

بعنوان :

تصنيع بعض مشتقات الامبسيلين Ampicilline ودراسة فعاليتها البيولوجية على بعض أنواع البكتريا

نوقشت يوم 08 / 04 / 2008 أمام لجنة المناقشة المكونة من :

الأستاذ : سقني لعجال	أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة	رئيسا
الأستاذ : وهراني محمد رضا	أستاذ تعليم عالي بجامعة قاصدي مرباح ورقلة	ممتحنا
الأستاذ : غراف نور الدين	أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة	ممتحنا
الأستاذ : صخري لخضر	أستاذ تعليم عالي بجامعة قاصدي مرباح ورقلة	مقررا

الإهداء

إلى الوالدين الكريمين أرجو من ربي أن يوفقني إلى برهما

إلى الإخوة : عبد السلام ، محمد الأمين ، أيمن

إلى أخواتي وخاصة الصغيرة زينب

إلى أستاذي الفاضل : لخضر صخري

والى زملائي : موسى ، شولة سميرة ، محمد الحبيب ، محمد السعيد

الشكرات

الشكر الله العلي القدير على منه وعونه وتوفيقه لي واحمده حمدا كثيرا مباركا فيه وبعد :

أتقدم بأخلص عبارات الشكر والعرفان إلى أستاذي الفاضل الأستاذ لخضر صخري أستاذ تعليم عالي بجامعة قاصدي مرباح ورقلة لدعمه وتوجهاته وإرشاده لي خلال فترة انجاز هذا العمل .

كما أتقدم بالشكر الجزيل إلى الأستاذ : سقني لعجال أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة ، على تقبله رئاسة لجنة المناقشة .

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى الأستاذ : محمد رضا وهراني أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة على قبوله المشاركة في لجنة المناقشة .

والشكر موصول إلى الأستاذ : نور الدين غراف أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة على قبوله المشاركة في لجنة المناقشة ، وإثراء العمل .

كما لايفوتني أن أتوجه بأخلص تشكراتي الى الأساتذة : لوناس علي ، رحيم أم الخير ، زبيدي شهرزاد على مساعدتهم لي لانجاز هذا البحث .

وأتوجه بالشكر :

الى زملائي : سنيقرة موسى ، شولة سميرة ، دريد محمد الحبيب ، نجيمي محمد السعيد، بوقوادة مصطفى

إلى كل عمال مخابر الكيمياء بالجامعة وخاصة السادة : بالفار محمد لخضر ، غيلاني جمال

الى كل الأساتذة الذين نهلت من علمهم طيلة فترة دراستي .

الى كل عمال المكتبة المركزية

الى كل عمال المصلحة الاستشفائية محمد بوضياف وخاصة عمال مخبر الميكروبيولوجي على ماقدموه لي من مساعدة .

الى كل زملائي وزميلاتي في دفعتي الماجستر (كيمياء عضوية ، تصنيع عضوي وفيتوكيمياء) 2007 على دعمهم لي معنويا طيلة فترة العمل .

الملخص:

منذ الاربعينيات قام الكيميائيون بتطوير العديد من المضادات الحيوية ذات الفعالية العالية (السيلفاميدات ، البنسيلينات ، التيتراسيكلينات و مضادات أخرى) التي لها فعالية ضد العدوى البكتيرية ولكن تطوير هذه المضادات أصبح بطيئا وأكثر صعوبة نتيجة تأقلم البكتريا مع هذه المضادات .

المشكلة تعود إلى الانتقائية ، أي مضاد حيوي يجب أن يقوم بقتل البكتريا المسببة للعدوى في وجود خلايا الكائن الحي.

هدفنا من هذا العمل هو تصنيع بعض مشتقات الامبسيلين ثم استعمالها كمضادات حيوية ضد بعض أنواع البكتريا ، و الطريقة المتبعة في التصنيع تتضمن :

- إجراء تفاعل استبدال الكتروفيلي على الحلقة الاروماتية في الامبسيلين
- إجراء تفاعل أسترة للوظيفة الكربوكسيلية في الامبسيلين

ثم قمنا بدراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات على بعض أنواع البكتريا .

Summary:

Since the 1940's, chemists have developed all sorts of highly effective antibiotics (sulfa drugs , penicillins , tetracyclines , and others) that are effective against bacterial infection but this progress has been slower and more difficult.

The problem is one of selectivity .Any drug must select kill pathogens in the presence of other living cells .Our objective of this work is to synthesise some ampicillin derivatives, then use them as antibiotics on some sorts of microbs.

The synthetic methodology adopted consists of :

- Carrying out the electrophilic substitution on aromatic cycle of ampicillin
- Esterification of carboxylate group of ampicillin

Then we investigated the biological activity of these product in some sorts of bacteria

Keywords:

Ampecillins ,amides ,antibiotics ,viroses.

قائمة الأشكال

I - 1 تأثير المضادات الحيوية على البكتريا

I - 2 البنية العامة للبنسيلين Pénicilline

I - 3 البنية الفراغية للبنسيلين

I - 4 بنية البنسيلين من Valine وCystéine

I - 5 بنية حمض 6- أمينوبنسيلانيك

I - 6 نواتج الاماهة الكيميائية للبنسيلين

I - 7 تصنيع مشتقات البنسيلين انطلاقا من حمض 6- أمينوبنسيلانيك

I - 8 نتائج الدراسة بنية- فعالية في حالة البنسيلينات

I - 9 تأثير الكواشف الالكتروفيلية على حلقة البيتالاكتام

I - 10 تأثير الكواشف النكليوفيلية على حلقة البيتالاكتام

I - 11 حماية حلقة البيتالاكتام بواسطة السلسلة الجانبية

I - 12 بنزيل بنسيلين Pénicilline V

I - 13 تأثير إنزيم البيتالاكتماز على البنسيلين

I - 14 المثيسلين Methicilline

I - 15 إدخال حلقة خماسية على البنسيلين

I - 16 بنية السيفالوسبورين Céphalosporine N

I - 17 بنية السيفالوسبورين Céphalosporine C

I - 18 حمض الكلافيلانيك Acide Clavulanique

I - 19 الثينااميسين Thiénamycine

I - 20 : السيلباكتام Sulbactam

I - 21 بنية الامبسيلين Ampicilline

I - 22 التفاعلات المسؤولة عن بناء الجدار الخلوي للبكتريا

I - 23 تثبط التفاعلات عند استخدام مضادات من عائلة البيتالاكتامين

II - 1 المرحلة الأولى من تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي

II - 2 المرحلة الثانية من تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي

II - 3 آلية الاستبدال الالكتروفيلي على المركبات الاروماتية

II – 4 التوجيه في تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي الاروماتي

II – 5 تفاعل النيترة على البنزين

II – 6 تفاعل السلفنة على الكلوروبنزين

II - 7 تفاعل الهلجنة

II - 8 تفاعل الكلة البنزين

II - 9 أسيلة فريدل – كرافت

II - 10 تشكل الالكتروفيل في تفاعل أسيلة فريدل - كرافت

II - 11 ازدواج أملاح الديازونيوم مع الفينولات

II - 12 ازدواج أملاح الديازونيوم مع الأمينات الأولية و الثانوية

II - 13 تصنيع المثيل البرتقالي باستخدام تفاعل الازدواج

III - 1 بنية الخلية البكترية

III - 2 مقارنة بين بنية جدار البكتريا سالبة وموجبة الغرام

III - 3 بكتريا Escherichia Coli

III - 4 بكتريا العنقودية الذهبية Staphylocoque Doré

III - 5 البكتريا السبحية Streptocoque

III - 6 بكتريا Haemophilus

III - 6 طريقة تحديد حساسية الميكروب Antibiogramme

قائمة المخططات

المخططات	الصفحة
المخطط رقم V - 1 نتائج اختبار الفعالية البيولوجية للامبسيلين موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز الامبسيلين .	75
المخطط رقم V - 2 نتائج اختيار الفعالية البيولوجية للمركب A_1 موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز المركب A_1 .	75
المخطط رقم V - 3 نتائج الفعالية البيولوجية للمركب A_2 موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز المركب A_2 .	76
المخطط رقم V - 4 نتائج الفعالية البيولوجية للمركب A_3 موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز المركب A_3 .	76
المخطط رقم V - 5 نتائج الفعالية البيولوجية للمركب A_4 موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز المركب A_4	77

قائمة الجداول

الجداول	الصفحة
الجدول رقم 1 نتائج اختبار الامبسيلين على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ،قطر الكبت بالمليمتر مم)	69
الجدول رقم 2 نتائج اختبار المركب A_1 على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ، قطر الكبت بالمليمتر مم)	70
الجدول رقم 3 نتائج اختبار المركب A_2 على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ،قطر الكبت بالمليمتر مم)	71
الجدول رقم 4 نتائج اختبار المركب A_3 على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ،قطر الكبت بالمليمتر مم)	72
الجدول رقم 5 نتائج اختبار المركب A_4 على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ،قطر الكبت بالمليمتر مم)	73
الجدول رقم 6 مقارنة الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة على البكتريا	74

قائمة الرموز

6-APA : حمض 6- أمينوبنسيلانيك

ADN : الحمض الديكسيريبوز النووي

R : جذر ألكيلي

CMI : التركيز الأدنى للتثبيط

CMB : التركيز الأدنى للقتل

IR : طيف الأشعة تحت الحمراء

RMN : طيف الرنين النووي المغناطيسي

s : فردي Singulier

d : ثنائي Doublet

t : ثلاثي Triplet

δ : الإزاحة الكيميائية

الفهرس

مقدمة عامة..... 1

الفصل الأول I : عموميات حول المضادات الحيوية

مقدمة 6

I – 1 تعريف المضادات الحيوية 6

I – 2 مصدر المضادات الحيوية 7

I – 3 أنواع المضادات الحيوية 7

I – 4 عمل المضادات الحيوية 7

I – 4 – 1 مضادات تعمل على الغلاف الخارجي للبكتريا 7

I – 4 – 2 مضادات تعمل على إيقاف الايض الخلوي..... 7

I – 4 – 3 مضادات تعمل على الغشاء الهيولي (البلازمي) 8

I – 4 – 4 مضادات تعمل على وقف تصنيع البروتين 8

I – 4 – 5 مضادات تعمل على وقف نسخ وتضاعف الحمض النووي ADN 8

I – 5 – الحركية الدوائية للمضادات الحيوية 9

I – 5 – 1 الامتصاص 9

I – 5 – 2 الانتشار 9

I – 5 – 3 الطرح 9

I – 5 – 4 التحول داخل الجسم 9

I – 6 تصنيف المضادات الحيوية..... 10

I – 7 عائلة البيتالاكتامين Bêtas Lactames..... 11

I – 7 – 1 البنسيلين Pénicilline 11

I – 7 – 1 – 1 البنية العامة..... 11

I – 7 – 1 – 2 التسمية..... 12

I – 7 – 1 – 3 تحديد البنية الكيميائية 13

I – 7 – 1 – 4 مشتقات البنسيلين..... 14

I – 7 – 1 – 5 نتائج الدراسة بنية – فعالية للبنسلينات..... 15

I – 7 – 1 – 6 الخواص الكيميائية للبنسلينات..... 15

6 – 1 خواص تعود إلى مجموعة الكربوكسيل..... 15

6 – 2 خواص تعود إلى مجموعة البيتالاكتام..... 16

6 – 2 – 1 حساسية البنسيلين للأحماض..... 16

1- الإجهاد الحلقي..... 16

2 – كربونيل مجموعة البيتالاكتام..... 16

3- السلسلة الجانبية 17
6 – 2 – 2 حساسية البنسيلين لإنزيم البيتالاكتماز 18
I – 7 –2 السيفالوسبورين Cephalosporine..... 21
2–1 السيفالوسبورين N..... 21
2– 2 السيفالوسبورين C..... 21
I – 7 – 3 مضادات البيتالاكتماز Anti bêtas lactamase..... 22
I – 7 – 3 –1 حمض الكلافيلانيك Acide Clavulanique 22
I – 7 – 3 – 2 الثينااميسين Thiénamycine..... 23
I – 7 – 3 – 3 السيلباكتام Sulbactam..... 23
I – 8 الامبسيلين Ampicilline 24
I – 8 – 1 التسمية 24
I – 8 – 2 الخصائص الفيزيوكيميائية..... 24
I – 8 – 3 الحركية الدوائية 25
I – 8 – 4 طيفه الجرثومي 25
I – 8 – 5 دواعي الاستعمال 25
I – 8 – 6 الأعراض الجانبية 26
I – 8 – 7 مضادات الاستعمال 26
I – 8 – 8 محاذير الاستعمال 27
I – 8 – 9 طريقة عمل الامبسيلين..... 27

الفصل الثاني II التصنيع العضوي

مقدمة 30

II – 1 الاستبدال الالكتروفيلي في المركبات الاروماتية 30

II –1– 1 مقدمة 30

II –1– 2 آلية الاستبدال الالكتروفيلي 30

II –1– 3 التوجيه في تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي 32

II –1– 4 الاستبدال الالكتروفيلي في مشتقات البنزين 33

II –1– 5 تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي 33

II –1– 5 – 1 النيترة 33

II –1– 5 – 2 السلفنة 34

II –1– 5 – 3 الهلجنة 34

II –1– 5 – 4 الالكلة 35

II –1– 5 – 6 الأسيلة 35

II – 2 مركبات الازو Les composé Azo 37

II – 2 – 1 تسمية مركبات الازو 37

II – 2 – 2 تحضير مركبات الازو..... 38

1– إرجاع مركبات النيترو..... 38

2– تفاعلات الازدواج..... 39

3– الازدواج مع الفينولات 39

4– الازدواج مع الأمينات 40

4–1 الازدواج مع الأمينات الأولية والثنائية..... 40

4– 2 الازدواج مع الأمينات الثالثية..... 40

II – 3 الاسترة Estérification 41

II – 3–1 التسمية..... 41

II – 3–2 تحضير الاسترات 42
II – 3–2–1 انطلاقا من الكحول 42
II – 3–2–2 معالجة مشتقات الأحماض بالكحول 42
II – 3–2–3 الخواص والتفاعلات 43

الفصل الثالث III عموميات ميكروبيولوجية

III – 1 عموميات حول البكتريا 45
III – 1–1 البكتريا 45
III – 1–2 بنية البكتريا..... 46
III – 1–3 تصنيف البكتريا 47
III – 1–3–1 حسب الشكل 47
III – 1–3–2 بكتريا هوائية ولا هوائية 48
III – 1–3–3 عضوية التغذية وذاتية التغذية 48
III – 1–3–4 حسب صبغة الغرام 48
III – 1–4 بكتريا Escherichia Coli 49
III – 1–5 البكتريا العنقودية الذهبية Staphylocoque Doré 50
III – 1–6 البكتريا السبحية Streptocoque..... 50
III – 1–7 بكتريا Entérobacter 51
III – 1–8 بكتريا Haemophilus..... 51
III – 2–1 المقاومة الطبيعية 52
III – 2–2 المقاومة المكتسبة..... 52
III – 3 دراسة حساسية الميكروب..... 52
III – 3–1 دراسة فعالية المضاد الميكروبي 52
III – 3–2 طريقة الانتبيوغرام القياسي Antibiogramme..... 53
III – 3–2–1 طريقة التمديد Méthode de dilution 53
III – 3–2–2 طريقة الانتشار Méthode de diffusion 53

الفصل الرابع IV تحضير مشتقات الامبسيلين

مقدمة..... 57

IV – 1 مركبات الازوLes composé Azo..... 58

IV – 2 الاسترة..... 59

IV – 3 الهلجنة..... 60

IV – 4 عموميات 60

IV – 5 تحضير مركب Azoampicilline 61

IV – 5 – 1 طريقة التحضير 61

IV – 5 – 2 التحليل الآلي 62

IV – 6 أسترة الامبسيلين 65

IV – 6 – 1 الاسترة باستخدام Ethanol 65

IV – 6 – 1 – 1 طريقة التحضير..... 65

IV – 6 – 1 – 2 التحليل الآلي..... 65

IV – 6 – 2 الاسترة باستخدام Isopropanol 68

IV – 6 – 2 – 1 طريقة التحضير..... 68

IV – 6 – 2 – 2 التحليل الآلي..... 68

IV – 7 – تحضير مركب Iodoampicilline 70

IV – 7 – 1 طريقة لتحضير..... 70

IV – 7 – 2 التحليل الآلي..... 70

IV – 8 المركبات المحضرة..... 72

الفصل الخامس V دراسة الفعالية البيولوجية على البكتريا

V – 1 البكتريا المستعملة..... 75

V – 2 طريقة العمل 75

V – 2 – 1 البحث عن المذيب..... 75

V – 2 – 2 تحضير المحاليل..... 75

V – 2 – 3 تحضير الأقراص 75

V – 2 – 4 تحضير الوسط الزراعي..... 75

V – 2 – 5 تحضير المعلق البكتيري..... 76

V – 2 – 6 الزرع والحضن 76

V – 2 – 7 طريقة القياس 76

V – 3 النتائج 77

الخلاصة 85

الخلاصة العامة..... 86

المراجع بالغة العربية 88

المراجع باللغة الأجنبية 89

الملحق..... 92

مقدمة عامة

تم التعرف على البكتريا لأول مرة عام 1670م من طرف Leeuwenhoek وهذا بعد اختراع المجهر من طرف هذا العالم الطبيعي الهولندي ، ولكن العلاقة بين البكتريا و الأمراض لم تكتشف إلا في القرن 19 نتيجة لأبحاث Pasteur الذي أظهر أن البكتريا هي المسببة للأمراض عن طريق التخمر وبالتالي انتشرت فكرة أن البكتريا هي المسؤولة عن بعض الأمراض .[1].

أول مؤيد لنظرية البكتريا وأسباب المرض La Théorie bactérienne des maladies كان الجراح البريطاني Lister ، ورغم اعتراض زملائه الذين رفضوا النظرية اقترح Lister استخدام الفينول Phénol كمطهر وكعامل معقم في غرف العمليات وفي غرف المرضى مما أدى إلى تحسين نسبة الإحياء بشكل مذهل.

وفي نهاية النصف الثاني من القرن 19 تمكن العالم Robert Koch من التعرف على العصيات Bacilles وهي نوع من البكتريا التي تعتبر المسؤولة على بعض الأمراض مثل السل ، التفوئيد ، الكوليرا كما تم تجريب طرق أخرى للعلاج كالتلقيح بالإضافة إلى أبحاث استخدمت من اجل اكتشاف مواد ضد البكتريا Antibiotiques .

والعالم الوحيد الذي يعتبر أبو الكيمياء العلاجية بعلاجه للأمراض عن طريق مواد كيميائية هو Paul Ehrlich الذي خصص الكثير من وقته في دراسة تاريخ الكيمياء المناعية و تحصل على جائزة نوبل عام 1908 مع E . Metchinikov على أعماله في مجال الكيمياء العلاجية Chimiotherapies ، كما وضع مبدأ الكيمياء العلاجية وينص هذا مبدأ على أن " كل مركب كيميائي يستخدم للعلاج يجب أن يملك قدرة على القضاء على البكتريا الممرضة دون المساس بخلايا الجسم".[1]

وفي عام 1910 نجح Ehrlich في تصنيع أول مركب كيميائي مضاد للبكتريا وهو Salvarsan والذي يحتوي على Arsenic ولكنه لم يكن فعالا على الكثير من الأمراض إلا على بعض وحيدات الخلية المسوطة والمسؤولة عن مرض النوم Trypanosomiase وضد البكتريا المسؤولة عن مرض syphilis (الزهري) وقد تم استخدامه حتى عام 1945 العام الذي استبدل فيه بالبنسيلين .

من المعروف أن Pénicilline تم اكتشافه في عام 1928 من قبل العالم البريطاني Sir Alexander Fleming ولكن لم يتم الحصول عليه على حالته النقية إلا في عام 1940 من قبل العالمان Florey et Chain وقد تحصلوا رفقة العالم Fleming على جائزة نوبل في الفيزيولوجيا وفي الطب على اكتشافهم لهذا المضاد الحيوي الذي اظهر فعالية غير عادية وعلى عدد كبير من البكتريا الممرضة .

لتتوالى الاكتشافات فيما بعد ، ففي عام 1944 تم اكتشاف مضاد حيوي هو Streptomycine وقد تم استخراجه من عضيات تم اكتشافها في التربة . ويعد من أوائل المضادات الحيوية التي تنتمي إلى عائلة Aminoglucosides . وتواصلت الاكتشافات بعد الحرب العالمية الثانية ليتم التعرف علي عائلات جديدة من المضادات الحيوية مثل Polypeptidiques في عام1945، Chloramphénicol عام 1947 ، Les tétracyclines في عام 1948 ، Les macrolides في عام 1952 بالإضافة إلى الكثير من الاكتشافات في هذا المجال حتى يومنا هذا.

ولكن رغم كل هذه الاكتشافات إلا أن العالم اليوم يشهد عودة للكثير من الأمراض التي كان يظن انه تم القضاء عليها مثل السل الذي انتشر حتى في البلدان المتقدمة وليس هذا فقط بل أصبحت البكتريا المسؤولة عن هذه الأمراض مقاومة للمضادات التي كانت من قبل تقتلها مما استدعى القيام بمزيد من الأبحاث ومحاولة إيجاد مضادات جديدة يمكنها التغلب عليها .

إن هذا العمل يندرج ضمن المساهمة في تصنيع بعض المضادات الحيوية الجديدة انطلاقا من الامبسيلين حيث قمنا بتقسيم العمل إلى قسمين: قسم نظري وقسم عملي.

الجانب النظري ويظم ثلاثة فصول :

الفصل الأول عموميات حول المضادات الحيوية ، تطرقنا في هذا الفصل إلى المضادات الحيوية ، تسميتها ، مصدرها ، عملها ، أنواعها ... الخ . كما قمنا بدراسة نظرية للبنسيلين والامبسيلين .

الفصل الثاني بعنوان التصنيع العضوي و تطرقنا فيه إلى الاستبدال الالكتروفيلي على الحلقات الاروماتية ، مركبات الازو ، الاسترة .

الفصل الثالث عموميات ميكروبيولوجية : تناولنا في هذا الفصل بعض المفاهيم الأساسية حول البكتريا ، بنيتها ، تصنيفها ، وكيفية مقاومتها .

أما الجانب العملي فيضم فصلين :

الفصل الرابع تحضير مشتقات الامبسيلين ، حيث قمنا بتحضير أربع مشتقات للامبسيلين وهي على التوالي أزوامبسيلين ، استر ايثانولي للامبسيلين ، أستر ايزوبروبانولي للامبسيلين ، يودوامبسيلين

الفصل الخامس دراسة الفعالية البيولوجية على بعض أنواع البكتريا ، وقمنا فيه بدراسة فعالية هذه المركبات على بعض الأنواع من البكتريا .

الفصل الأول I

عموميات حول المضادات الحيوية

الجانب النظري

مـــقـــدمـــة :

لقد تميز القرن العشرين بأحداث كثيرة ولعل اكتشاف المضادات الحيوية من بين أهم الأحداث على الإطلاق لما له من تأثير مباشر على الصحة و التطور البشري وعلى كيفية فهمنا للأمراض خاصة ذات المنشأ البكتيري منها.

تم في نهاية القرن التاسع عشر التعرف على بعض الجزيئات التي تملك القدرة على تثبيط عمل البكتريا وحتى قتلها ، لكن هذه المركبات لاقت نجاحا محدودا بسبب سميتها المعتبرة ، ويعد السيلفوناميد Sulfonamide من أوائل هذه المركبات التي استخدمت على الإنسان فقد تم اكتشافه من قبل G. Domagk في عام 1933 ، حيث أظهر البرونتوزيل Prontosile وهو عبارة عن صبغة حمراء اللون فعالية جيدة ضد بكتريا Staphylococcus Aureus ليتبين فيما بعد أن سبب هذه الفعالية يعود إلى السيلفوناميد الذي ينتج من عملية ايض البرونتوزيل داخل الجسم . [2]

في عام 1929 تم اكتشاف البنسيلين Pénicilline من قبل Fleming إلا أن أهمية هذا الاكتشاف لم تتضح إلا بعد الحرب العالمية الثانية حيث تم تنقيته وإنتاجه بشكل ضخم حتى تصنيعه في عام 1957 ولقد اظهر هذا المضاد الحيوي فعالية مميزة اتجاه العديد من البكتريا ، ولم يكد النصف الثاني من القرن العشرين ينتهي حتى تم اكتشاف العديد من المضادات الحيوية الجديدة مثل , Aminoglucoside Tétracyclines , Macrolides بالإضافة إلى الكثير من الاكتشافات حتى يومنا هذا.[3- 6]

I - 1 تعريف المضادات الحيوية:

المضادات الحيوية هي مواد أو مركبات تنتجها العضيات الحية كالفطور والبكتريا والنباتات الراقية والتي تؤثر على الجراثيم فتوقف نموها أو تقتلها وهذا التعريف يمتد ليشمل المركبات المصنعة والنصف مصنعة. فمثلا البنسيلين pénicilline هو مركب تم الحصول عليه من فطر penicillium Notatum و الارثيوميسين تم الحصول عليه من بكتريا streptemyse erythreus أما الكلورامفينيكول فهو مركب ناتج من التصنيع العضوي.[7،8،9]

I – 2 مصدر المضادات الحيوية:

تلعب الكائنات المجهرية دورا مميزا في إنتاج المضادات الحيوية فأكثر من 85% من المضادات الحيوية التي تم التعرف عليها تكونها المكروبات فحوالي 60 % تنتج من الاكتينوميسيات Actinomycètes وهي جنس بكتيري له شكل خيطي مثل الفطريات وحوالي 10% ينتج من البكتريا و 10% من الفطريات والباقي من كائنات أخرى .[10]

I – 3 أنواع المضادات الحيوية:

إن الوظيفة الأساسية للمضاد الحيوي في الجسم تنقسم إلى قسمين :

– مضادات حيوية كابحة أو مثبطة لنمو البكتريا مثل سيلفوناميد ، الكلورامفينيكول .

– مضادات حيوية قاتلة للجراثيم مثل الامبسيلين ، البنسيلين ، جنتاميسين . [11]

I – 4 عمل المضادات الحيوية:

لقد عرف العلماء عمل المضاد الحيوي بأنه ذلك التأثير أو الفعالية البيولوجية التي يظهرها المضاد الحيوي اتجاه البكتريا. [12]

تستطيع المضادات الحيوية أن تثبط أو تقتل الأحياء المجهرية ومدى تأثير ذلك يختلف من مضاد حيوي إلى آخر فبعضها يوثر على ميكروبات محددة و البعض الأخر يوثر على عدة أنواع من الميكروبات وتسمى هذه الأخيرة بالمضادات الحيوية ذات الطيف الواسع ويمكننا أن نقسم مبدأ عملها إلى :

I – 4 – 1 مضادات تعمل على الغلاف الخارجي للبكتريا:

هذه المضادات الحيوية تقوم بوقف تصنيع الجدار الخلوي الخارجي للبكتريا مما يؤدي إلى تحللها ومن ثم إلى قتلها ومن بين المضادات التي تقوم بهذا العمل نذكر البنسيلين و السيفالوسبورين.

I – 4 – 2 مضادات تعمل على إيقاف الايض الخلوي:

تدعى هذه المضادات أيضا بمضادات الايض Antimétabolites فهي تقوم بوقف التفاعلات الايضية التي تحدث في البكتريا ومن الأمثلة على هذه المضادات: السيلفوناميد sulfonamide (وتسمى أيضا سيلفاميد)

I – 4 – 3 مضادات تعمل على الغشاء الهيولي (البلازمي):

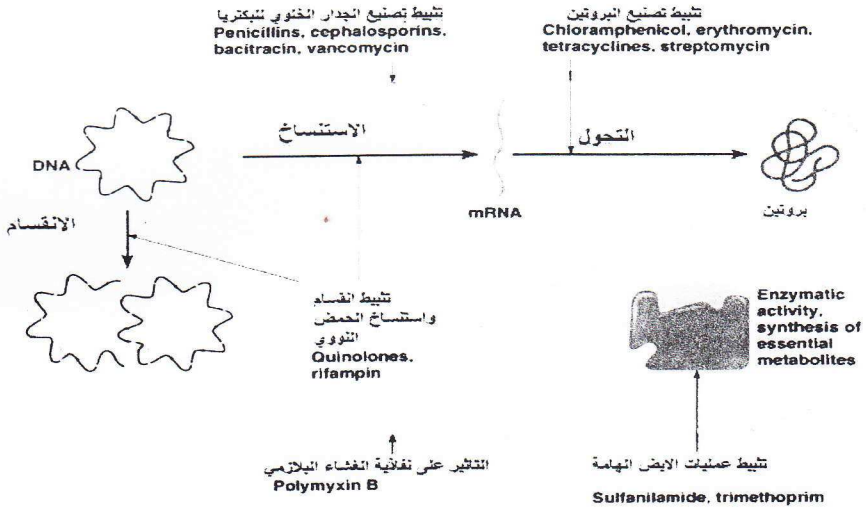
تقوم هذه المضادات بالتأثير على نفاذية الغشاء الهيولي للبكتريا مما يؤدي إلى موت البكتريا ومن بين هذه المضادات نذكر: البولي مكسين polymyxine و الثيروثريسين thyrothricine .[12]

I – 4 – 4 مضادات تعمل على وقف تصنيع البروتين:

هي مضادات تعمل على وقف تصنيع الإنزيمات الضرورية لحياة البكتريا ومن بين هذه المضادات نذكر: ريفاميسين، تتراسكلين، امينوغلسيد، الكلورامفينيكول.

I – 4 – 5 مضادات تعمل على وقف نسخ و تضاعف الحمض النووي ADN:

إن تثبيط نسخ وتضاعف الحمض النووي ADN يجعل من البكتريا غير قادرة على التضاعف (التكاثر) أو حتى على تصنيع أنزيماتها الضرورية ومن بين المضادات التي تقوم بهذا العمل: البروفلافين proflavine و حمض ناليدكسيك nalidixique.



الشكل I – 1: طريقة تأثير المضادات الحيوية على البكتريا

I – 5 الحركية الدوائية للمضادات الحيوية Pharmacocinétique:

I – 5 – 1 الامتصاص:

نعني بالامتصاص انتقال المضاد الحيوي إلى المجرى الدموي فبعض المضادات لا يتم امتصاصها عن طريق الفم فيلجا إلى إعطائها عن طريق الحقن مثل الامينوزيد Aminosides.[7]

- عن طريق الجهاز الهضمي: من اجل أن يمتص المضاد الحيوي عليه أن يعبر مخاطية الأمعاء وبالتالي عليه أن يقاوم العصارات الهاضمة.

بصفة عامة تناول المضاد الحيوي عن طريق الفم يتم لمعالجة الأمراض المعدية البسيطة أو كمساعد لدواء يتم إعطاؤه عن طريق الحقن.[7]

- عن طريق الحقن: امتصاص المضاد الحيوي في هذه الحالة يتم بشكل فوري وهي الطريقة المثلى لمعالجة الأمراض المعدية الخطيرة كما أن هناك بعض المضادات الحيوية لا يمكن أن تقدم إلا عن طريق الحقن.

I – 5 –2 الانتشار:

الانتشار يتعلق بكمية المضاد الحيوي في الدم والأنسجة ومن المهم أن نعرف انه يجب على المضاد الحيوي أن ينتشر في الدم قبل أن يقوم بمهاجمة مكان العدوى ، ويختلف الانتشار من مضاد حيوي إلى آخر .

I – 5 – 3 الطرح:

طرح المضاد الحيوي يتم على مستويين أساسيين:

- عن طريق الكلى:(البنسيلين، الامينوزيد، السيلفاميد)
- عن طريق الطرح الصفراوي: ثيامفينيكول thiamphénicol [7]

I – 5– 4 التحول داخل الجسم:

بعض المضادات الحيوية لا يحصل لها أي تغير داخل الجسم مثل البنسيلين وبعض السيفالوسبورينات، الامينوزيد فهذه المركبات يتم طرحها على هيأتها الفعالة لكن البعض الأخر يحدث لهم تحول على مستوى الكبد مما يؤدي إلى التقليل من الفاعلية بشكل كلي أو جزئي .[7].

I – 6 تصنيف المضادات الحيوية :

يمكننا أن نصنف المضادات الحيوية وفق خصائصها : الأصل ، الطبيعة الكيميائية ، طريقة عملها، مجال عملها ، مكوناتها الكيميائية ، مقاومة البكتريا لها [10،11] .

من بين التصنيفات المعمول بها حاليا هو تصنيف المضادات الحيوية على شكل عائلات كما يلي :

1- عائلة البيتالاكتامين Les Bêtas lactames

2- عائلة الامينوزيدات أو الامينوقليكوزيد Les aminosides ou Aminoglucosides

3- الفينيكولات (كلورامفينيكول و الثيامفينيكول) Les phénicoles

4- التتراسيكلينات Les tetracyclines

5- البولي ببتيدات Les polypeptides

6- الماكروليدات Les macrolides

7- الكينولونات Les quinolones

8- السيلفاميدات Les sulfamides

9- النيتروفيوران Les nitrofuranes

10- 5-نيتروميدازول Les 5-nitromidazoles

11- حمض الفوسيديك Acide fusidique

12- نوفوبيوسين Novobiocine

13- الريفاميسين Les Rivamycines

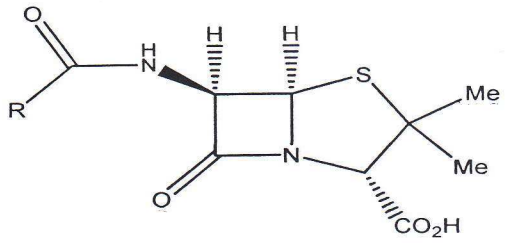
I – 7 عائلة البيتالاكتامين Bêtas lactames :

I – 7 –1 البنسيلين pénicilline :

البنسيلين هو مضاد حيوي اكتشف من قبل العالم فليمينغ Fleming عام 1929 ويُستحصل عليه من مزارع فطور Penicillium وخاصة Penicillium Notatum وقد استعمل لأول مرة في المداواة عام 1941.[13]

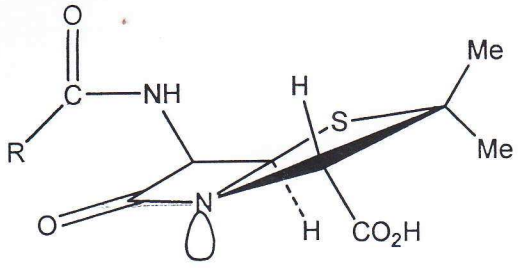
1 – البنية العامة :

تملك البنسيلينات البنية العامة التالية:

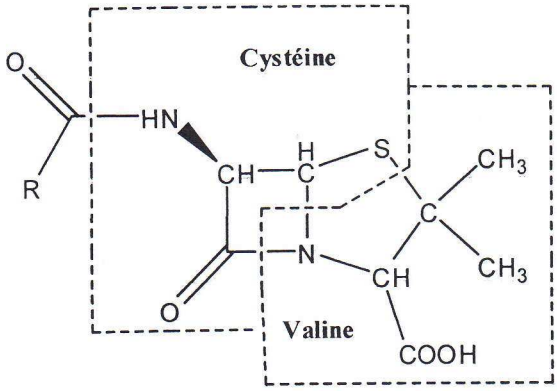


الشكل I – 2: البنية العامة للبنسيلين pénicilline

يتكون البنسيلين من نضام ثنائي حلقي حلقة رباعية تحتوي على وظيفة بيتالاكتام مع حلقة خماسية ثيازوليدين ومن ملاحظتنا لبنيته نجد انه عبارة عن اتحاد حمضين أمنيين هما السيستيين cystéine و الفالين valine أما الشكل الفراغي للمركب فهو يشبه كتاب نصف مفتوح .



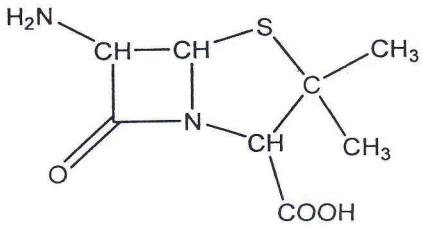
الشكل I – 3:البنية الفراغية للبنسيلين



الشكل I – 4 بنية البنسيلين من Valine وCystéine

2 – التسمية:

تشتق كل البنسيلينات من بنية حمض 6- أمينوبنسيلانيك :

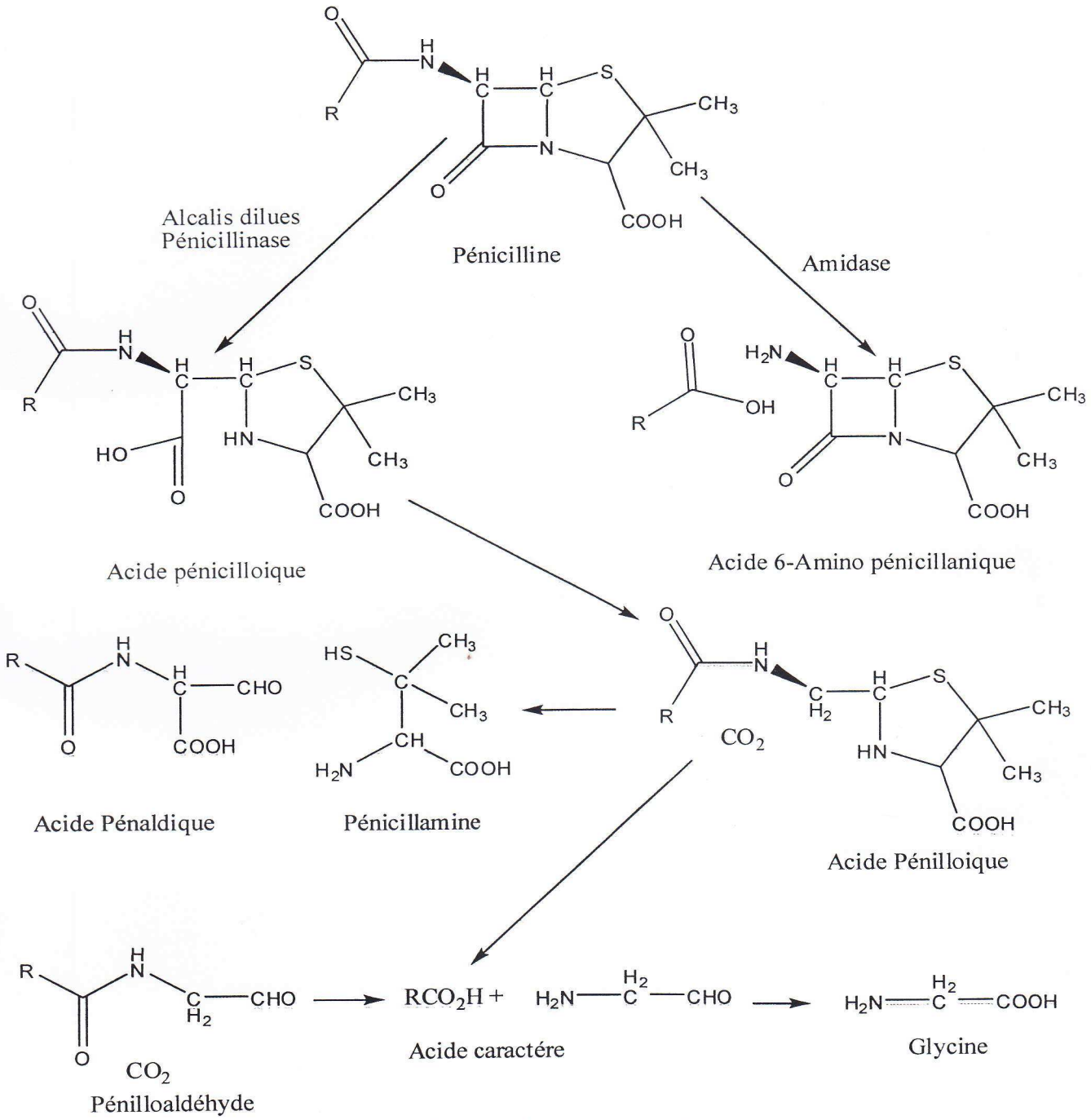


الشكل I – 5: بنية حمض 6- امينوبنسيلانيك

تدعى البنسيلينات بـــ أسيل 6- أمينو بنسيلانيك ، وبشكل عام يسمى البنسيلين بوضع اسم الجذر R أمام كلمة بنسيلين مثلا بنسيلين G هو بنزيل بنسيلين Benzyle pénicilline . [13]

3 – تحديد البنية الكيميائية للبنسلين :

لقد تم تحديد البنية الكيميائية للبنسلين بواسطة تفاعلات الاماهة Hydrolyse باستعمال الكواشف الكيميائية (حموض ، قواعد، كلور الزئبق) أو الاماهة بواسطة الخمائر (الاميداز Amidase و البنسليناز Pénicillinase) كما هو موضح في ما يلي [13] :

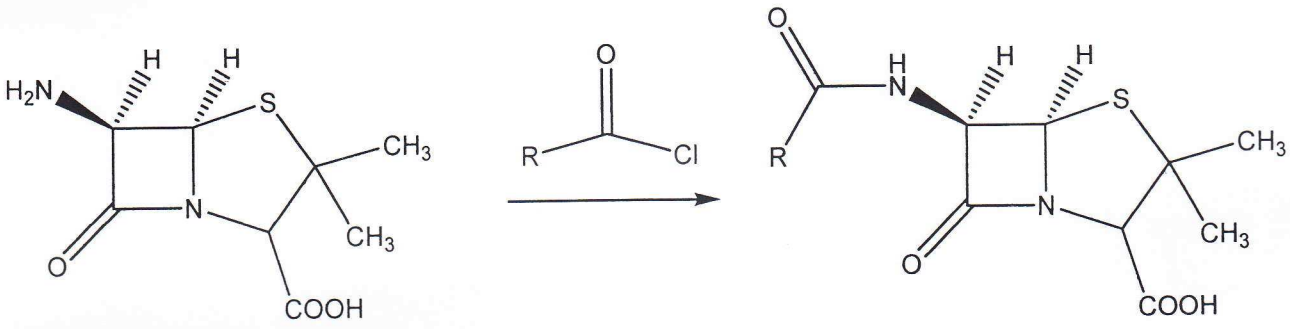


الشكل I – 6: نواتج الاماهة الكيميائية للبنسيلين

4 – مشتقات البنسيلين :

سابقا كان يتم تصنيع البنسلين عن طريق إجراء عملية تخمر لفطر Penicillium في وسط يحتوي على تركيز عالي من أحماض عضوية تحمل الصيغة العامة التالية RCH_2CO_2H وهو ما يوافق البنسيلينات الطبيعية ولقد استمر ذلك لسنوات حتى تمكن العالم Sheehan من تصنيع أول جزئ بنسلين بالكامل وهو البنسلين V ولكن بمردود 1% وما بين العامين 1958– 1960 تمكن العلماء في مخابر Beecham من عزل مركب وسيط يعتبر حاليا المركب الابتدائي لصناعة مشتقات البنسلين وهو حمض 6– أمينو بنسيلانيك Acide 6-Amino pénicillanique ويدعى اختصارا 6-APA .

ولقد شكل هذا المركب قفزة نوعية في مجال صناعة المضادات الحيوية من عائلة البيتالاكتامين فيكفي فقط إجراء تفاعل أسيلة لهذا المركب من اجل الحصول على مشتقات البنسلين وبمردود جيد.[1]



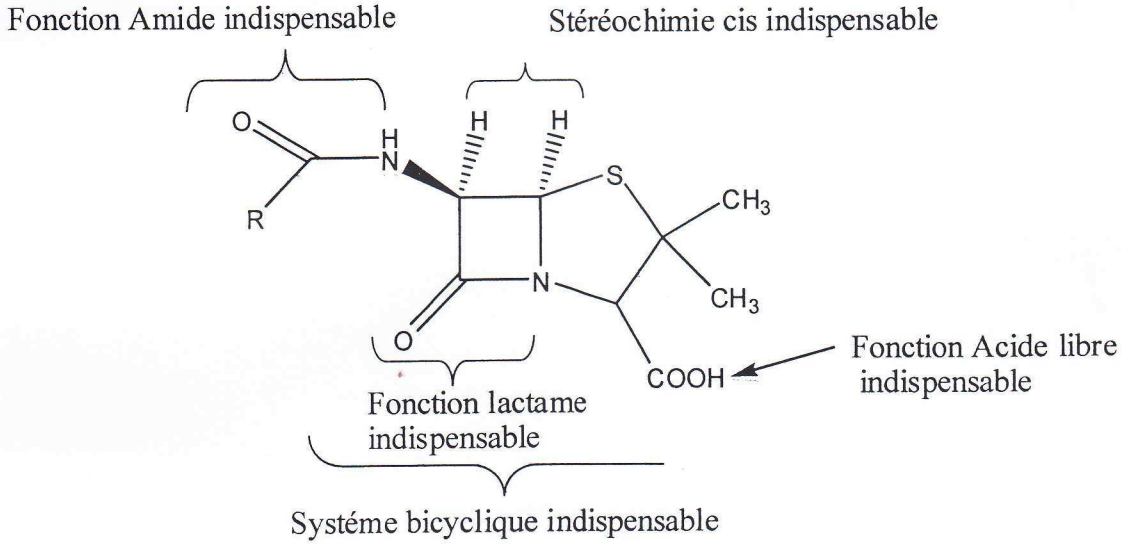
Acide 6-Aminopénicillanique

الشكل I – 7: تصنيع مشتقات البنسلين انطلاقا من حمض 6–امينوبنسيلانيك

5 – نتائج الدراسة بنية– فعالية (RSA) في البنسيلينات :

الكثير من البنسيلينات تم تصنيعها ودراستها ونتائج هذه الدراسة سمحت لنا باستخلاص النتائج التالية :

- الحلقة بيتالاكتام أساسية في المركب
- الوظيفة الكربوكسلية الحرة أساسية في المركب.
- النظام الحلقي الثنائي أساسي في المركب.
- السلسلة الجانبية أسيل أمينو ضرورية في المركب إلا في حالة Thiénamycine.
- وجود الكبريت بشكل دوري شكل قاعدة ولكن وجوده ليس بالضروري.
- الشكل الفراغي للمركب أي الشكل الذي يصنعه النظام الحلقي مع السلسلة الجانبية ضروري .[1].



الشكل I – 8: نتائج الدراسة بنية – فعالية في حالة البنسيلينات

6 – الخواص الكيميائية للبنسلينات:

6-1 خواص تعود إلى مجموعة الكربوكسيل:

تعتبر البنسيلينات أحماضا عضوية ضعيفة فهي قليلة الانحلال في الماء وتنحل في المحاليل العضوية وتعطي البنسيلينات بواسطة مجموعة الكربوكسيل :

- أملاحا معدنية : كثيرا ما تستخدم البنسيلينات على شكل أملاح في المداواة وخاصة على شكل أملاح الصوديوم و البوتاسيوم .
- أملاحا أمينية : وهي قليلة الانحلال في الماء فهي ذات وزن جزيئي كبير نسبيا ، تستخدم هذه الخاصية في البنسيلينات ذات التأثير المديد Pénicilline – Retard .

- أسترات : يتم في بعض الأحيان استخدام البنسيلينات على شكل أسترات مما يساعد على امتصاصها في بعض المناطق التي لا يمكن للبنسلين أن يجتازها بشكله الطبيعي .[13].

6- 2 خواص تعود إلى مجموعة البيتالاكتام:

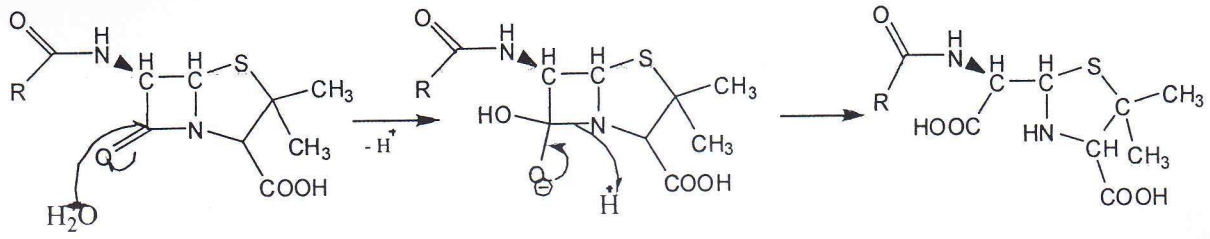
أن الإجهاد الحلقي الذي تتمتع به حلقة البيتالاكتام يجعل من السهولة انفتاح الحلقة سواء تحت تأثير الكواشف الالكتروفيلية و النيكليوفلية .

6 – 2 – 1 حساسية البنسيلين للأحماض :

1- الإجهاد الحلقي :

إن النظام الحلقي في البنسيلين يحتوي على حلقة بيتالاكتام رباعية مما يجعل من البنسيلين موضوع جيد لدراسة الإجهاد الحلقي .

إن الإجهاد الحلقي في حلقة البيتالاكتام تجعل من الممكن فتح هذه الحلقة بواسطة اماهة حامضية كما في الشكل الموالي :



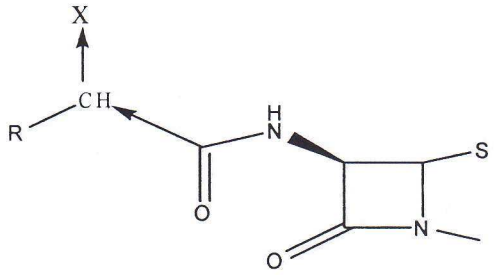
الشكل I – 9: تأثير الكواشف الالكتروفيلية على حلقة البيتالاكتام

2- كربونيل حلقة البيتالاكتام :

مجموعة الكربونيل في حلقة البيتالاكتام حساسة جدا للهجوم النكليوفيلي وهذا يعني أنها لا تشبه نظيراتها في الاميدات الثالثية التي تعتبر مقاومة نوعا ما للهجوم النكليوفيلي ، وهذا الاختلاف يعود في الأصل إلى استقرار مجموعة الكربونيل في حالة الاميدات الثالثية بسبب الرنين الالكتروني فمجموعة الكربونيل تعتبر مجموعة فقيرة الكترونيا وبالتالي ينزاح الزوج الالكتروني الحر للازوت اتجاهها وهذا لا نجده في حالة البنسيلين لان انتقال الزوج الالكتروني للازوت إلى مجموعة الكربونيل سيجعل النظام الحلقي في البنسيلين مستوي وهذا غير ممكن بسبب الإجهاد الحلقي العالي.[1]

الكثير من مشتقات البنسيلين تم تصنيعها ومن بين هذه المشتقات مركبات تملك مجموعات مستبدلة على مستوى ذرة الكربون α بالنسبة للكربونيل ، هذه المركبات مقاومة بشكل جيد للاماهة الحامضية وانتشارها جيد في العظم مثل Ampicilline , Amoxicillin ,Oxacillne .

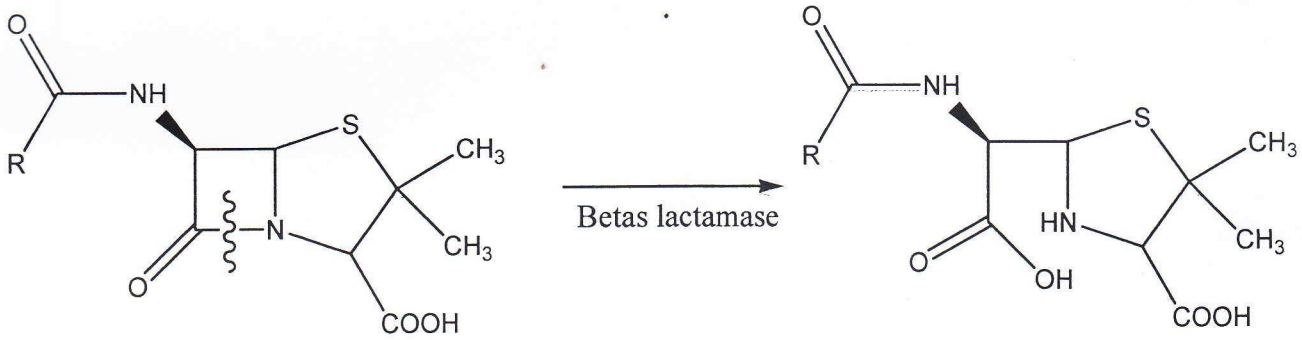
وكنتيجة يمكننا القول انه يمكن حل مشكلة حساسية البنسيلين ومشتقاته للأوساط الحامضية عن طريق وضع مجموعة ساحبة في السلسلة الجانبية .



X = NH_2 , Cl , PhOCONH , Héterocycles

6- 2 – 2 حساسية البنسيلين لإنزيم البيتالاكتماز :

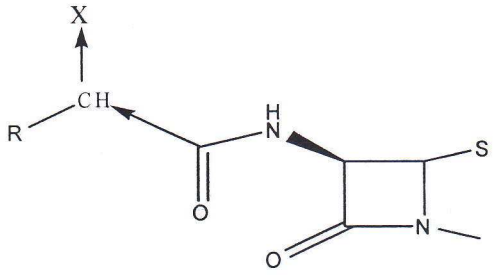
البيتالاكتماز Bêtas Lactamase هو أنزيم تصنعه بعض أنواع البكتريا المضادة للبنسيلين ، يقوم هذا الإنزيم بإيقاف عمل البنسيلين عن طريق تحطيم حلقة البيتالاكتامين Betas lactame وبالتالي جعل البنسيلين غير فعال كما في الشكل الموالي :



الشكل I – 13: تأثير أنزيم البيتالاكتماز على البنسيلين

الكثير من مشتقات البنسيلين تم تصنيعها ومن بين هذه المشتقات مركبات تملك مجموعات مستبدلة على مستوى ذرة الكربون α بالنسبة للكربونيل ، هذه المركبات مقاومة بشكل جيد للاماهة الحامضية وانتشارها جيد في العظم مثل Ampicilline , Amoxicillin ,Oxacillne .

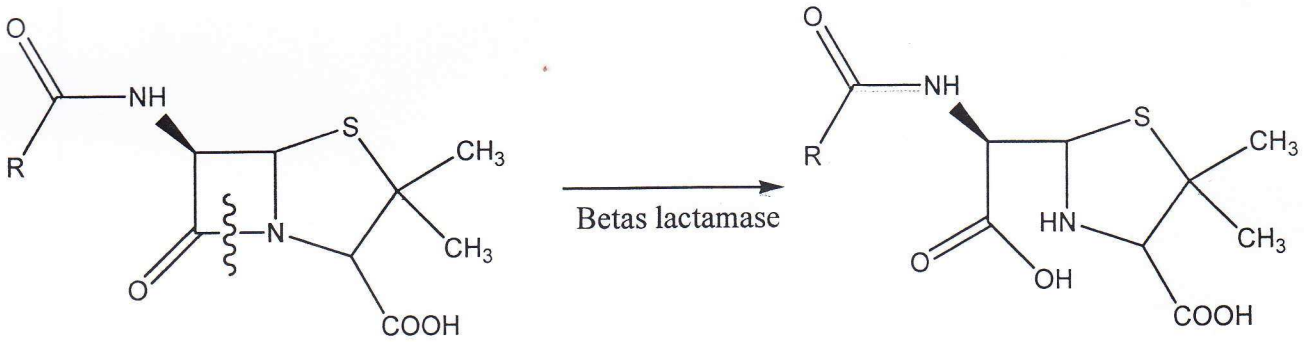
وكنتيجة يمكننا القول انه يمكن حل مشكلة حساسية البنسيلين ومشتقاته للأوساط الحامضية عن طريق وضع مجموعة ساحبة في السلسلة الجانبية .



X = NH_2 , Cl , PhOCONH , Héterocycles

6- 2 – 2 حساسية البنسيلين لإنزيم البيتالاكتماز :

البيتالاكتماز Bêtas Lactamase هو أنزيم تصنعه بعض أنواع البكتريا المضادة للبنسيلين ، يقوم هذا الإنزيم بإيقاف عمل البنسيلين عن طريق تحطيم حلقة البيتالاكتامين Betas lactame وبالتالي جعل البنسيلين غير فعال كما في الشكل الموالي :

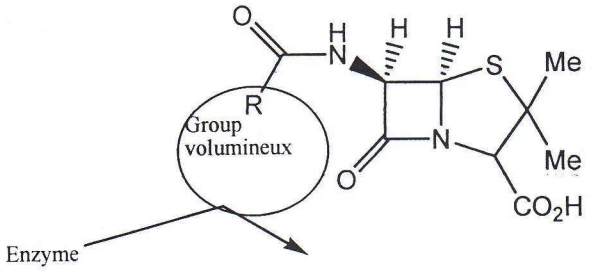


الشكل I – 13: تأثير أنزيم البيتالاكتماز على البنسيلين

إن مشكلة هذا الأنزيم ظهرت في عام 1960م عندما أدى استخدام مكثف لبنسيلين G إلى ارتفاع كبير في العدوى نتيجة بكتريا Staphylococcus Aureus ، التي يمكنها تصنيع إنزيم البيتالاكتماز مما اكسبها القدرة على مقاومة البنسيلين G .

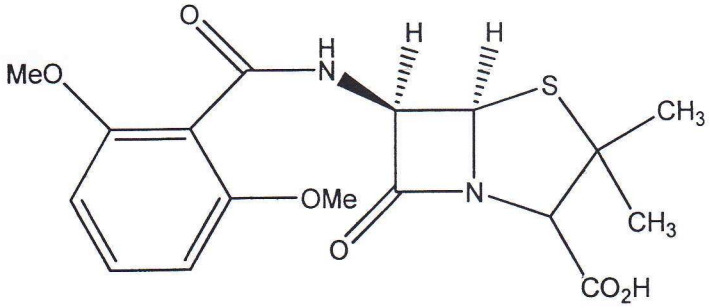
حاليا 80 % من العدوى تسببها بكتريا Staphylococcus Aureus مقاومة للبنسيلين و للكثير من المضادات الحيوية القديمة. [1،14]

ولحل هذه المشكلة اقتراح العلماء طريقة تتمثل في منع البنسلين من الوصول إلى الموقع النشيط في البيتالاكتماز وذلك عن طريق وضع مجموعة ضخمة في السلسلة الجانبية مما يشكل إعاقة للإنزيم وبالتالي عدم مهاجمته لوظيفة البيتالاكتامين .



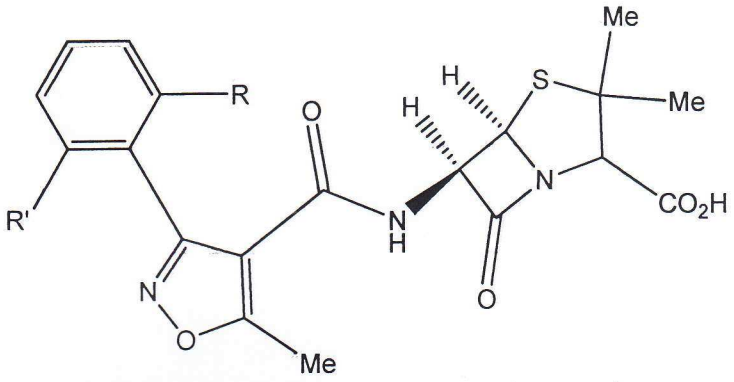
ولكن وجود مجموعة ضخمة في السلسلة الجانبية يعني وجود إعاقة لارتباط البنسيلين بإنزيم Transpiptidase وبالتالي عدم قيامه بالدور المنوط به .

وقد تمكن العلماء من إيجاد مجموعة يمكنها أن تعيق عمل البيتالاكتماز بدون التأثير على عمل البنسيلين ، فقد كان المثيسلين Methicilline من أوائل المضادات الحيوية النصف المصنعة التي لا تتأثر بإنزيم البيتالاكتماز وهذا لوجود مجموعتين Methoxy في الموقع أرثو في حلقة البنزين تحميان مجموعة البيتالاكتام .



الشكل I – 14: المثيسلين Methicilline

ورغم ذلك إلا انه دواء غير مثالي فهو لا يملك مجموعة جاذبة كهربائيا في السلسلة الجانبية مما جعله حساس للأوساط الحامضية ، ولقد حلت مشكلة الحساسية للأحماض وهذا عن طريق إدخال حلقة خماسية تحتوي على ذرة مغايرة في السلسلة الجانبية لتلعب دور الإعاقة الفراغية و مجموعة جاذبة كهربائيا في نفس الوقت .



R = R' = H Oxacilline
R = Cl , R' = H Cloxacilline
R = Cl , R' = F Flucloxacilline

الشكل I – 15:إدخال حلقة خماسية متغايرة على البنسيلين

هذه المركبات (Oxacilline , Cloxacilline , Floxacilline) مقاومة بشكل جيد للأوساط الحامضية ولإنزيم البيتالاكتماز وقد صممت خصيصا من اجل علاج العدوى الناشئة من بكتريا Staphylococcus Aureus.

الاختلاف الوحيد بين هذه المركبات هي طبيعة المستبدلات الهالوجينية على نواة البنزين ، عمل هذه المستبدلات يتركز في التحكم بالحركية الدوائية لهذه المضادات الحيوية كالامتصاص والارتباط بالبروتينات البلازمية فمثلا Cloxacilline يمتص بشكل جيد على مستوى الجدار المعوي مقارنتا بـــ Oxacilline .[1]

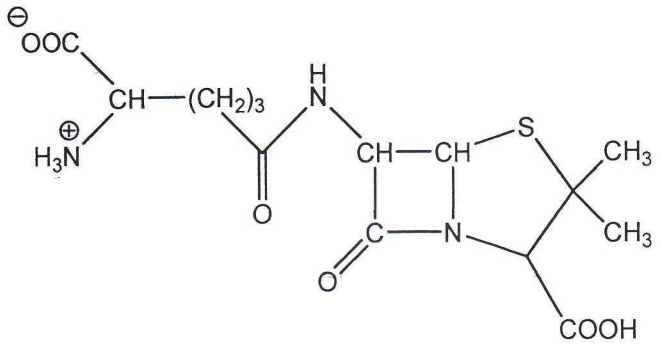
I – 7 –2 السيفالوسبورين Cephalosporine :

تعتبر ثاني مجموعة مهمة في عائلة البيتالاكتامين أول مركبات هذه المجموعة هو Cephalosporine C تم عزله سنة 1945 م من فطر Cephalosporium acremonium وفي عام 1961 م تم تحديد صيغته البنيوية .

إن الصيغة البنيوية للسيفالوسبورين C تشبه كثيرا صيغة البنسيلين فهي عبارة عن نظام ثنائي حلقي يحتوي على وظيفة بيتالاكتام مرتبطة بحلقة سداسية dihydrothiazine ، ويوجد على نوعين Cephalosporine N , Cephalosporine C. [13،15]

2-1 السيفالوسبورين N:

السيفالوسبورين N أو ما يعرف بالبنسيلين N وهو بنسيلين طبيعي يحمل جذر δ امينواديبوئيل δ - amino-adipoyl



الشكل I – 16 بنية السيفالوسبورين Céphalosporine N

إن فعالية البنسلين N هي بشكل عام اخف من فعالية البنسيلين G لكنه يمتاز بطيف جرثومي أوسع فهو يؤثر على الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام وبشكل خاص على العصيات التيفية.

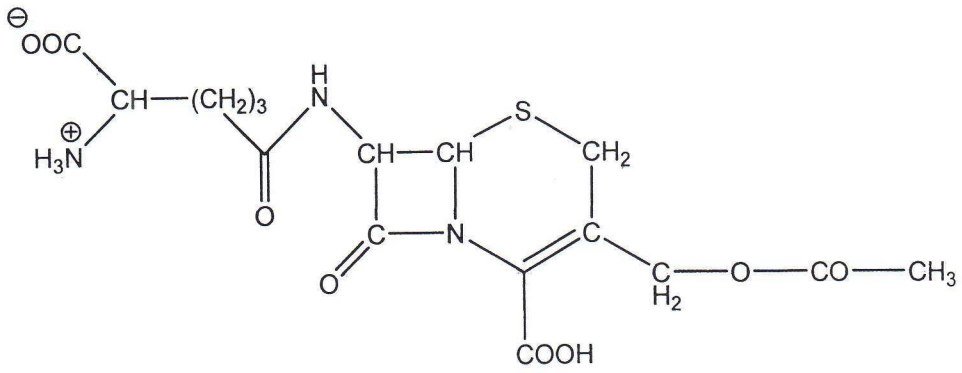
2- 2 السيفالوسبورين C:

هو من مشتقات البيتالاكتامين وبنيته قريبة من البنسيلين، تحتوي هذه البنية على :

- نواة مؤلفة من التحام حلقة بيتالاكتامين مع حلقة دي هيدروثيازين.
- مستبدلات في مستوى :

حلقة بيتالاكتامين : وظيفة أمينيه مرتبطة بجذر حمض δ امينواديبيك.

حلقة دي هيدروثيازين : كربو كسيل على الفحم 4 وجذر اسيتوكسي مثيل على الفحم 3. [13]



الشكل I – 17 بنية السيفالوسبورين Céphalosporine C

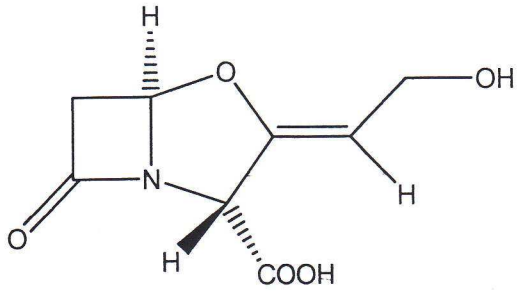
I – 7 – 3 مضادات البيتالاكتماز Anti bêtas lactamase :

كان يعتبرها العلماء من الجيل الجديد للمضادات الحيوية من عائلة البيتالاكتامين ، تم استخدامها في بادئ الأمر كمضادات للبكتريا إلا أنها كانت ضعيفة ، وتبين فيما بعد أنها تحمل فعالية جيدة لإنزيم البيتالاكتماز لذا تم استخدمها في العلاج بالترافق مع المضادات من عائلة البيتالاكتماز الحساسة لهذا الأنزيم .

ومن بين هذه المركبات :

3-1 حمض الكلافيلانيك Acide Clavulanique :

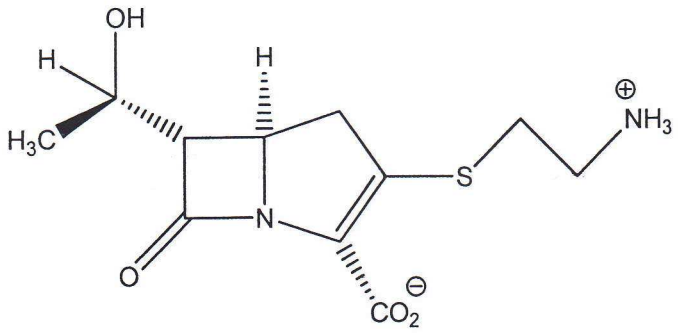
هو مركب تم عزله من بكتريا Streptomyces clavuligerus من طرف مخابر Beecham عام 1975 كمضاد حيوي ، هذا المركب كان يملك فعالية ضعيفة وغير مهمة اتجاه البكتريا ولكن من جهة أخرى يعتبر مضاد قوي وغير عكوس لأغلبية إنزيمات البيتالاكتماز مما جعله يستخدم في العلاج رفقة البنسيلينات القديمة مثل الاموكسيسيلين والامبسيلين مثلا يستخدم الكلافيلانيك مع الاموكسيسيلين تحت اسم Augmentin® .



الشكل I – 18 حمض الكلافيلانيك Acide Clavulanique

3- 2 الثيناميسين Thiénamycine :

هو مركب تم عزله من بكتريا Streptomyces Cattleya وهو مركب قوي جدا ويملك طيف جرثومي واسع يضم كل من بكتريا سالبة الغرام وموجبة الغرام (حتى بكتريا Pseudomonas aeruginosa) ، وهو ضعيف السمية بالنسبة للإنسان ومقاوم جيد لإنزيم البيتالاكتماز .[1].

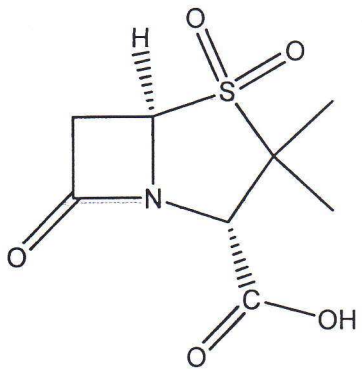


الشكل I - 19 الثيناميسين Thiénamycine

3- 3 السيلباكتام Sulbactam :

Sulbactam هو مركب كيميائي يعطى بالترافق مع المضادات من عائلة البيتالاكتام في العلاج الهدف منه هو تثبيط إنزيم البيتالاكتماز ، يعتبر Sulbactam مثبط غير عكوس للبيتالاكتماز فهو يرتبط بالإنزيم ويجعله غير قادر على التأثير على المضاد الحيوي .

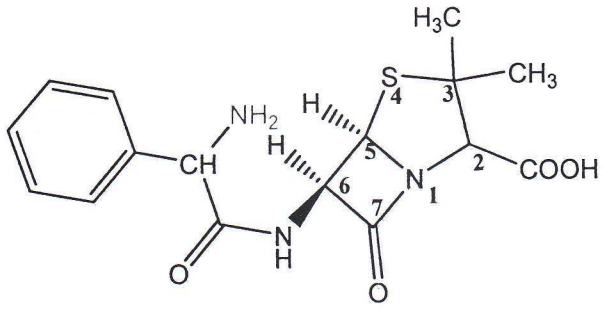
بإمكان Sulbactam تثبيط العديد من إنزيمات البيتالاكتماز المعروفة كما انه يملك فعالية بيولوجية متوسطة على البكتريا إذا أعطي بمفرده في العلاج ، يستخدم عادة في العلاج مع الامبسيلين حيث يشكل معه استر ويعرف الدواء باسم Unasyn® .



الشكل I - 20 : السيلباكتام Sulbactam

I – 8 الامبسيلين Ampicilline :

هو مضاد حيوي نصف مصنع ينتمي إلى عائلة البيتالاكتامين Bêtas lactame والى مجموعة الامينوبنسيلين Aminopénicilline تم تصنيعه من قبل مخابر Beecham عام 1964م له نفس بنية البنزيل بنسيلين Pénicilline G مع احتوائه على مجموعة أمينو في الكربون α بالنسبة لمجموعة الكربونيل حسب الشكل الموالي :



Ampicilline

الشكل I – 21 : بنية الامبسيلين Ampicilline

I – 8 – 1 التسمية :

يسمى الامبسيلين بـــ : α – أمينو بنزيل بنسيلين

أما حسب قواعد IUPAC :

Acide 6-[aminophénylacétamido] -3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane -2- carboxylique.

كما يمكن أن نسميه كما يلي :

Acide 6-[(aminophénylacétyl)amino] -3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane -2- carboxylique . [16]

I – 8 – 2 الخصائص الفيزيوكيميائية :

الامبسيلين عبارة عن مسحوق بلوري ابيض ، له رائحة خفيفة ، قليل الانحلال في الماء (ينحل جيدا في حالة الأملاح) وينحل في المذيبات العضوية.

الصيغة الكيميائية: $C_{16}H_{19}O_4N_3S$

الوزن الجزيئي : 403.4g/mol (بالنسبة إلى الامبسيلين ثلاثي الماء Tri hydraté)

درجة الانصهار: 210 °م

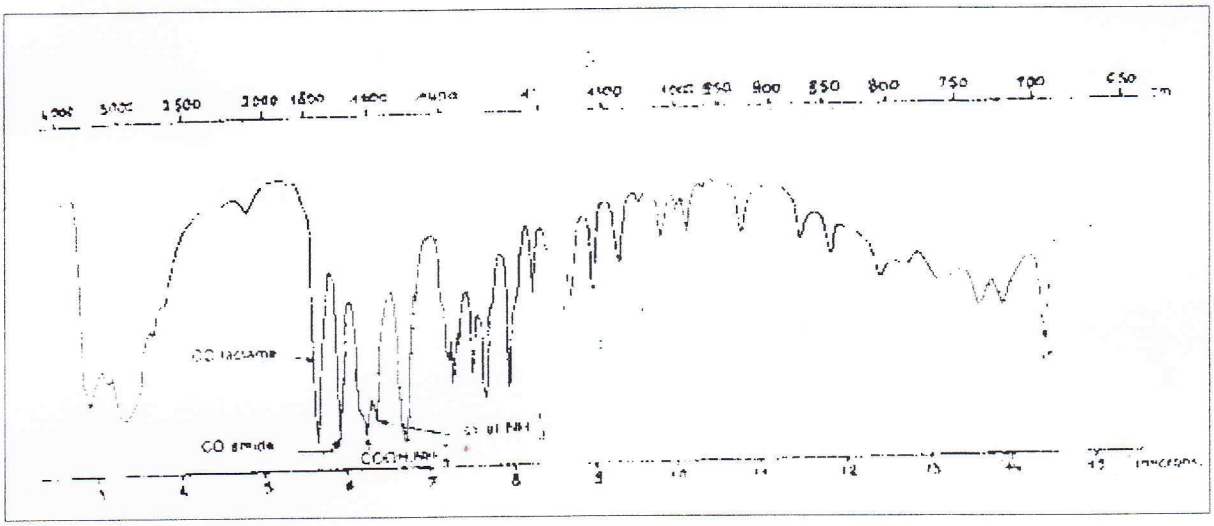
- **معلومات طيفية :**

1- الأشعة فوق البنفسجية UV :

	Solvant	λ_m	ε
Ampicilline (trihydrate)	eau pH=7	257 262 265	- - -

2- الأشعة تحت الحمراء IR :

	ν CO lactam	ν CO amide extracyclique	ν COO^-	νNH
Ampicilline $3H_2O$	1770 cm^{-1}	1695 cm^{-1}	1613 cm^{-1}	3225 cm^{-1}



طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR للامبسيلين

3- طيف الرنين المغناطيسي للبروتون RMN^1H :

	δ (2 CH_3)	δ H 2	δ H 5 , δ H 6	δ H($C\underline{H}NH_2$)	δ H ar
Ampicilline $3H_2O$	d 1.43	s 4.2	d d 5.5 -5.6	s 5.2	m 7.5

I - 8 - 3 الحركية الدوائية للامبسيلين :

يمكن أن نلخصها في بضعة نقاط :

- ❖ زمن فاعلية جيد مقارنة بالبنسيلين G (المقصود بزمن الفاعلية هو الزمن الذي يبقى فيه المركب في الجسم قبل أن يتم طرحه خارج الجسم).
- ❖ انتشاره الغشائي ممتاز.
- ❖ يتم طرحه عن طريق الطرح الكلوي والصفراوي (10 - 20 % من الجرعة الدوائية).
- ❖ أمتصاصه ضعيف على مستوى الأمعاء حوالي 40 % . [17]

I - 8- 4 طيفه الجرثومي :

نقصد بالطيف الجرثومي مجموعة البكتريا التي يبدي المضاد الحيوي فعالية اتجاهها البكتريا فبالنسبة للامبسيلين فانه يملك نفس فعالية البنسيلين G إلا أن هذه الفعالية تمتد لتشمل بعض البكتريا السالبة الغرام والتي لا يمكن للبنسيلين G القضاء عليها وهو يضم كل من :

Cocci Gram positif (sauf Staphylocoques) , Cocci Gram négatif , bacille Gram positif bacille Gram négatif (Haemophilus, E. Coli , Proteus mirabilis , Proteus vuligaris , Klebseiella , Salmonella , Shigella , vibrio cholerae ,Yersinia enterocolitica , Brucella , Pasteurella , Campylopacter fetus , spirochétes).

Anaérobies Gram positif (Clostridium , Peptostreptococcus , Peptococcus).

Anaérobies Gram négatif (Bacteroides, Fusobacterium). [18,16]

I - 8- 5 دواعي الاستعمال

يستخدم الامبسيلين في الحالات التالية :

1- حدوث عدوى من احد الجراثيم الحساسة

2- التهابات الكلى

3- التهابات المجاري الصفراوية

4- حمى التفوئيد Typhoïde

5- التهابات القصابات الرئوية

6- التهاب اللوزتين الناتج عن بكتريا Streptocoque A

7- الالتهابات الجلدية الناتجة عن بكتريا Streptocoque

I - 8- 6 الأعراض الجانبية :

وكما هو الحال مع كل الأدوية فان للامبسيلين أعراض جانبية وعادة ما تكون هذه الأعراض طفيفة ونادرة الحدوث وتشمل على الإسهال ،عسر الهضم وأحيانا طفح جلدي سببه الحساسية للامبسيلين ، أو حمى وفي كل هذه الحالات يجب إيقاف العلاج .

I - 8 - 7 مضادات الاستعمال :

1- حساسية للبنسيلينات

2- الإصابة بفيروس أحادي النواة Mononucliose infectieuse

3- العلاج باستخدام Allopurinol

I - 8 - 8 محاذير الاستعمال :

1- الأشخاص المصابين بالربو

2- الحساسية

3- قصور كلوي حاد (تخفض الجرعة إلى النصف)

4- ارتفاع نسبة حمض اليوريا في الدم

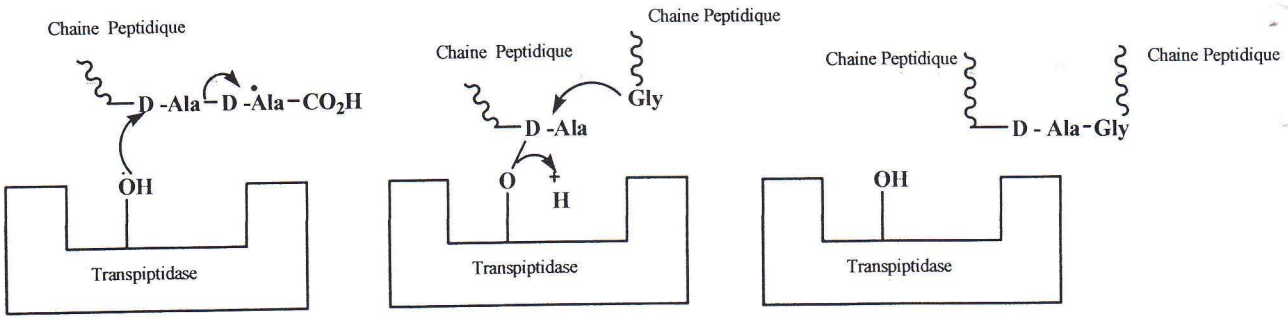
5- الرضاعة

I - 8 - 9 طريقة عمل الامبسيلين :

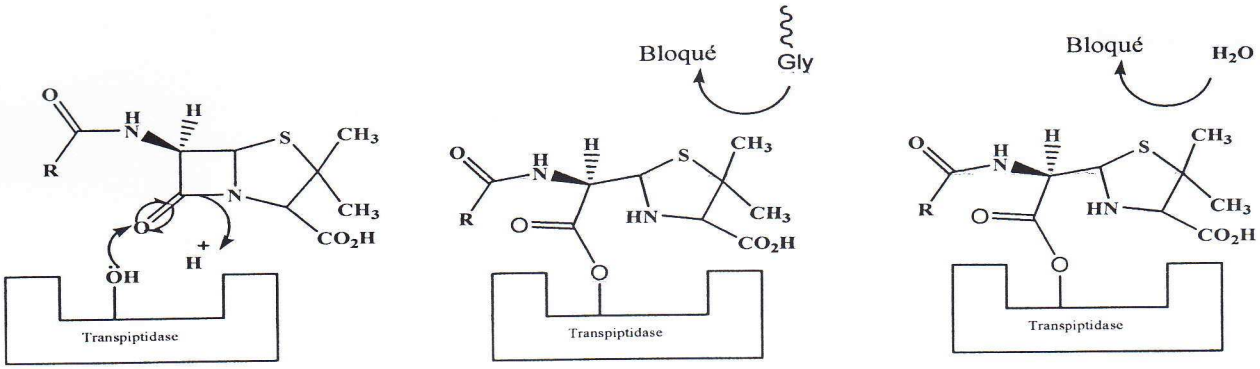
من اجل أن تعيش البكتريا يجب أن تكون مقاومة للعديد من الظروف مثل تغير pH ،الحرارة ،الضغط ألحلولي وبسبب هذا نجدها محاطة بجدار خلوي لا نجده عند غيرها من الخلايا في الكائنات الحية ويعد هذا الجدار هدف ممتاز للمركبات المضادة للبكتريا مثل البنسيلين و السيفالوسبورين .

يتكون جدار الخلية الجرثومية أساسا من جزيئات Peptidoglycane بمعنى آخر يتشكل من أجزاء ببيتيدية وأجزاء غليوكان glycanes. من ناحية الشكل الجدار مشكل من سلاسل متوازية من glycanes [glycanes هو عبارة عن تناوب لـــ : Acide N -acétylmuramique (NAM) و N-acétylglucosamine (NAG)] فعلى مستوى مجموعة الكربوكسيل في المركب NAM تلتصق السلاسل البيبتيدية كما أنها تلتصق بعضها ببعض مشكلة في النهاية الجدار الخلوي للخلية البكترية وهذا عن طريق استخدام أنزيم Transpiptidase .

هذا التفاعل الأخير هو ما تستهدفه مجموعة البيتالاكتام مما يؤدي إلى توقف تصنيع الجدار الخلوي للبكتريا وبالتالي يجعل البكتريا غير متحكمة في نفاذية الغشاء مما يعرضها إلى حلول عالي (دخول الماء إلى الخلية بكمية كبيرة) مما يود ي إلى انفجارها وبالتالي موتها . [13،19،20]



الشكل I – 22: التفاعلات المسؤولة عن بناء الجدار الخلوي للبكتريا



الشكل I – 23 : تثبيط التفاعلات عند استخدام مضادات من عائلة البيتالاكتامين

الفصل الثاني II
التصنيع العضوي

مقدمة :

كان العلماء قديـــما يعتقدون أن المركبات الموجودة في المادة الحية تختلف عن المركبات الأخرى على أساس أنها تملك قوة حيوية غير ملموسة تمدهم بالحياة هذه الفكرة السائدة لم تشجع الكيميائيين أن يحاولوا تصنيع المركبات العضوية في المخبر .

لكن في سنة 1828م حضر العالم الألماني Friedrich Wöhler اليوريا المادة المعرفة عند الكيميائيين وذلك بواسطة تسخين المادة غير العضوية سيانات الامونيوم ، هذه التجربة وعدة تجارب أخرى فضحت نظرية القوة الحيوية غير الملموسة وفتحت الطريق لتصنيع المركبات في المخبر.

هناك عدة أسباب لتوجه العلماء إلى اصطناع المركبات في المخبر من بينها أن هذه المركبات تستخلص بكمية ضئيلة وكذلك لكون عملية الاستخلاص جد مكلفة فتم اللجوء إلى تصنيعها مخبريا ومن بين هذه المركبات الفيتامينات والأحماض الامينية ، ولم يتوقف التصنيع عند هذا الحد بل توسع ليشمل تصنيع بعض المركبات غير الطبيعية مثل البوليميرات وتصنيع مواد ذات فائدة طبية وحتى صيدلية مثل المضادات الحيوية.

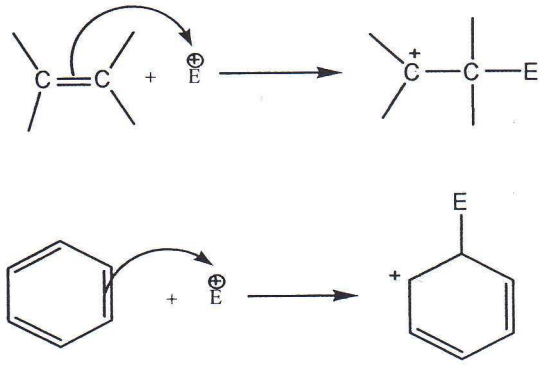
II – 1 الاستبدال الالكتروفيلي في المركبات الاروماتية :

II –1– 1 مقدمة :

لا تتفاعل الروابط π في البنزين وغيره من المركبات الاروماتية بالإضافة كما في حالة الالكينات و الالكاينات إلا في ظروف غير عادية لكن التفاعل المعتاد لهذه المركبات هو الاستبدال الالكتروفيلي الذي يتم مع عدد من المتفاعلات وفي اغلب الأحيان بوجود محفزات .

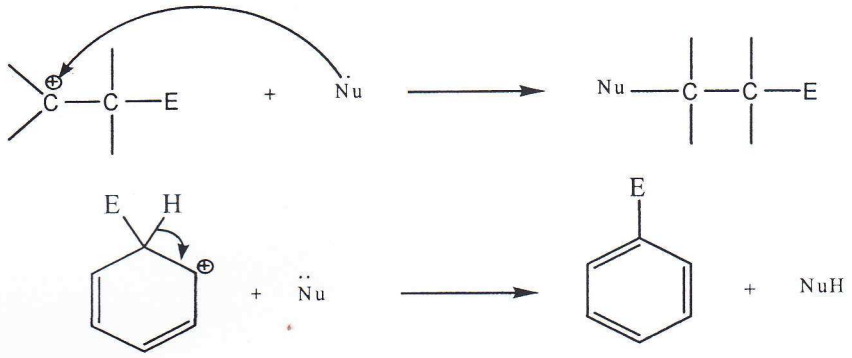
II – 1– 2 آلية الاستبدال الالكتروفيلي :

هناك تشابه بين الاستبدال الالكتروفيلي على الحلقة الاروماتية ومابين الإضافة الالكتروفيلية التي تتم على الالكينات والالكاينات فالخطوة الأولى في كل من هذين التفاعلين هي إضافة الالكتروفيل إلى ذرة الكربون غير المشبعة في المادة المتفاعلة.[21]



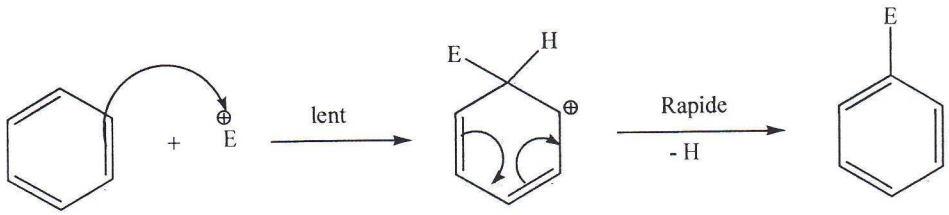
II – 1 المرحلة الأولى من تفاعل الاستبدال الالكتروفيلي

ولكن التشابه يتوقف عند هذه النقطة فبينما يتفاعل المركب الناتج من الإضافة على الالكينات مع نيكليوفيل لإعطاء الناتج النهائي فان المركب البيني المتولد من المتفاعل الاروماتي يفقد ايونا موجبا بوجود نيكليوفيل لإعطاء ناتج الاستبدال الالكتروفيلي كما في الشكل الموالي :



II – 2 المرحلة الثانية في تفاعل الاستبدال الالكتروفيلي

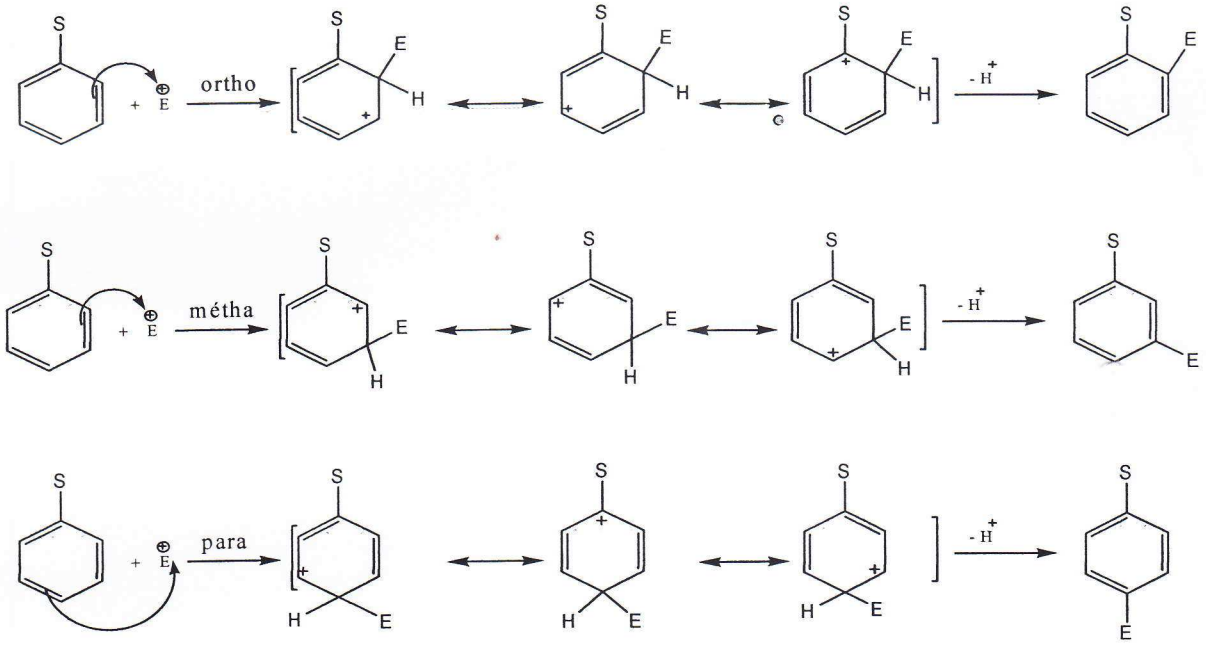
ومن هنا نرى دور الخاصية الاروماتية في التحكم في مسار تفاعل كيميائي فهناك كمية كبيرة من الطاقة (الطاقة الرنينية) يمكن أن تفقد إذا حدث تفاعل إضافة بدلا من الاستبدال على حلقة البنزين ، فالاستبدال يكاد ينتج دائما سواء كان استبدال الكتروفيلي أو نيكليوفيلي على المركبات الاروماتية . [21]



II – 3 آلية الاستبدال الالكتروفيلي على المركبات الاروماتية

II – 1– 3 التوجيه في تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي :

من الملاحظات الأولى في دراسة التفاعل الالكتروفيلي على المركبات الاروماتية أن للمجموعات البديلة الموجودة في الحلقة دورا في التوجيه إلى موقع الاستبدال الموالي ، ولتفسير كيفية تأثير مجموعة بديلة على التوجيه يجب علينا أن نأخذ بعين الاعتبار المعدلات النسبية لتكوين ايونات الهكساديينيل الحلقية وهي الايونات البينية التي تودي إلى تشكيل النواتج ، فعند إجراء تفاعل استبدال الكتروفيلي على حلقة تحتوي على مستبدل فمن الممكن أن يتكون مخلوط من النواتج أرثو ، ميتا ، بارا كما في الشكل الموالي :



II– 4 التوجيه في تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي الاروماتي

فعلى الرغم من انه جميع ايونات الهكساديينيل مستقرة بالرنين إلا أن هناك اختلافات هامة ففي حالة حدوث الاستبدال في الموقعين أرثو وبارا نجد انه في إحدى مراحل الرنين تكون الشحنة الموجبة مجاورة للمجموعة المستبدلة ولكن لا نشاهد ذلك في حالة وقوع الاستبدال في الموقع ميتا وبالتالي فان تأثير المجموعة المستبدلة (سواء كانت منشطة أو مخملة) أقوى ما يكون في الموقعين أرثو وبارا.[21]

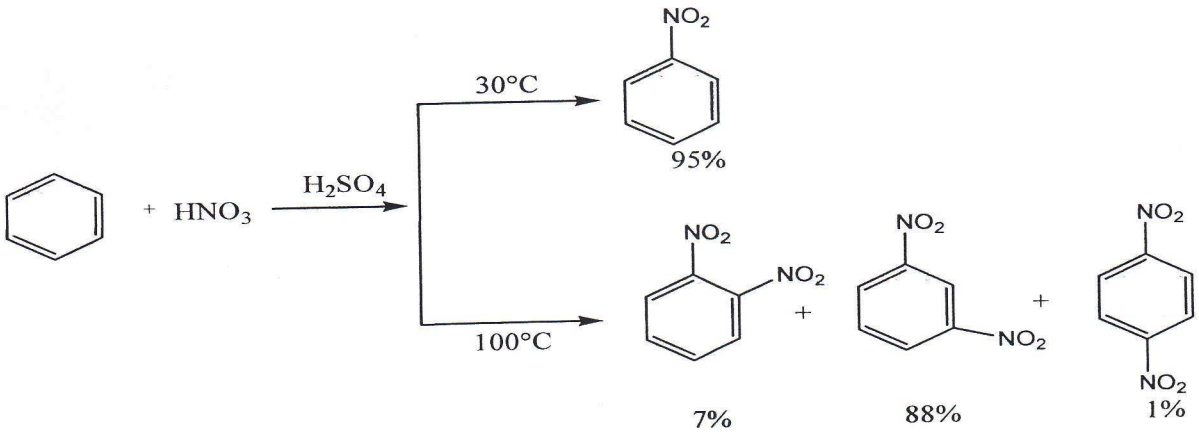
II – 1– 4 الاستبدال الالكتروفيلي في مشتقات البنزين :

عند إجراء تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي على مشتقات البنزين فان معدل التفاعل و الموقع الذي تتجه إليه المجموعة الجديدة يتوقفان على طبيعة المجموعة الأصلية وبالذات على قدرتها على منح أو سحب الالكترونات فآلية تفاعل الاستبدال الالكتروفيلي تتضمن تشكل كربوكاتيون مثبت بالرنين فان كانت المجموعة الأصلية على البنزين مانحة للالكترونات (منشطة) فهي ستساعد في ثبات الكربوكاتيون وهذا عن طريق توزيع الشحنة الموجبة على كربونات الحلقة وبالتالي يتشكل مركب أعلى فاعلية من البنزين وأما إن كانت ساحبة للالكترونات (مخملة) فان وجودها يزيد من شدة الشحنة الموجبة على الكربوكاتيون وبالتالي تقلل من ثبات المركب الذي يكون اقل فاعلية من البنزين .[22].

II – 1– 5 تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي :

1-5 النترة :

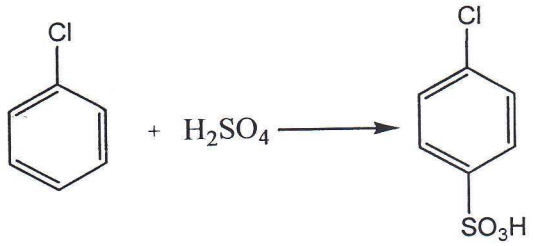
تجري نترة المركبات الاروماتية في معظم الأحيان باستخدام خليط من حامضي الكبريت والنيتريك المركزين فعلى سبيل المثال فالبنزين يعطي حصيلة حوالي 95% من النيترو بنزين عند أجراء التفاعل عند 25– 40°م .وإحلال مجموعة نيترو واحدة يقلل من فاعلية الحلقة بدرجة تجعل النترة المتعددة غير ذات قيمة ، إذ لا يتكون ميتا– ثنائي نيترو بنزين إلا إذا اجري التفاعل عند 100°م .[24،23].



II – 5 تفاعل النيترة في البنزين

5 - 2 السلفنة :

تعتبر السلفنة من أكثر التفاعلات الاروماتية الصناعية أهمية فهي تستخدم لصناعة المنظفات ، فالمنظفات ما هي إلا أملاح لأحماض السيلفونيك الناتجة من مركبات الكيل بنزين ، ومن المعتقد أن الكاشف الالكتروفيلي هو ثالث أوكسيد الكبريت SO_3 وهو كاشف قوي يتفاعل بسرعة حتى مع البنزين غير المستبدل وأكثر المصادر شيوعا لهذا الكاشف هو حمض الكبريت المركز أو المدخن (حامض الكبريت المدخن هو حامض الكبريت يحتوي على SO_3) . [25]

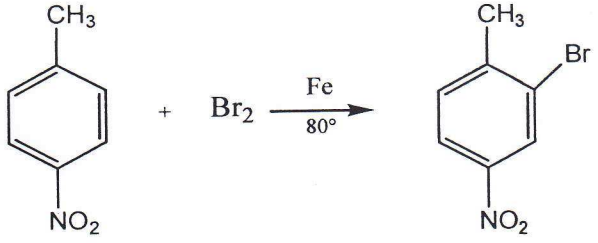


II - 6 تفاعل السلفنة على الكلوروبنزين

5- 3 الهلجنة :

الكواشف المستخدمة في اغلب الأحيان للهلجنة الإروماتية هي الهالوجينات (الجزيئية) الكلور، البروم واليود Cl_2 , Br_2 , I_2 . والتفاعلات في حالتها النموذجية أبطا كثيرا من تفاعلات النيترة وفي كثير من الأحيان يتم استخدام محفزات للحصول على مردود جيد .

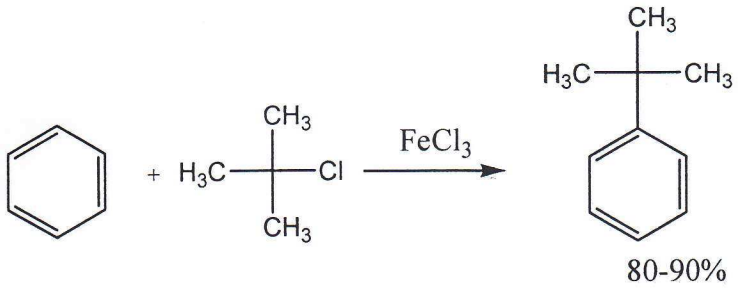
فتفاعلات الاستبدال باليود بطيئة جدا في حين الاستبدال بالفلور تفاعل طارد للحرارة Exothermique بدرجة خطرة وعادة ما تتم بطرق غير مباشرة وعادة ما يستخدم المحفز عندما يكون المركب الاروماتي غير نشط وفي الظروف النموذجية يستخدم الحديد الفلزي أو هاليدات الحديد أما بالنسبة للمركبات الاروماتية النشطة فإنها تتفاعل مع الهالوجينات دونما حاجة إلى محفز.[24]



II - 7 تفاعل الهلجنة

5- 4 الالكلة :

تتولد ايونات الكربون الموجبة اللازمة للالكلة عادة من الهالوالكانات أو الكحولات أو الالكينات وسهولة تكوين هذه الكواشف تعكس استقرارية ايون الكربون الموجب الذي يتكون ويعتبر كلوريد الألمونيوم ($AlCl_3$) من أكثر المحفزات شيوعا في الاستبدال الالكتروفيلي ولابد من أن يكون وسط التفاعل خاليا من الماء لأنه يتفاعل معه بشدة مكونا HCl ويستخدم أيضا كلوريد الحديديك $FeCl_3$ وثلاثي فلوريد البور BF_3 وعند استخدام الكحولات أو الالكينات يفضل استخدام حامض قوي مثل حمض الفوسفوريك H_3PO_4 أو حمض الكبريت H_2SO_4 .[24]

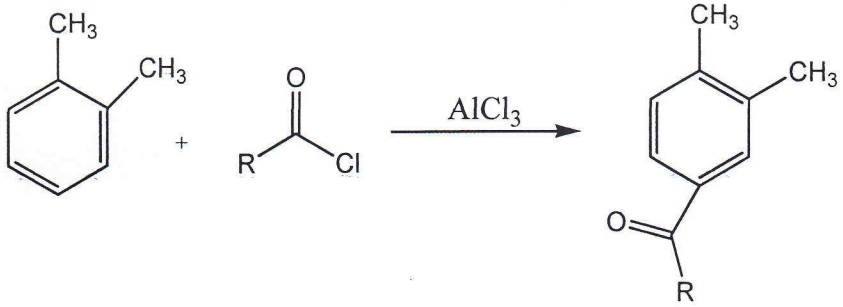


II – 8 تفاعل الكلة البنزين

5 – 5 الأسيلة :

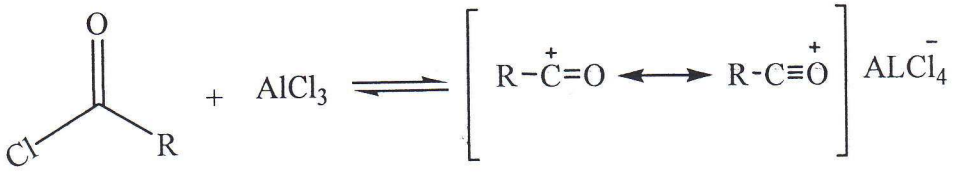
على خلاف تفاعل الالكلة فان أسيلة فريدل – كرافت تعتبر طريقة ممتازة لإدخال سلسلة كربون جانبية على حلقة البنزين .

وناتج الأسيلة عبارة عن كيتون اروماتي يمكن أن يستخدم كما هو أو أن يختزل إلى الكيل اروماتي .



II – 9 أسيلة فريدل – كرافت

وعامل الأسيلة عادة ما يكون هاليد الأسيل كما أن انهيدريدات الأحماض تستخدم أيضا والتفاعل يحتاج إلى وفرة قدرها مول واحد من المحفز لان المول الأول يكون متراكبا مع مجموعة الكربونيل ، والالكتروفيل في الواقع هو أيون أسيل موجب يوجد حرا أو على شكل زوج ايوني مع المحفز .

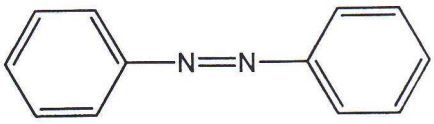


II – 10 تشكل الالكتروفيل في تفاعل أسيلة فريدل – كرافت

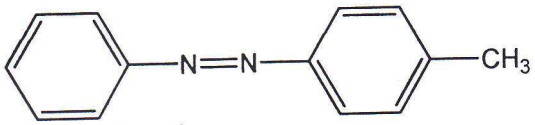
II – 2 مركبات الازو Les Composé Azo:

هي المركبات التي تتميز بوجود مجموعة (-N=N-) ومن بين الأمثلة على هذه المركبات الازو بنزين و البنزين أزو طولين .

مركبات الازو مواد ملونة ، فابسط هذه المركبات غير المستبدلة عبارة عن مواد ذات لون احمر أو برتقالي فالازو بنزين مثلا يملك لون أحمر برتقالي . [26]



أزو بنزين

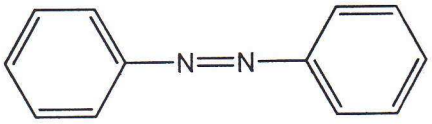


بنزين أزو طولوين

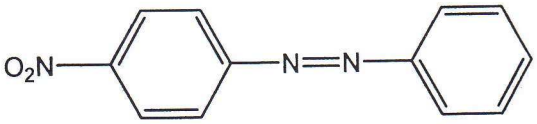
II –2– 1 تسمية مركبات الازو :

يمكن تسمية مركبات الازو بطريقتين فالمركبات الأقل تعقيدا تسمى كمشتقات للازوبنزين ويشار إلى مواقع المجاميع المعوضة على الحلقتين بمجموعة من الأرقام وتوضع فتحة على الأرقام للتميز بين المواقع على الحلقتين في المركب الواحد [27].

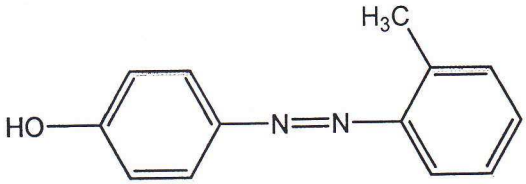
Azobenzéne



p-nitro azobenzene



2-méthyl- 4'hydroxy azobenzene



أما المركبات الأكثر تعقيدا فيمكن تسميتها باعتبار مجموعة الفنيل ازو -Ar-N=N كمجموعة مستبدلة .

Acide p-(phenylazo)benzéne sulfonique

II-2- 2 تحضير مركبات الازو :

يتم تحضير مركبات الازو بالاعتماد على بعض الطرق منها :

2-1 إرجاع مركبات النيترو :

تحضر مركبات الازو بإرجاع مركبات النيترو فيمكن الحصول على الازو بنزين بإرجاع النيترو بنزين بواسطة كلوريد القصدير في وجود كمية زائدة من البوتاس الكاوي.

إن طريقة التحضير هذه محدودة نظرا لان ناتج التفاعل يختلف على حسب طبيعة وسط التفاعل والعامل المرجع المستخدم وظروف التفاعل فمثلا يودي إرجاع النيترو بنزين في الوسط الحمضي إلى الانيلين. [27]

$$C_6H_5-NO_2 \xrightarrow{H_2} C_6H_5-NO \xrightarrow{H_2} C_6H_5-NHOH \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-NH_2$$

أما في الوسط المعتدل فيعطي الفنيل هيدروكسلامين :

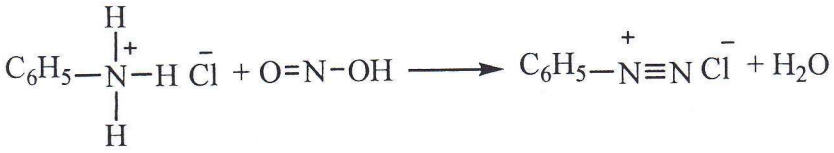
$$C_6H_5-NO_2 \xrightarrow{H_2} C_6H_5-NO \xrightarrow{H_2} C_6H_5-NHOH$$

ويتم إرجاعه إلى هيدرازين بنزين في الوسط القاعدي عندما لا نتحكم في ظروف التفاعل .

2- 2 تفاعلات الازدواج :

إن تفاعل حمض النيتروزو مع الأمينات الأولية يشكل الكحول ويطلق غاز الازوت يعد هذا التفاعل مميز للأمينات الأولية الاليفاتية أما في حالة الانيلين فقد لاحظ العالم جريس عام 1860 عدم تصاعد غاز الازوت من المحلول البارد للانيلين مع حمض النيتروزو.[25]

يمكن تمثيل التفاعل بالشكل التالي :



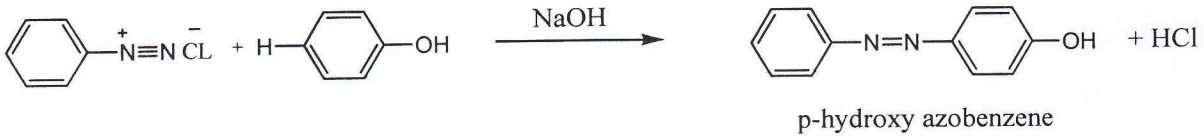
تسمى هذه العملية بالدستزة وتتم بإذابة الأمين في حمض هيدروكلوريد مخفف ثم يضاف إليه بالتدريج محلول نتريت الصوديوم مذاب في الماء ليتشكل ملح ديازونيوم .

تتحد أملاح الديازونيوم مع الفينولات أو الأمينات الاروماتية مكونة عددا كبيرا من مركبات الازو ويستخدم هذا التفاعل في تحضير نصف مركبات الازو المعروفة حاليا .

يحدث تفاعل الازدواج في محلول قلوي أو متعادل أو حمض ضعيف ولكنه لا يحدث في محلول واضح الحموضة.[28]

II -2- 3 الازدواج مع الفينولات :

يتم ازدواج أملاح الديازونيوم مع الفينولات في محلول قلوي عند صب محلول ملح الديازونيوم إلى محلول الفينول القلوي يحدث الازدواج بسرعة كبيرة ويتكون المركب بحصيلة مرتفعة .



p-hydroxy azobenzene

II - 11 ازدواج أملاح الديازونيوم مع الفينولات

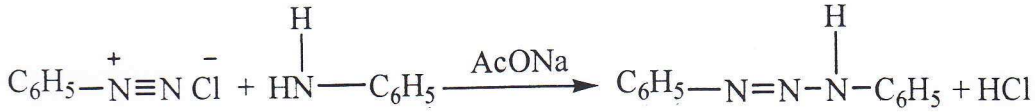
يحدث الازدواج في الوضع بارا بالنسبة لمجموعة الهيدروكسيل إلا إذا كانت هذه مشغولة فيحدث الازدواج في الوضع أرثو .

II -2- 4 الازدواج مع الأمينات :

1- الازدواج مع الأمينات الأولية والثنائية :

تزدوج أملاح الديازونيوم مع الأمينات الأولية و الثانوية إلا أنها تتفاعل معها مكونتا مركبات ديازو- أمينو ومع ذلك فان هذه المركبات تتحول بواسطة التعديل الجزيئي إلى مركبات أمينو- ازو وهي نواتج نموذجية لتفاعلات الازدواج.

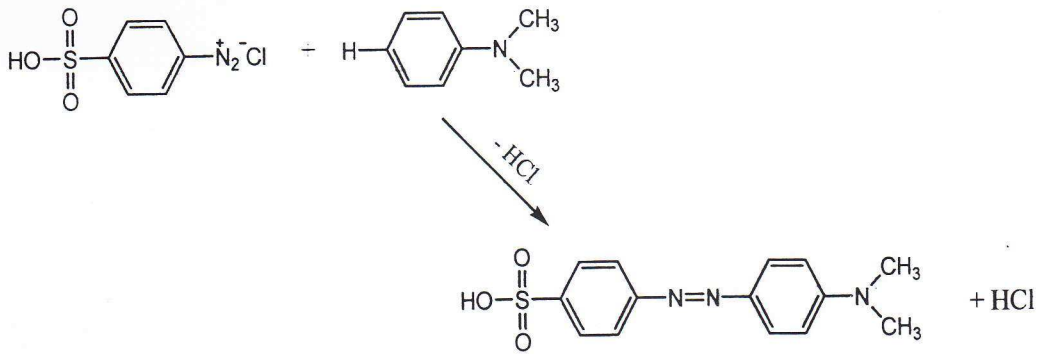
مركبات ديازو - أمينو بنزين عبارة عن مواد صفراء صلبة درجة انصهارها 98°م تتكون عند دسترة الانيلين إذا كان تركيز الحمض في المحلول منخفضا .



II - 12 ازدواج أملاح الديازونيوم مع الأمينات الأولية والثانوية

2- الازدواج مع الأمينات الثالثية :

تزدوج أملاح الديازونيوم مع الأمينات الثالثية مكونة أصباغ الازو ولا يمكن أن تتكون مركبات الديازو كمركبات بينية في هذا التفاعل ، ويعد تكوين المثيل البرتقالي وهو دليل شائع الاستعمال من حمض السيلفانيليك المدستز وثنائي مثيل أنيلين مثالا نموذجيا لتفاعل الازدواج المشار إليه.



المثيل البرتقالي

II - 13 تصنيع المثيل البرتقالي باستخدام تفاعل الازدواج

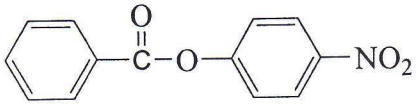
II – 3 الاسترة Estérification :

الاسترات هي مركبات نقية تنتج من تفاعل الكحولات مع الأحماض . وقد تكون هذه الأحماض عضوية أو غير عضوية وعلى هذا الأساس تقسم الاسترات إلى أسترات عضوية و أخرى غير عضوية.

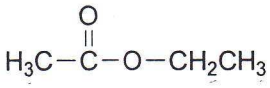
تنتشر الاسترات العضوية في الطبيعة فهي توجد في المنتجات الطبيعية مثل الروائح الفواحة التي تصدر من الفاكهة والأزهار والزيوت الأساسية .[29]

II – 3 – 1 التسمية :

تقتضي قواعد التسمية أن نذكر في أول الأمر المجموعة الالكيلية التي ترجع إلى الكحول يلي ذلك اللفظ اليوناني الذي يدل على عدد ذرات الحمض العضوي مقرونا هذا الفظ بالمقطع oate ولا يخفى انه لهذه المركبات بعض الأسماء الشائعة كباقي المركبات العضوية [30].

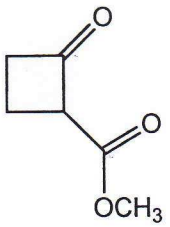


Benzoate 4-nitrophenyle

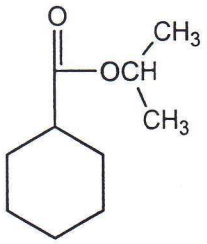


Ehanoate de ethyle

قد تقع المجموعة الاسترية COOR - فرعا في المركب وخاصة إذا كان المركب حمضا أو كان معقدا أو كانت المجموعة الاسترية نفسها على حلقة مشبعة في مثل هذه الأحوال تأخذ المجموعة الاسترية اللفظ Carboalkoxy بالنسبة للمجموعة الالكيلية و carboaryloxy بالنسبة للمجموعة الاريلية وتوضع فرعا ليعقبها الاسم الأصل كما في الأمثلة التالية :



2- carbomethoxy cyclobutanone

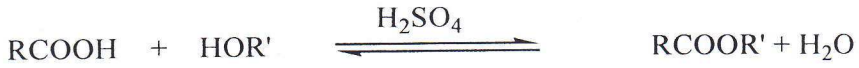


Isopropyl cyclohexane carboxylate

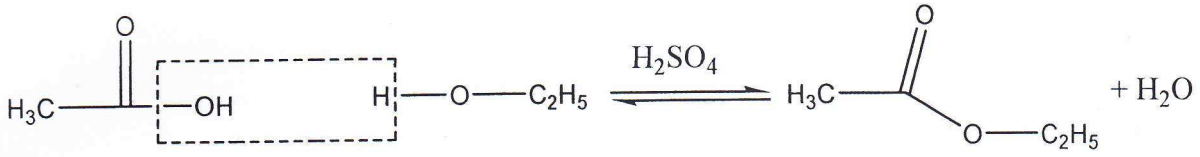
II – 3 – 2 تحضير الاسترات :

1- انطلاقا من الكحول :

إن الطريقة العامة التي تحضر من خلالها الاسترات تقوم على معاملة الحمض العضوي بواسطة الكحول و التفاعل كما هو معروف عكوس لذلك لا بد من إضافة مادة تنزع الماء لكي يسير التفاعل بشكل جيد ويعطي مردود كبير ، وحمض الكبريت خير ما ينزع الماء من الوسط كما توضح ذلك المعادلة التالية:

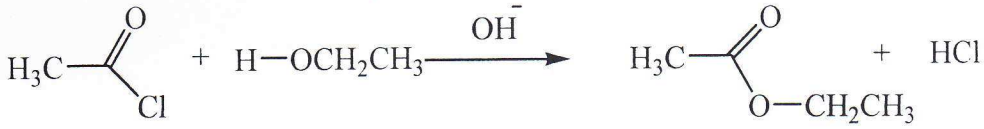


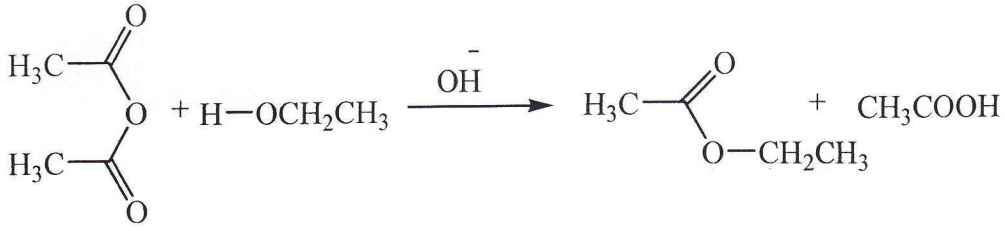
وجزئ الماء الذي ينتج يرجع إلى مجموعة الهيدروكسيل من الحمض وهيدروجين الكحول :



2- معالجة مشتقات الأحماض بالكحول :

تحضر الاسترات كذلك عن طريق معاملة كلوريدات الأحماض وبلاما الأحماض بواسطة الكحول على أن يضاف إليها هيدروكسيد الصوديوم ليتفاعل مع الحمض الناتج ويوجه التفاعل ناحية اليمين :

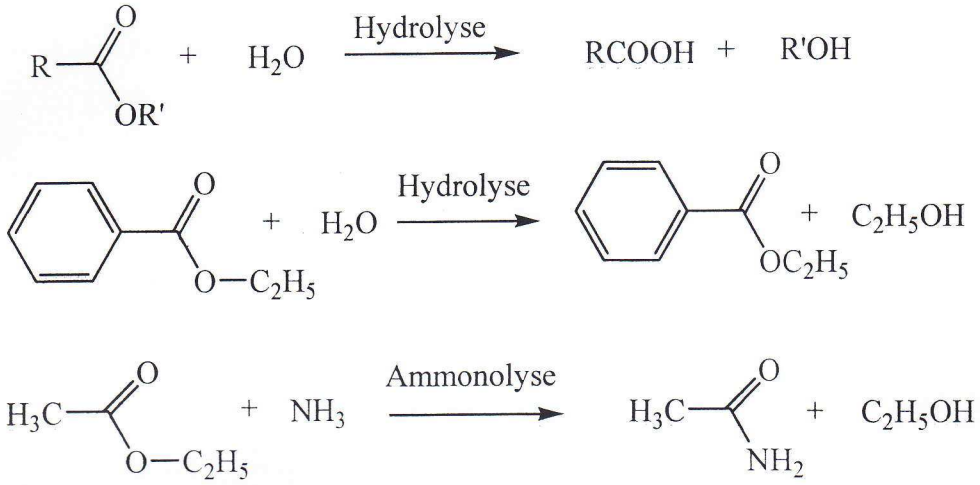




3 – الخواص و التفاعلات :

الاسترات الدنيا ، سوائل لا لون لها ولها رائحة مقبولة تشبه روائح الفواكه ، أما الاسترات العليا فعديمة الرائحة والاسترات بوجه عام مركبات متعادلة درجات غليانها أدنى من درجة غليان الأحماض المشتقة منها ذلك لان ذرة الهيدروجين الفعالة و الموجودة على مجموعة الكربوكسيل في الأحماض استبدلت وحل محلها مجموعة ألكيليه .

تتفكك الاسترات في وسط قاعدي قوي أو حمضي قوي إلى الأحماض و الكحولات المشكلة لها ويسمى التفاعل بالاماهة Hydrolyse ، كما تتفاعل مع النشادر لتعطي الاميدات . [23]



الفصل الثالث III

عموميات ميكروبيولوجية

III-1 عموميات حول البكتريا :

تتواجد الكائنات الدقيقة المجهرية في كل مكان حولنا فهي في التربة والماء والهواء كما تعيش في الأغذية وداخل وخارج أجسامنا وفي أي نظام بيئي تشكل أعداد الكائنات الدقيقة أكثر أعداد الكائنات الحية إذا ما قورنت بالكائنات الأخرى.

وبسبب انتشارها الواسع ، وتعدد قدراتها الكيميائية فإنها تملك القدرة الأكبر على إحداث تغيرات واضحة في الوسط الذي تعيش فيه وتعتبر مسؤولة عن الكثير مما يتم حولنا من عمليات أساسية فبعضها قادر على تحليل المخلفات العضوية و الصناعية وإعادة تدويرها لتصبح غذاء لكائنات أخرى ، أو تنساب في التربة فتزيد من خصوبتها .

والبعض الأخر قادر على تكوين كربوهيدرات وبروتينات من مواد بسيطة موجودة في الجو كالازوت وثاني أوكسيد الفحم ، كما أنها تعتبر بالغة الأهمية من الناحية الصناعية فهي ضرورية لإنتاج بعض الأغذية والمنتجات اللبنية وكذلك في الصناعات الصيدلية فاغلب المضادات الحيوية تم استخراجها من كائنات دقيقة مثل بكتريا Streptomycète التي استخرج منها عدد كبير من المضادات الحيوية.

ومن جهة أخرى تعتبر البكتريا من المسببات الأساسية للأمراض فقد تم التعرف على علاقتها بالمرض في القرن 19 بعد أبحاث قام بها العالم Pasteur كما اثبت العالم روبرت كوخ Robert Koch علاقة بكتريا تدعى العصيات Bacille بأمراض خطيرة كالسل والتفوئيد والكوليرا . [32,31]

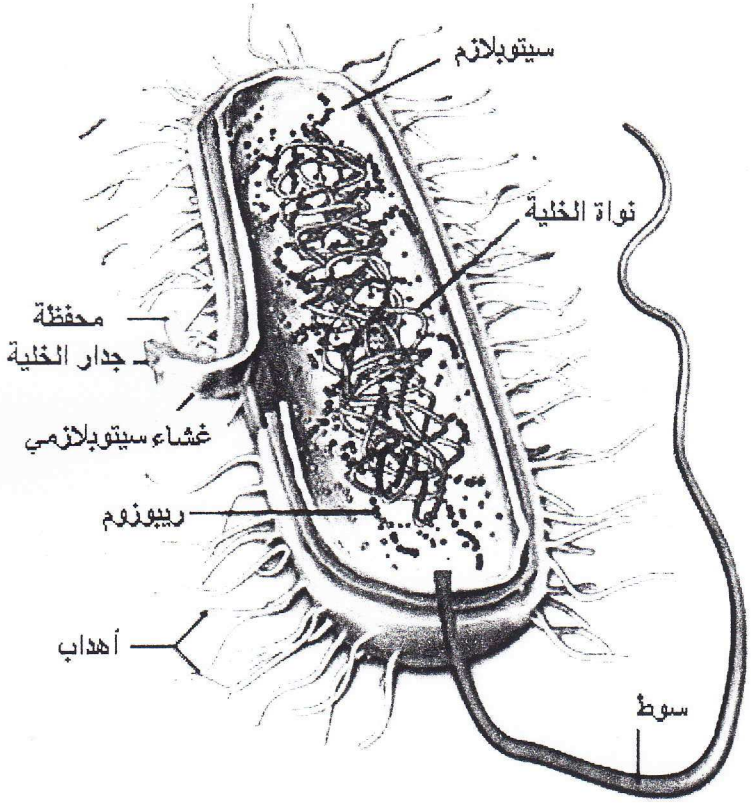
III- 1- 1 البكتريا :

البكتريا كائنات دقيقة مجهريه أحادية الخلية بدائية النواة (Procaryote) كروية ، عصوية أو حلزونية يتراوح طولها بين 1ميكرومتر إلى بضعة أعشار الميكرومتر ، نجدها في كل مكان في الماء ، الهواء ، التربة [33] .

III-1- 2 بنية البكتريا :

تركيبة الخلية البكترية بسيطة حيث يحيط بها غلافين الأول جدار خلوي سميك وصلب هو الذي يعطيها شكلها الثابت ، ويحميها من الهجوم الخارجي أما الثاني فهو رفيع السمك يسمى بالجدار الخلوي السيتوبلازمي .

محتواها مؤلف من بروتوبلاسم متجانسة وفجوات ولا توجد نواة بمعناها المعروف إلا عند بعض البكتريا المتطورة والتي تدعى بالجراثيم المخاطية Mycobactérie بينما تكون النواة في أغلب الجراثيم موزعة بشكل منتشر في البروتوبلاسم . وأغلب الجراثيم عديمة اللون لكن بعضها تحتوي على أصباغ تعطي الجراثيم ألوانها فهناك جراثيم الكبريتية الحمراء Thiorhodaceae و الكبريتية الخضراء مثل جنس Chlorobium .[35,34]



III - 1 بنية الخلية البكترية

الجدار و الغشاء الخلويين ، البروتوبلازم والنواة كلها عناصر ثابتة وأساسية في جميع أنواع الخلايا البكترية ولكن قد نجد بعض الاختلافات فبعض الخلايا البكترية تكون محاطة من الخارج بمحفظة

Capsule أو تملك سوطا يساعدها على الحركة إذا كانت من النوع المتحرك بالإضافة إلى انه توجد من البكتريا من لديها زوائد خلوية Pili وهي تساعد الخلية على الالتصاق .

دورة حياة الخلية تتركز في استمرارية انقسامها ، حيث حوالي كل 20 د تنقسم الخلية البكترية لإعطاء خليتين جديدتين فخلال ساعات تعطي خلية بكتيرية واحدة الملايين من الخلايا ، واغلب البكتريا تتكاثر بطريقة الانتشار الثنائي .

ولدرجة الحرارة تأثير على بقاء وتكاثر البكتريا ، فمنها من تعيش وتتكاثر في درجات حرارة منخفضة 0 – 18 °م ومنها من تعيش في درجات حرارة عالية 45 – 60 °م بالإضافة إلى أن pH المثالي لنمو البكتريا هو في حدود pH = 7 .

كما أن الأوساط الغنية بالرطوبة والماء تعتبر وسط جيد لتكاثر البكتريا .

III- 1- 3 تصنيف البكتريا :

يصنف العلماء البكتريا وفق عدة تصنيفات نذكر من بينها :

III- 1- 3-1 حسب الشكل :

لا يوجد تصنيف للجراثيم نهائي معترف به من قبل الجميع ويبرر هذا صعوبة دراسة البكتريا أما المعايير التي اتخذت في التصنيف فهي شكل الخلية ، البنية الداخلية بالإضافة إلى الصفات البيولوجية والفيزيولوجية الخاصة [36,35]

وتقسم البكتريا حسب شكلها إلى :

1- البكتريا العصوية Bacilli

2- البكتريا الكروية Cocci

3- البكتريا الكروية المضاعفة Diplococci

4- البكتريا الكروية المتجمعة بشكل سبحة Streptococci

5- الجراثيم بشكل ضمات Vibrion

6- البكتريا الحلزونية Spirochaeta

III - 1-3-2 بكتريا هوائية ولا هوائية :

يعتمد هذا التصنيف على مدى حاجة البكتريا إلى الأوكسجين للعيش و التكاثر فمنها البكتريا الهوائية مثل Neisseria ذات الغرام السالب واللاهوائية مثل Clostridium ذات الغرام الايجابي ومنها الاختيارية للهواء مثل E. Coli ذات الغرام السلبي.[39,38,37].

III-1-3- 3 عضوية التغذية وذاتية التغذية :

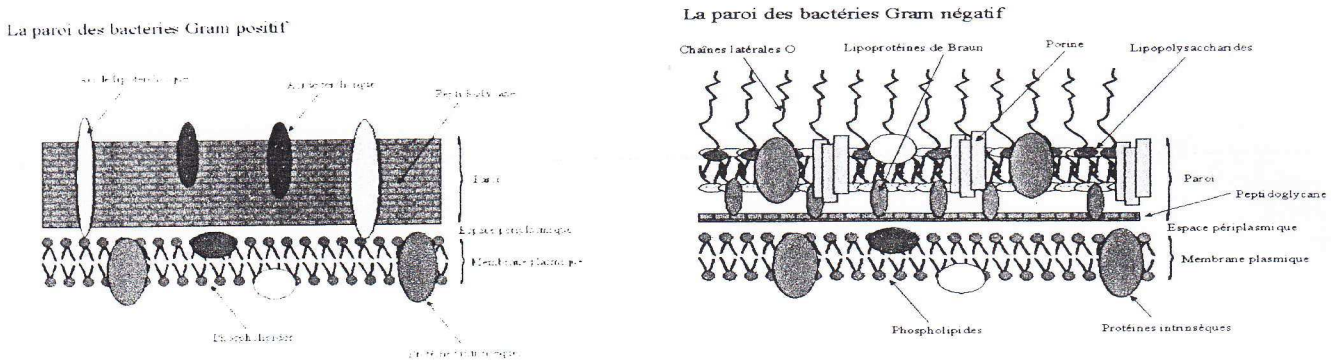
تنتمي اغلب الجراثيم إلى مجموعة البكتريا عضوية التغذية Hétérotrophie Bactérie وتقسم هذه المجموعة إلى نوعين : جراثيم رمية وأخرى طفيلية وتعيش الجراثيم الرمية وتتغذى على حساب المواد العضوية للعضويات الميتة أما الجراثيم الطفيلية المرضية فتعيش على سطح جسم العضويات الحية أو داخلها (نبتات أو حيوانات) حيث تتغذى على حسابها وتسبب هذه الفئة من الجراثيم للإنسان والحيوان كثيرا من الأمراض مثل الحمى التيفية ، الكوليرا ، السل الجمرة.

أما الجراثيم ذاتية التغذية Autotrophie bactérie فهي التي تستطيع تمثيل غاز الفحم الجوي ، ويدعى هذا النمط من التغذية بالتركيب الكيميائي Chimiosynthèses والذي تستخدمه في تصنيع مواد عضوية مهمة لنموها وتكاثرها انطلاقا من مواد غير عضوية [41,40] .

III- 1 - 3 - 4 حسب صبغة الغرام Gram :

تصنف البكتريا عن طريق استخدام الفروق في بنية الجدار الخلوي وهذا باستخدام التقنية المسماة (Gram Stain) نسبة إلى العالم البلجيكي H.C.J.GRAM المخترعة سنة 1884 وعن طريقها يمكن أن نقسم البكتريا إلى بكتريا ايجابية الغرام Gram positive وسلبية الغرام Gram négative .

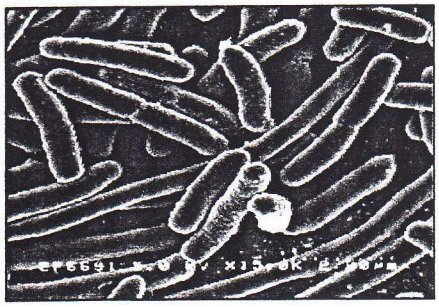
وتعود هذه الفروق إلى بنية الجدار الخلوي فالخلية سالبة الغرام تحتوي على غشاء خارجي مشكل من الفوسفوليبيدات Phospholipides وهذا ما لا نجده في البكتريا موجبة الغرام ، ونتيجة لهذا الفرق تعطي البكتريا ألوان مختلفة مع صبغة الغرام : فإذا حافظت البكتريا على لون الكاشف كانت بكتريا موجبة الغرام أما إذا تغير اللون إلى وردي كانت البكتريا سالبة الغرام .[38,37,36]



III – 2 مقارنة بين بنية جدار البكتريا سالبة وموجبة الغرام

III-1-3 بكتريا Escherichia Coli :

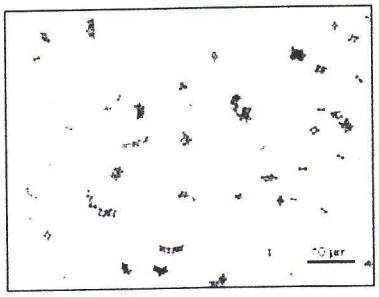
هي مكروب عصوي ، سالب لصبغة الغرام ، اختياري للهواء يخمر سكر اللاكتوز مع إنتاج حامض وغاز ينتمي إلى مجموعة بكتريا القولون و إلى عائلة Enterobactériaceae وتوجد هذه البكتريا في الجهاز الهضمي للإنسان و الحيوان ولكن رغم هذا فقد لوحظ أن بعض سلالات هذه البكتريا تسبب التهابات معوية للإنسان والحيوان كما أنها تتسبب في أمراض الجهاز البولي فالسلالات مثل0124 ، 055 تسبب الإسهال والالتهابات المعوية للأطفال والبالغين فهذه السلالات تسكن الأمعاء وتهاجم الأغشية المبطنة وتسبب أعراض مثل الأعراض التي تسببها بكتريا الشجيلا. [35,13].



Escherichia Coli بكتريا 3 – III

III – 1– 4 البكتريا العنقودية Staphylococcus :

البكتريا العنقودية هي بكتريا كروية الشكل ، غير متحركة ، موجبة لصبغة الغرام ، اختيارية للهواء عند ملاحظتها بالمجهر نجد أنها تتجمع بشكل عناقيد وهي موجودة في الماء ، الهواء ، التراب وهي ثلاثة أنواع : Staphylococcus Aureus , Staphylococcus épidermidis . Staphylococcus saporophyticus



III – 4 بكتريا العنقودية الذهبية Staphylocoque Doré

III – 1 – 5 بكتريا السبحية Streptococcus :

هي ميكروب ينتمي إلى البكتريا الكروية Cocci موجبة لصبغة الغرام ، اختيارية للهواء طولها يتراوح مابين 0.5 إلى 1 ميكرومتر ، وتوجد منها عدة أنواع منها غير المسبب للأمراض مثل Strep .Salivarius , Strep . Mitis , Strep . Sanguis , Strep . Milleri حيث تتواجد هذه الأنواع على مستوى الفم والبلعوم وكذلك على مستوى الأمعاء على شكل بكتريا معوية Entérocoque .

كما توجد بعض الفصائل الممرضة pathogènes مثل Streptococcus Pyogenes وهي من النوع A التي تسبب أمراض اللوزتين وبعض الالتهابات الجلدية والتهابات القصبات الرئوية وكذلك الروماتيزم وكذلك Streptococcus agalactiae وهي من النوع B وهي المسؤولة على الالتهابات عند المواليد الجدد مثل التهاب السحايا meningitis . [11]

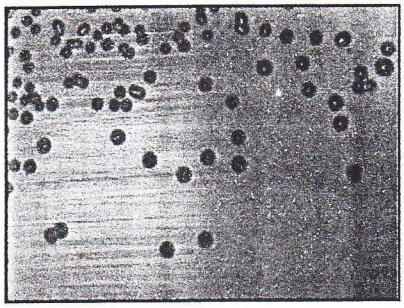
III – 5 البكتريا السبحية Streptocoque

III- 1- 6 بكتريا Entérobacter :

وهي تنتمي إلى مجموعة بكتريا القولون ، وتتواجد في القناة الهضمية للإنسان والحيوان وتدخل جسم الإنسان عن طريق الأطعمة واليدين ، خلاياها ذات شكل عصوي ، قصيرة ، مفردة ، سالبة لصبغة الغرام اختيارية للهواء تواجدها على سطح الأطعمة يدل على فسادها ووجودها في المنتجات اللبنية يؤخذ كدليل على تلوثها ، كما تعتبر ملوثة للجروح إذا دخلت إليها .[37,13]

III- 1- 7 بكتريا Haemophilus :

هي بكتريا تنتمي إلى عائلة Pasteurellacae ، وهي بكتريا كروية - عنقودية Coccobacille سلبية الغرام ، غير متحركة ، اختيارية للهواء تم اكتشافها من قبل العالم Robert Pfeiffer عام 1892 بعد انتشار مرض الأنفلونزا واعتبرت سببا له حتى عام 1933 حين تم معرفة الطبيعة الفيروسية لمرض الأنفلونزا . يتواجد هذا النوع من البكتريا عند الإنسان ، الحيوان على مستوى مخاطية الحنجرة ، الفم ، الأمعاء ، الجهاز التناسلي .



Haemophilus بكتريا 6 - III

III - 2 مقاومة البكتريا للمضادات الحيوية :

إن أكثر الأشياء التي تجلب الانتباه إلى عمل البكتريا هي المقاومة نظرا لكونها المسؤولة عن نسبة الوفيات الناتجة عن الأمراض الوبائية إضافة إلى الخسائر المادية للنظام الصحي للبلدان ذلك أن الأمراض الوبائية تشكل اكبر مشكل صحي على وجه الأرض حتى الآن.[40]

هناك نوعان من المقاومة :

III – 2– 1 المقاومة الطبيعية :

وهي المقاومة التي تبديها الميكروبات بشكل طبيعي لأي مضاد حيوي ومن الأمثلة على ذلك احتواء الجدار الخلوي للكولي باسيل Colibacille على غشاء غير نفوذ للبنسلين G و V مما يعني أنها مقاومة لهذين المضادين الحيويين .[41,8]

III – 2– 2 المقاومة المكتسبة :

من وجهة نظر علم الأحياء الدقيقة فان الميكروب يكون مقاوما عندما يمكنه أن ينمو في وجود تركيز من المضاد الحيوي أعلى من التركيز الذي من المعتاد أن يثبطه.

إن اكتساب المكروب للمقاومة يتم بطريقتين :

* طفرة في الصبيغيات : وهي نادرة وغير متعلقة بالمضاد الحيوي .

* اكتساب مورثة قادرة على تركيب إنزيمات موقفة لعمل المضاد الحيوي ، المقاومة بهذه الطريقة تكون متعددة إلى عدة أنواع من المضادات كما أنها تنتقل إلى الأجيال التالية وهذا ما يفسر ظهور عدد كبير من البكتريا المقاومة.[41,8]

III – 3 دراسة حساسية الميكروب :

إن دراسة حساسية الميكروب للمضاد الحيوي لها عدة أهداف ، أولها اختيار المضاد الأكثر نشاطا على الميكروب ، إضافة إلى انه في حالة معالجة الأمراض المعدية يجب معرفة المضاد الحيوي الفعال وهذا باختباره على الميكروب المسؤول على المرض وأخيرا تمكننا هذه الدراسة كذلك من تحديد التركيز الملائم للتخلص من العامل الممرض . ولدراسة حساسية الميكروب اتجاه المضاد تستخدم طريقتين :

III – 3– 1 دراسة فعالية المضاد الميكروبي :

وهي تدرس مدى حساسية الميكروب للمضاد الحيوي بدلالة الزمن وبدلالة التركيز ، وهذا برسم منحنيين الأول يسمى منحنى النمو حيث عدد البكتريا بدلالة الزمن (ساعات) والثاني نسبة التثبيط بدلالة تركيز المضاد الحيوي ويحدد من المنحنيين التركيز الأدنى للتثبيط CMI وتحديد التركيز الأدنى القاتل للبكتريا CMB .

وتوجد عدة طرق لقياس التزايد البكتيري كقياس الوزن الجاف ، قياس نسبة استهلاك البكتريا للمواد العضوية والأوكسجين .

III – 3– 2 طريقة الانتبيوغرام القياسي Antibiogramme :

وهي طريقة تحليلية لتحديد مدى فعالية المضاد الحيوي على الميكروب وتنقسم إلى طريقتين :

III – 3–2–1 طريقة التمديد Méthode de dilution :

والتي تتم على وسط سائل أو صلب ، وهي صعبة التطبيق في حالة التحاليل الروتينية .

III– 3– 2–2 طريقة الانتشار Méthode de diffusion :

وهي الأكثر استعمالا في المستشفيات لتشخيص الأمراض المعدية ، ويكون الوسط المستعمل صلب من الجيلوز gélose واهم وسط جيلوزي هو وسط Muller Hinton نسبة للباحث الذي حضره Hinton Muller عام 1941 . والهدف من هذه الطريقة التحليلية هو معرفة مدى حساسية البكتريا للمضاد وتحديد التركيز الأدنى للتثبيط CMI ويتم التحليل بإتباع الخطوات التالية :

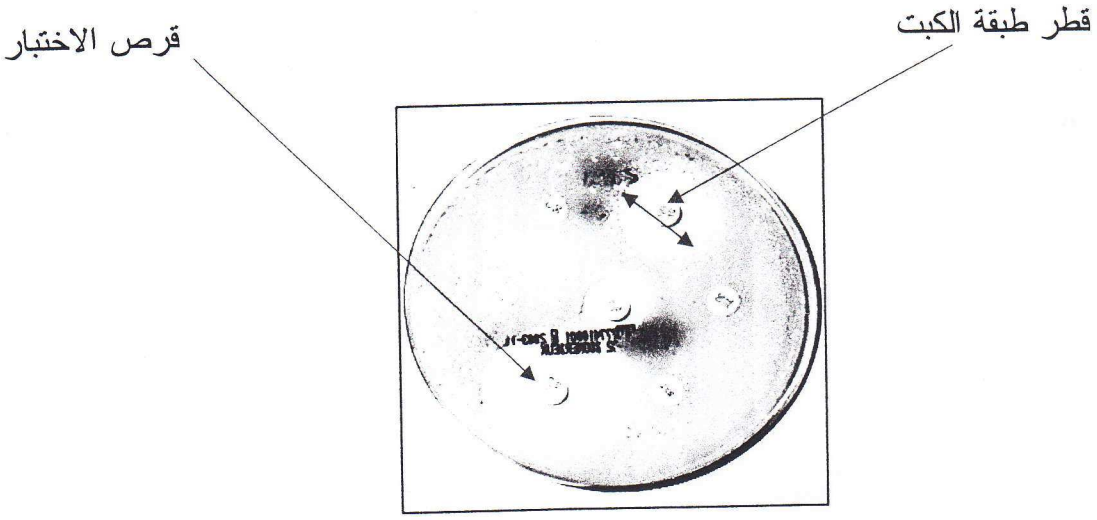
بعد إذابة معقمة للوسط الجيلوزي ، يسكب بكميات محدودة في علب بتري ، يحضر المعلق الميكروبي في أنبوب يحتوي على ماء فيزيولوجي ثم يتم سكبه في علبة بتري ثم يتم وضعها في الحاضنة لتجف لمدة 5 دقائق بعدها يتم وضع أقراص الاختبار معقمة ومشبعة بتراكيز مختلفة للمضاد الحيوي المراد اختبار فعاليته ، ثم تعاد العلبة إلى الحاضنة تحت درجة حرارة 37°م ولمدة 16– 24سا.

ولمعرفة مدى حساسية البكتريا و تأثير المضاد الحيوي ، نقيس قطر طبقة الكبت بعد مرور الفترة الزمنية المذكورة سابقا وكنتيجة لهذا الاختبار يحدد CMI ، ويقارن بالتركيز المتوسط للمضاد الحيوي اللازم للعلاج Taux thérapeutique وعندها نقول عن البكتريا :

– حساسة إذا كان CMI أقل من Taux thérap للمضاد الحيوي.

– مقاومة إذا كان CMI أكبر من Taux thérap للمضاد الحيوي.

– محدودة إذا كان CMI مطابق لـــ Taux thérap للمضاد الحيوي.[43,42,11]



III – 7 طريقة تحديد حساسية الميكروب Antibiogramme

الجانب العملي

الفصل الرابع IV
تحضير مشتقات الامبسيلين

مقدمة :

بعد أن سلطنا الضوء في الجانب النظري على الامبسيلين خصائصه ومميزاته قمنا في هذا الجانب بتطبيق هدف عملنا وكانت خطة العمل كالأتي :

قسمنا هذا الجانب إلى قسمين : في القسم الأول قمنا بتصنيع مشتقات الامبسيلين وهي على التوالي :

1- أزوامبسيلين Azoampicilline

2- أسترة الامبسيلين :

2-1 أسترة باستخدام Ethanol

2-2 أسترة باستخدام Isopropanol

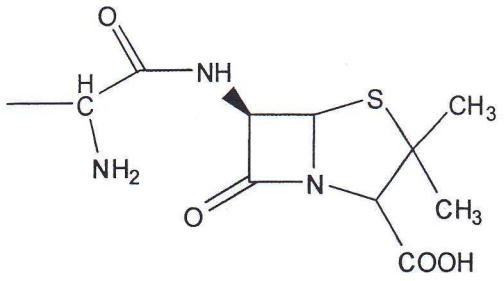
3- يودوامبسيلين Iodoampicilline

أما في القسم الثاني فقمنا بدراسة فعالية هذه المركبات المصنعة ضد مجموعة من البكتريا وهذا باستخدام Antibiogramme وبالتحديد طريقة الانتشار Méthode de diffusion وتمت الدراسة على خمسة أنواع من البكتريا :

- Escherichia Coli
- Enterobacter
- Staphylococcus Aureus
- Streptococcus Pneumonie
- Haemophilus

ملاحظة1 : في كل ما سيأتي نرمز ب Y للجذر :

Y =



ملاحظة 2 : تم تصنيع المركبات انطلاقا من الامبسيلين التجاري الذي يباع في الصيدليات تحت الاسم التجاري Ampilline®

المكونات :

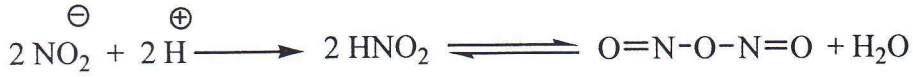
Gélule	par Gélule
Ampicilline (DCI) trihydratée compactée	500 mg

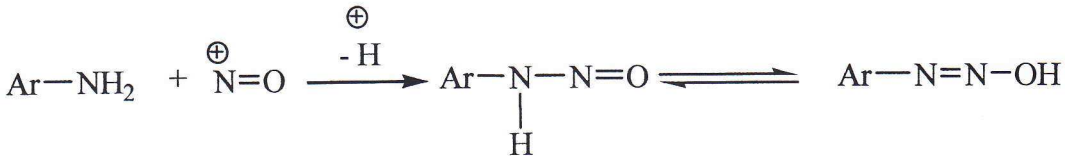
Excipients : stéarate de magnésium , polyvidone pyrolidone , lauryl sulfate de sodium.

IV – 1 مركبات الازو Les Composé Azo :

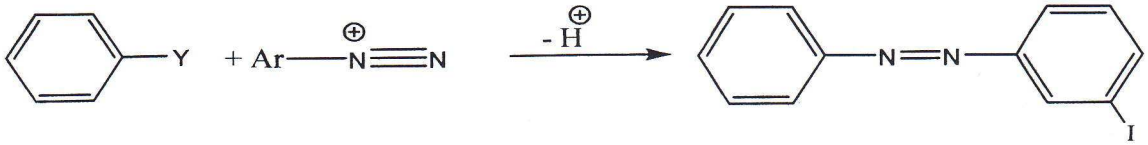
مركبات الازو وبسبب ألوانها نالت أهميتها كأصباغ إلا أن لها جذور في الاستخدامات العلاجية ويعود ذلك إلى عام 1935 حيث تم اكتشاف Prontosil وهو عبارة عن صبغة حمراء وقد كان لها فعالية جيدة اتجاه البكتريا العنقودية ، وبسبب هذه الخصائص قمنا بإجراء تفاعل الدسترة (تفاعل تصنيع مركبات الازو) على الامبسيلين .

ولتحضير هذه المركبات نتبع خطوتين الأولى تتمثل في تحضير ملح الديازونيوم انطلاقا من الانيلين ونتريت الصوديوم $NaNO_2$ حسب التفاعل التالي :



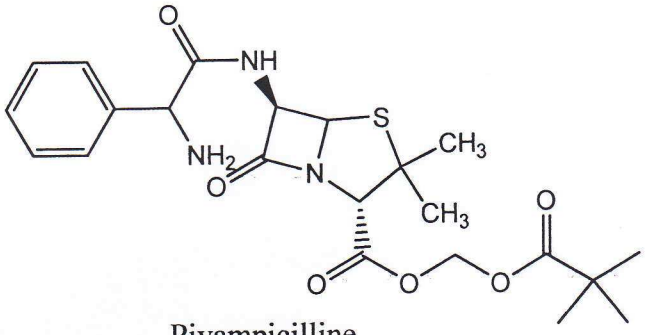


أما الخطوة الثانية فهي عبارة عن تفاعل تزاوج مابين ملح الديازونيوم و الامبسيلين والتفاعل عبارة عن تفاعل استبدال الكتروفيلي على الحلقات الاروماتية كما يلي :

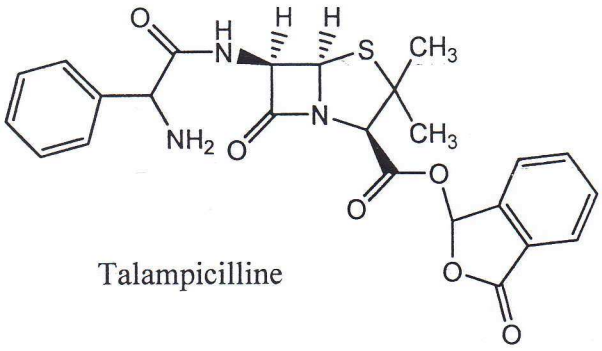


IV – 2 ألاسترة Estérification :

يمتص الامبسيلين بشكل ضعيف على مستوى الزغابات المعوية ويعود ذلك إلى بنيته الكيميائية فهو يملك قطبين الأول هي مجموعة الامينو والثاني هي مجموعة الكربوكسيل ، وكحل لهذه المشكلة قام العلماء بتحييد إحدى هاتين المجموعتين وهي مجموعة الكربوكسيل عن طريق أسترتها وتم تصنيع كل من Pivampicilline , Talampicilline وهي عبارة عن أسترات عضوية للامبسيلين

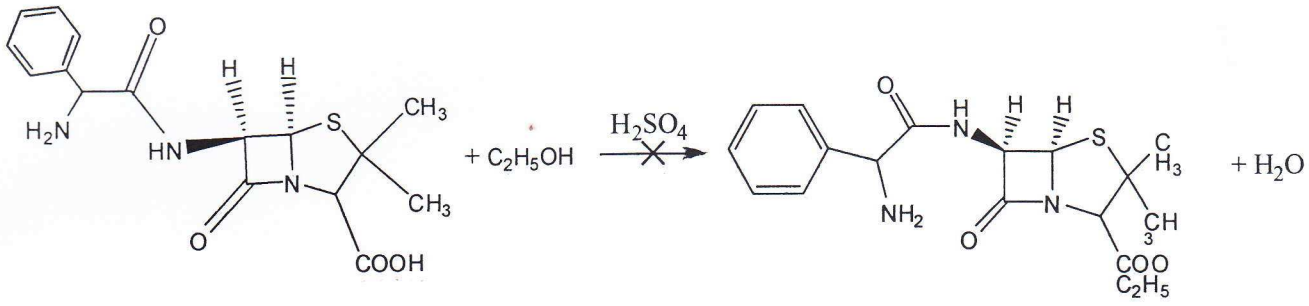


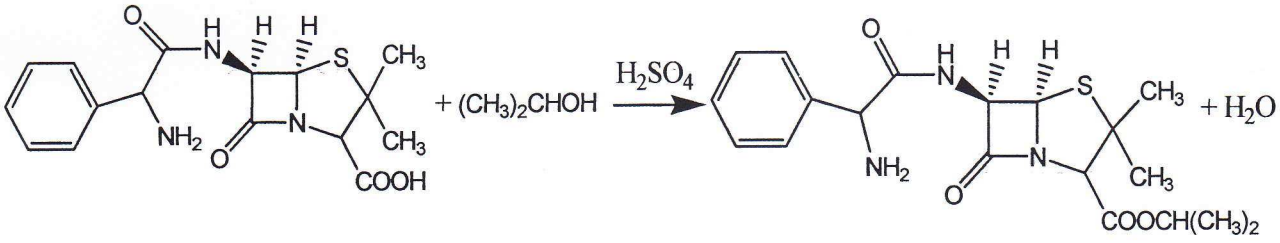
Pivampicilline



Talampicilline

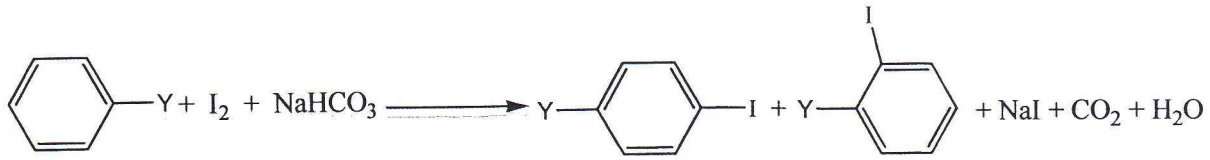
وفي هذا العمل قمنا بأسترة الامبسيلين بواسطة كحولين الأول هو الايثانول أما الثاني فهو الايزوبروبانول





IV – 3 الهلجنة Halogénation :

قمنا بالهلجنة باستخدام اليود I_2 ، والتفاعل عبارة عن تفاعل استبدال الكتروفيلي على الحلقة الاروماتية في الامبسيلين.



IV – 4 عموميات:

أطياف الأشعة تحت الحمراء IR تم رسمها باستخدام جهاز FTIR – TESTSCAN SHIMADZU 8000 SERIES .

أطياف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين رسمت بجهاز BRUKER AC 200 NMR S PECTROMETER وباستعمال $CDCl_3$ كمذيب وتقدر الإزاحة δ بـ (ppm) .

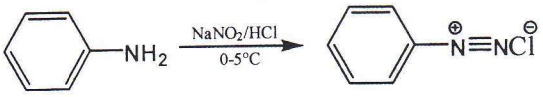
درجة الانصهار حددت باستخدام جهاز GALLENCHAMP

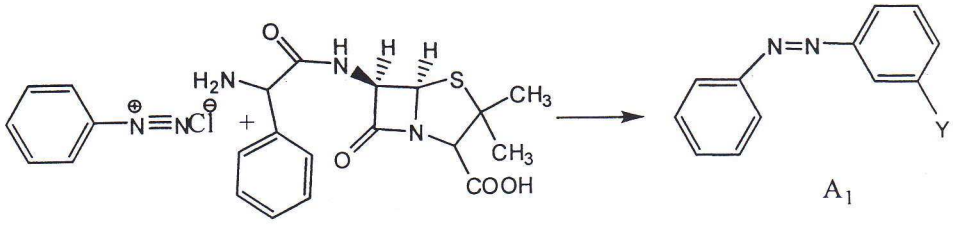
تم وزن العينات باستخدام ميزان من نوع SARTORIUS AG GOTTINGEN BP 121S

وبالمواصفات التالية : Max = 120 g , d = 0.1 mg

IV – 5 تحضير مركب الأزوأمبسيلين Azoampicilline :

مبدأ التفاعل:





Ampicilline A_1

IV – 5 – 1 طريقة التحضير :

المرحلة الأولى :

في بيشر سعته 250 مل مزود بمحرك ومحرار موضوع في حمام جليدي نذيب (0.78 ml , 9.46 mmol) من الانيلين في محلول مشكل من 2.7 مل من حمض كلور الماء و2.7 مل من الماء المقطر ونقوم بالتحريك حتى تصبح درجة الحرارة اقل من 5°م.

في بيشر سعته 250 مل نذيب (0.67g , 9.71mmol) من نتريت الصوديوم $NaNO_2$ في 3.4 مل من الماء المقطر ونقوم بتبريد المحلول .

نقوم بإضافة محلول نتريت الصوديوم إلى المحلول الأول بواقع 1مل في كل مرة وكل هذا مع التحريك ، التفاعل ناشر للحرارة ويجب أن لا تتجاوز الحرارة 5°م لكي لا يتفكك ملح الديازونيوم .

المرحلة الثانية :

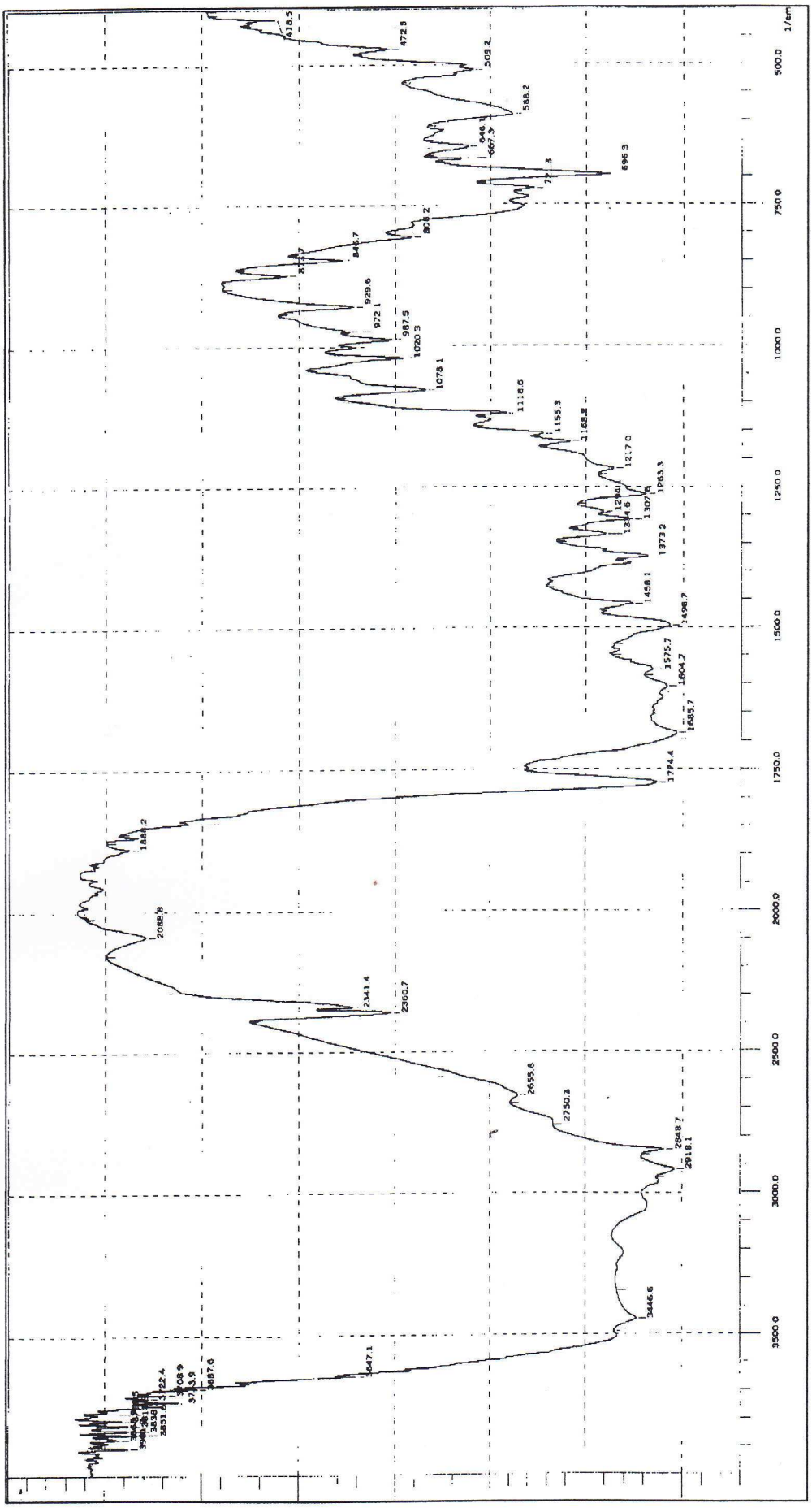
نحضر في ارلينة محلول يحتوي على (4g , 9.92 mmol) من الامبسيلين مذاب في 8 مل من الماء المقطر ونبرد المزيج مع التحريك حتى درجة حرارة اقل من 5°م ثم نقوم بتسريع التحريك ونضيف محلول ملح الديازونيوم ببطء إلى المزيج فنلاحظ تشكل راسب أحمر بعد انتهاء الإضافة نترك المزيج مع التحريك لمدة 30 دقيقة . رشحنا الراسب فتحصلنا على (50% , 2g) ثم غسلنا الراسب بمحلول مخفف من NaOH ثم قمنا بترشيح وبعدها قمنا بإضافة محلول مخفف من حمض HCl لاسترجاع الراسب من جديد وقمنا بالترشيح وتركنا الراسب ليجف . [45,44,26]

IV – 5 – 2 التحليل الآلي:

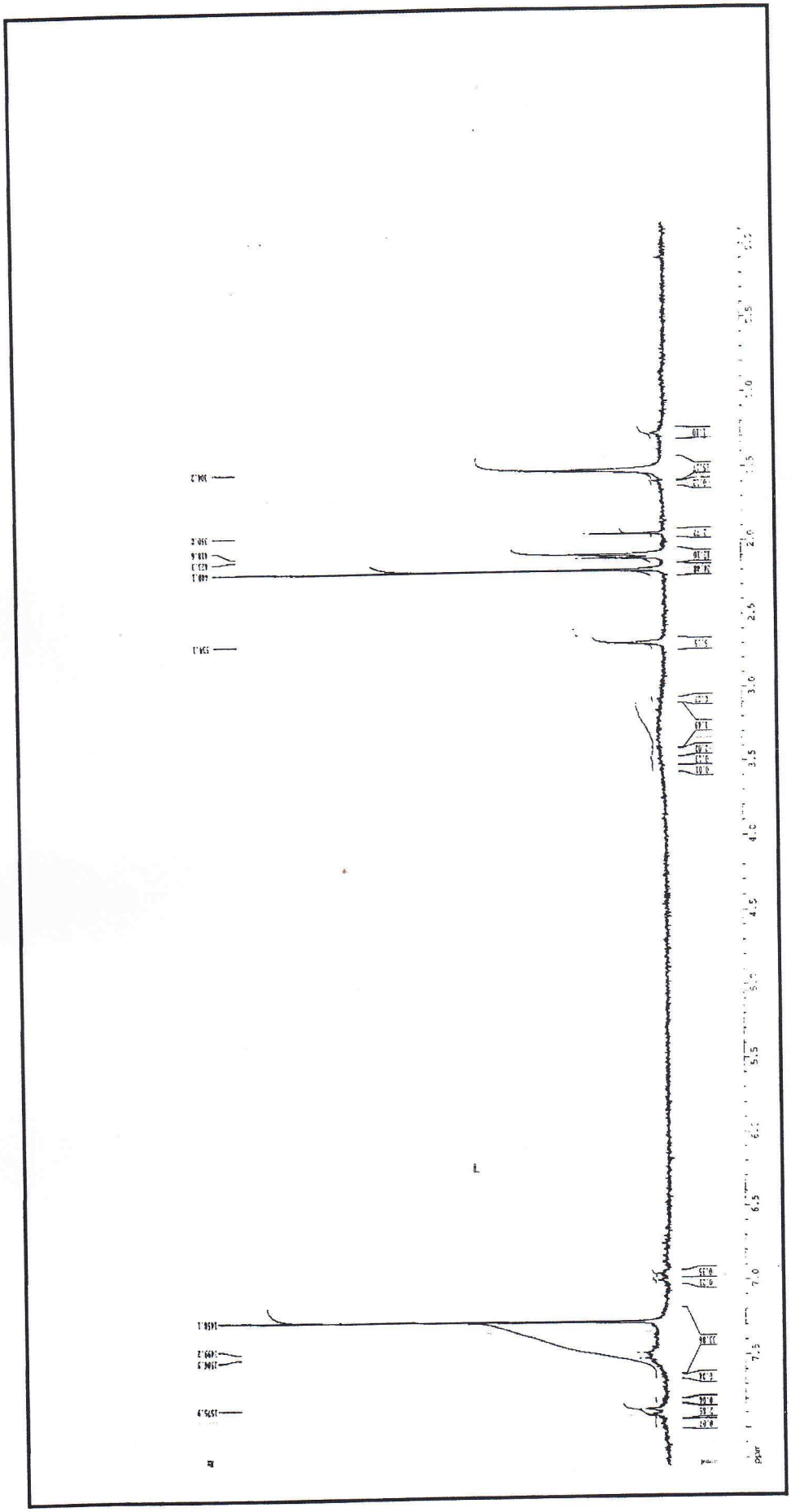
درجة الانصهار: 125 – 135 °م

ν_{max} (KBr DiSc ,cm^{-1}) : 1604.7 (N=N) , 1774.4 (C=O acide carboxylique) , 1685 (C=O Amide) , 3500 (O-H) , 2856.4 - 2976.0 (C-H) .

RMN ^1H ($CDCl_3$) , δ (ppm) : 1.52 (6H , s , $2CH_3$) , 1.94 (1H , s , CH) , 2.09-2.11 (3H , d , CH,CH,CH) , 2.7 (2H , s , NH_2) , 3.1 – 3.5 pic large de NH 7.4 -7.7 (6H , m , CH aromatique) , 7.8-7.9 (2H , m , CH aromatique) .



طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR للمركب A_1

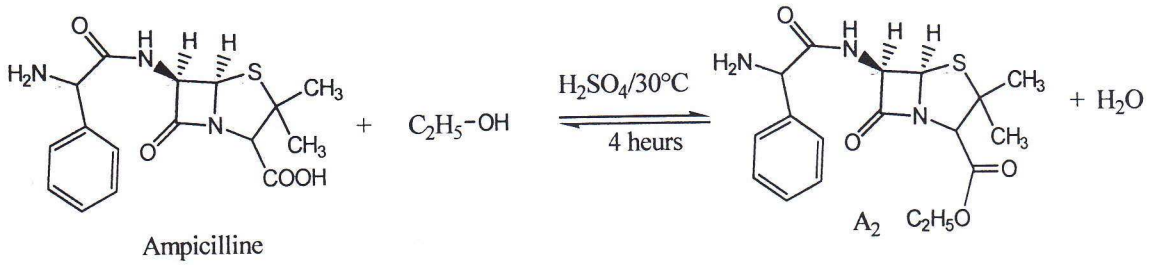


طيف الرنين النووي المغناطيسي RMNH للمركب A_1

IV – 6 أسترة الامبسيلين :

IV – 6 – 1 الاسترة باستخدام Ethanol :

مبدأ التفاعل :



Ampicilline

IV – 6 – 1 – 1 طريقة التحضير :

في دورق كروي ثنائي عنق سعته 250 مل مزود بمكثف مرتد ، محرك مغناطيسي و حمام مائي وضعنا (4g , 9.94 m mol) من الامبسيلين و(120 ml , 2.04mol) من الايثانول بالإضافة إلى 2 مل من حمض الكبريت ثم قمنا بتحريك المزيج مع التسخين لمدة 4 ساعات بعد انتهاء المدة أضفنا إلى المزيج 25 مل من محلول مشبع من كربونات الصوديوم وتركنا المزيج ليبرد.

فلاحظنا بعد مدة تشكل بلورات إبرية صفراء قمنا بترشيح المحلول ووزن الرشاحة (2.5g , 56%) [26] .

IV – 6 – 1 – 2 التحليل الآلي :

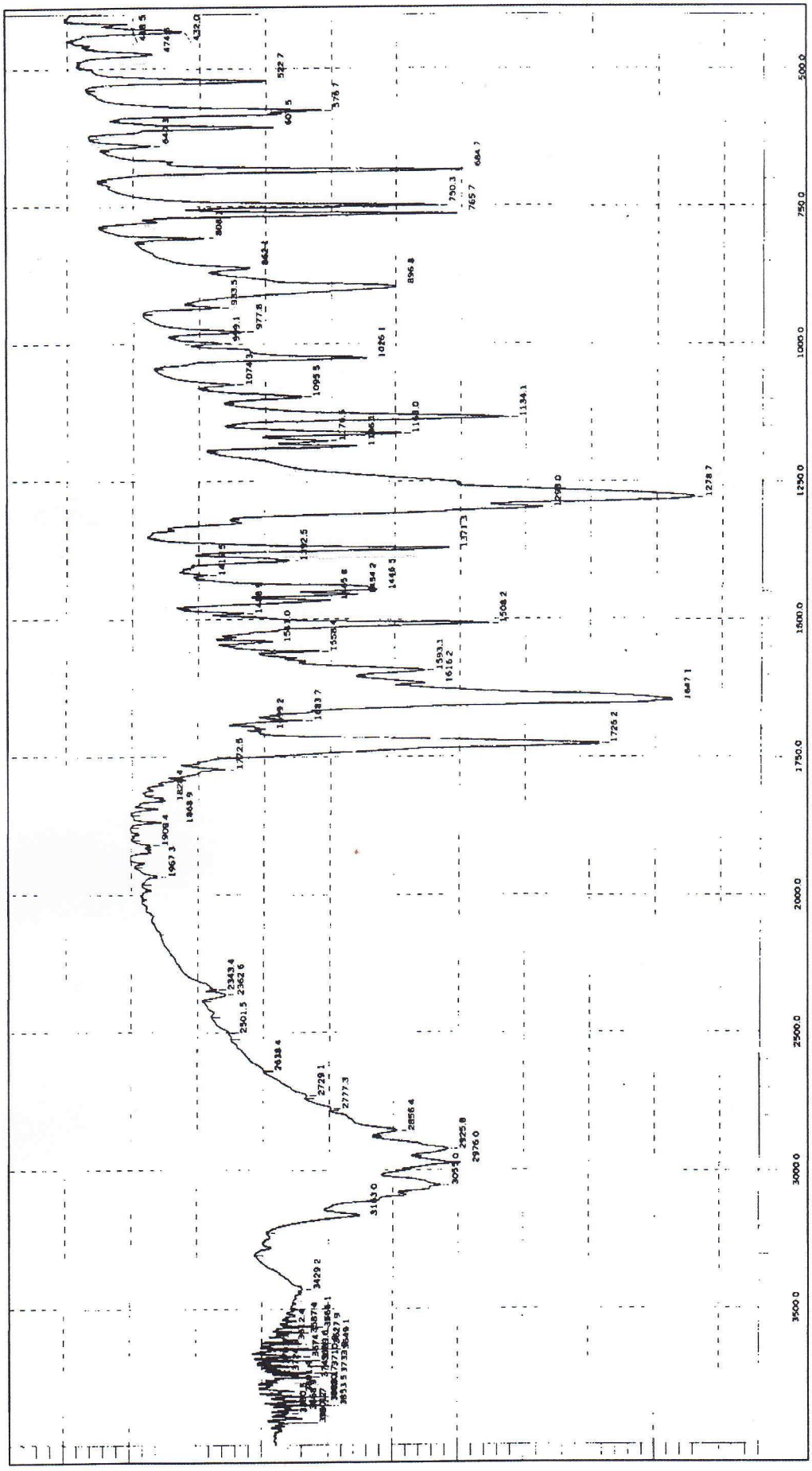
درجة الانصهار : 170 °م – 175°م

ν_{max} (KBr DiSc ,cm^{-1}) : 1278.7 (C-O) , 1726 (C=O ester)

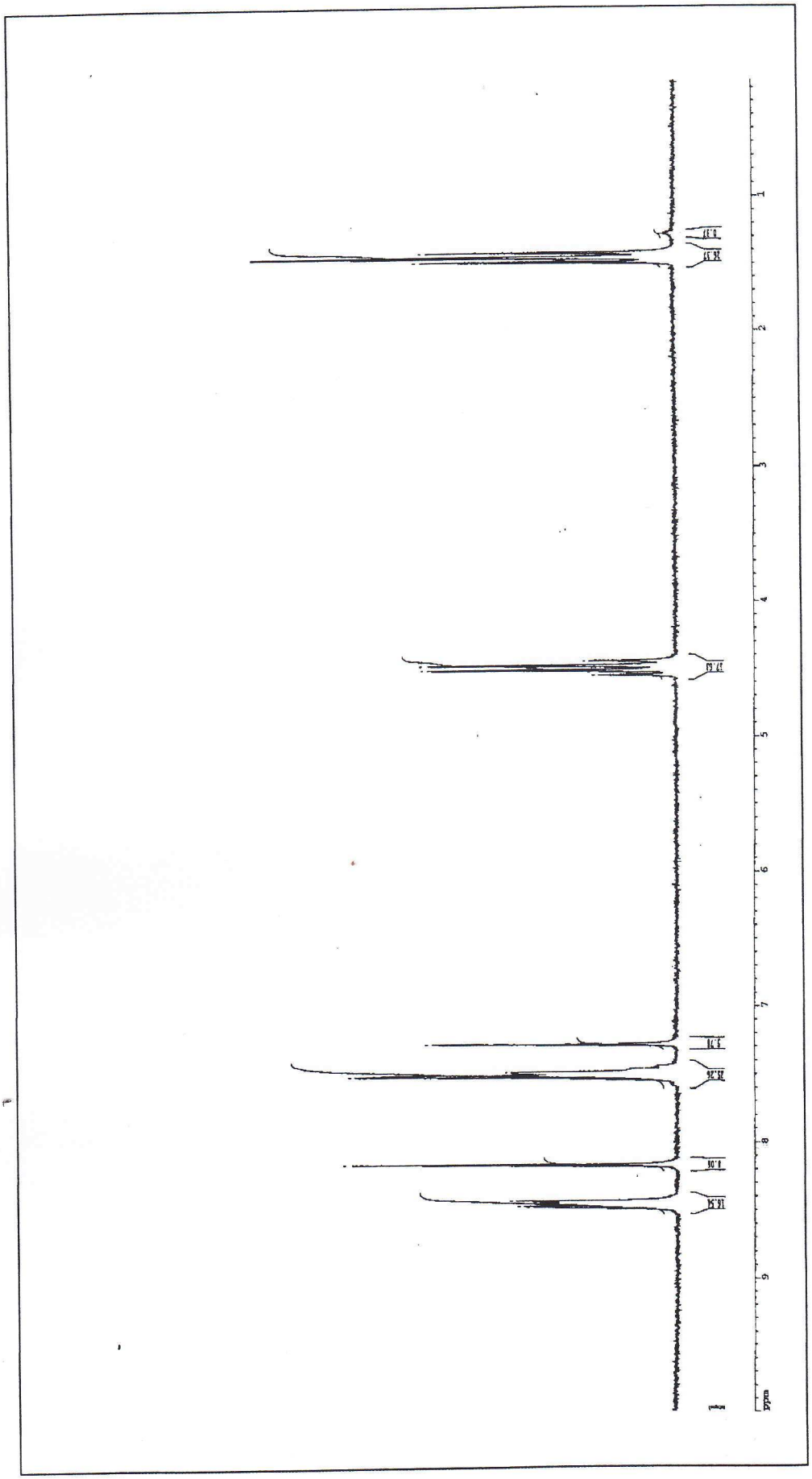
2856.4 - 2976.0 (C-H) , 3055 (C-H aromatique)

RMN ^1H ($CDCl_3$) , δ (ppm) : 1.4 - 1.50 (9H , t , CH_3) , 4.50 (4H , q , CH_2 , CH , CH)

7.5 (5H , m , CH benzene) , 8.2 (1H , s , N-H)



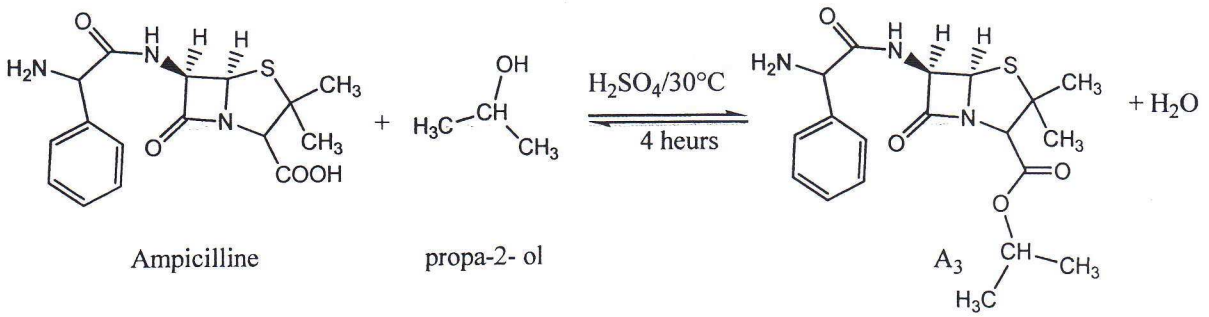
طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR للمركب A_2



طيف الرنين النووي المغناطيسي RMNH للمركب A_2

IV – 6 – 2 الاسترة باستخدام Isopropanol :

مبدأ التفاعل:



Ampicilline propa-2- ol

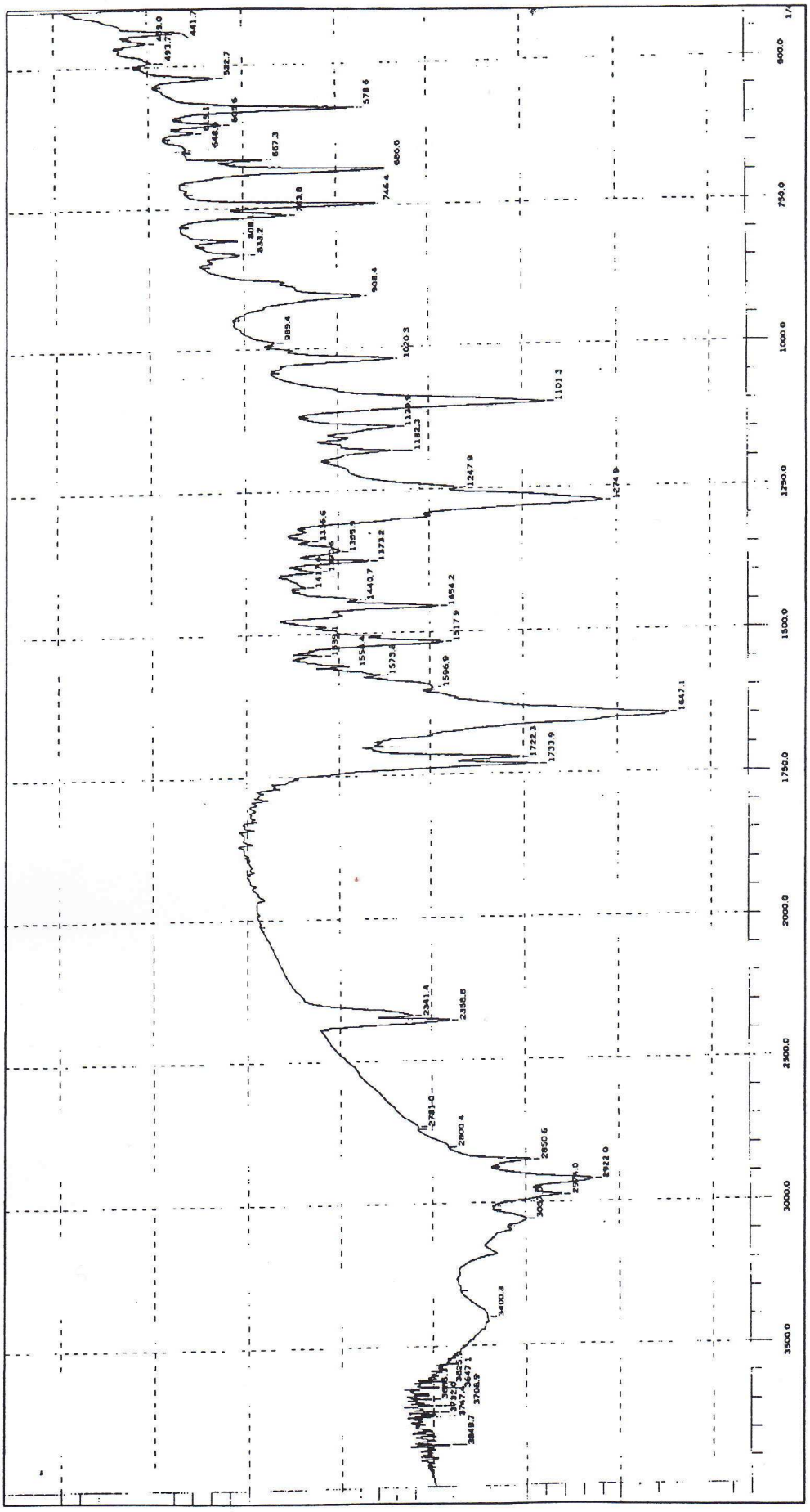
IV – 6 – 2 – 1 طريقة التحضير :

نحضر هذا المركب بنفس طريقة تحضير الاستر الايثانولي للامبسيلين وهذا انطلاقا من : (1.7g , 4.2 mmol) من الامبسيلين و (110ml , 144.1mmol) من كحول البروبا-2-ول (Isopropanol) بالإضافة إلى 2 مل من حمض الكبريت مع التسخين لمدة 4 ساعات لينتج بلورات ذات لون برتقالي (0.7g , 36.04%) [26].

التحليل الآلي :

IV – 6 – 2 – 2 درجة الانصهار : 180 - 190°م

ν_{max} (KBr DiSc ,cm^{-1}) : 1274.9 (C-O) , 1733.9 (C=O ester) , 1647.1 (C= O de amide) 2856.4 - 2976.0 (C-H) , 3057 (C-H aromatique) .



طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR للمركب A_3

IV – 7 تحضير يودوأمبسيلين Iodoampicilline :

مبدأ التفاعل:

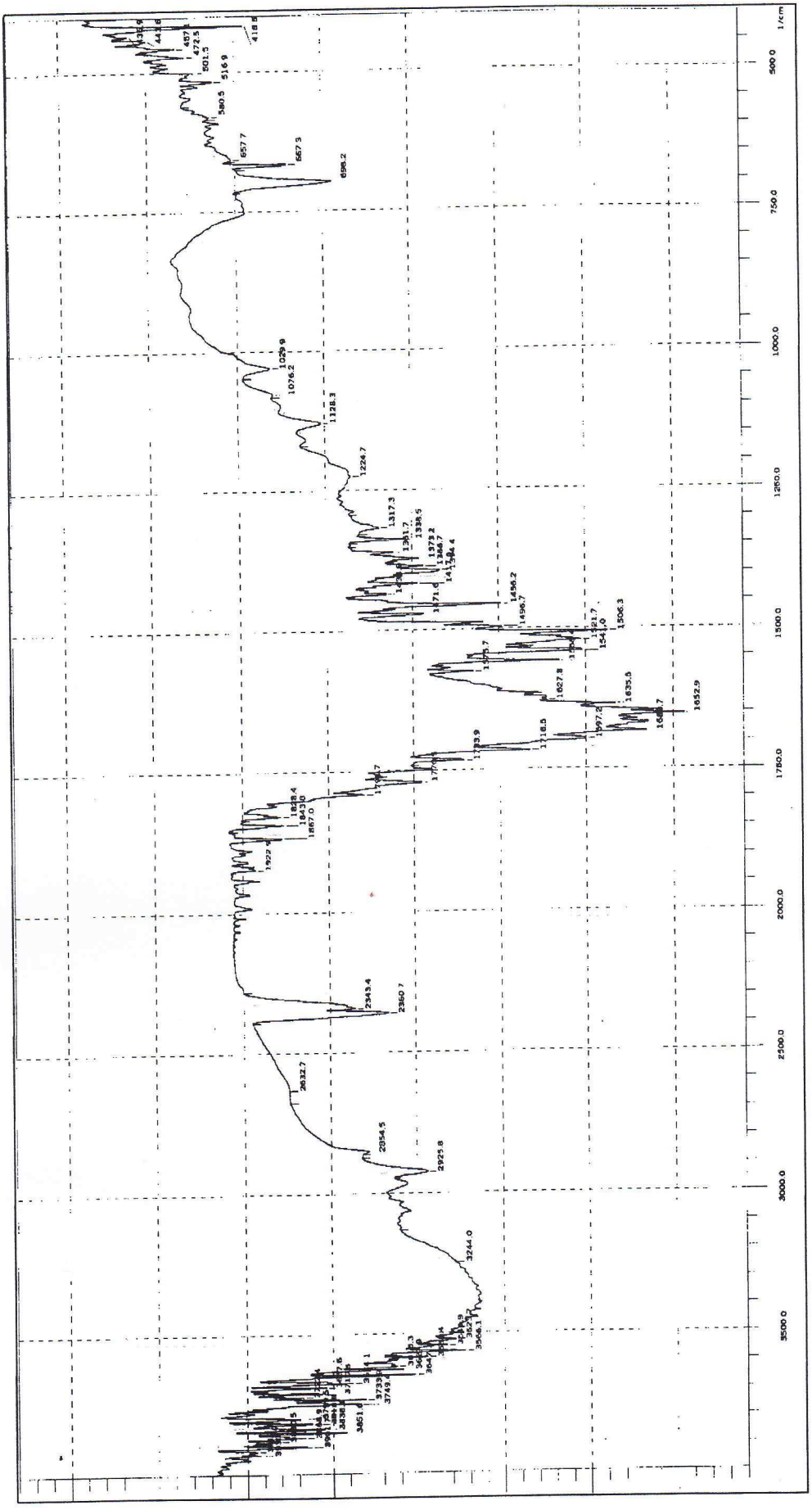
IV – 7 – 1 طريقة التحضير:

في بيشر سعته 250 مل مزود بمحرك مغناطيسي وضعنا (4.03 g , 10 m mol) من الامبسيلين وأضفنا إليه (1.26 g , 15 m mol) من بيكربونات الصوديوم و12.5 مل من الماء وذلك بإضافة قطع من الجليد ، حركنا المزيج وأضفنا إليه (2.1 g , 8 m mol) من مسحوق اليود المذاب في KI حيث لاحظنا اختفاء لون اليود عند كل إضافة حتى يتم إضافة كامل الكمية من اليود ، يستمر في التحريك لمدة 30 دقيقة أخرى فلاحظنا تشكل راسب بني قمنا بالترشيح وغسل الراسب بالماء لعدة مرات ثم تم تجفيفه على الهواء. تم وزن الراسب فقدر بـــ : 0.4غ وقدر مردود التفاعل بـــ : 10 % [26].

IV – 7 – 2 التحليل الآلي:

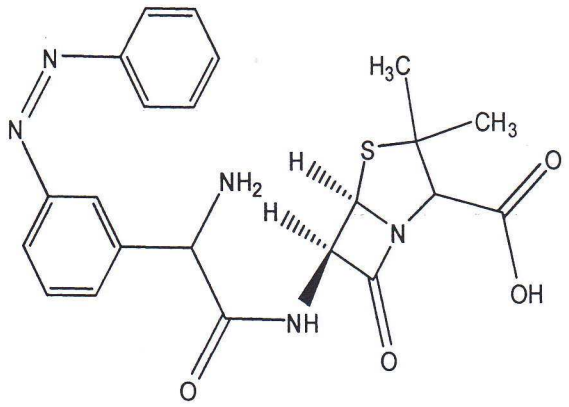
درجة الانصهار: 190°م

ν_{max} (KBr DiSc, cm^{-1}) : 3200 - 3500 (OH acide) , 2925.8 (C – H Aromatique)
1715 – 1733.9 (C = O acide) , 1635.2 – 1652.9 (C = O beta lactam)
501.5 – 580.5 (C – I)

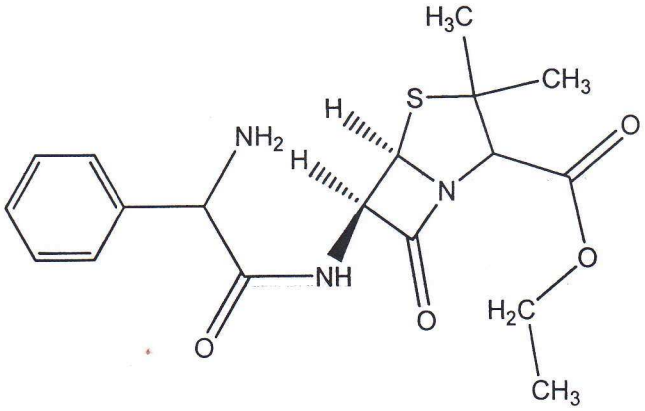


طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR للمركب A_4

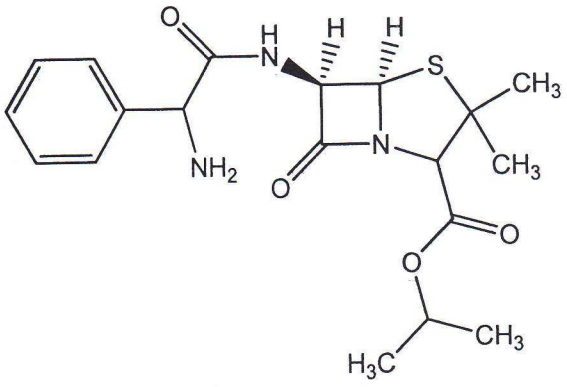
IV – 8 المركبات المحضرة :



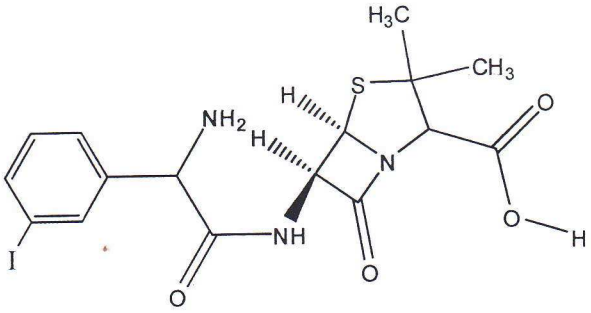
Acide 6-[amino-m-azophenylbenzylformamido]-3,3-diméthyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane -2- carboxylique [A_1]



Ethyl 6-[aminophenylacetamido]-3,3-diméthyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane -2-carboxylique [A_2]



Isopropyl 6-[aminophenylacetamido]-3,3-diméthyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane -2-carboxylique [A_3]



Acide 6-[amino-m-iodophenylacetamido]-3,3-diméthyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane -2- carboxylique [A_4]

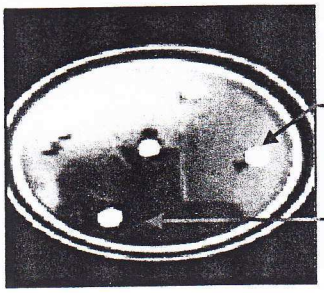
الفصل الخامس V

دراسة الفعالية البيولوجية على البكتريا

الجدول رقم 4 نتائج اختبار المركب A_3 على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ،قطر الكبت بالمليمتر مم):

الميكروبات المختبرة	التراكيز		
	$4.46\ 10^{-5}$ مول/ل	$9\ 10^{-5}$ مول/ل	$4\ 10^{-3}$ مول/ل
Escherichia Coli	-	32	38
Entérobacter	–	–	–
Staphylocoque doré	-		
Streptocoque pneumonie	-	-	20
Haemophilus	-	-	–

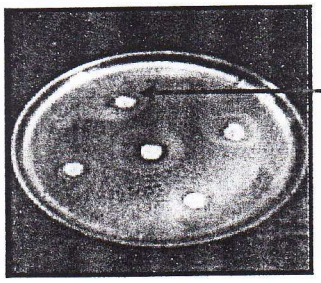
الفعالية البيولوجية على Escherichia Coli: ($C_1 = 9\ 10^{-5} mol/l$, $C_2 = 4\ 10^{-3} mol/l$)



(C_1 ، ملم $32 = Ø$) A_3

(C_2 ، ملم $38 = Ø$) A_3

الفعالية البيولوجية علىStreptocoque Pneumonie : ($C = 4\ 10^{-3}$ mol/l)



(C_2 ، ملم $20 = Ø$)A_3

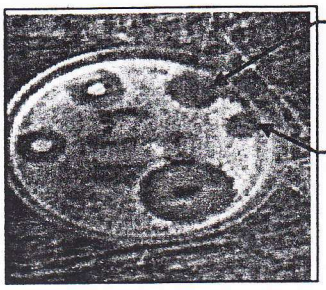
تفسير النتائج :

من خلال الجدول يمكننا القول : أن بكتريا Escherichia Coli كانت حساسة للمركب A_3 حيث بلغ قطر الكبت 32 ملم عند التركيز $9\ 10^{-5}$ مول/ل و 38 ملم عند التركيز $4\ 10^{-3}$ مول/ل أما بكتريا Streptocoque pneumonie فقد كانت هي كانت هي الأخرى حساسية حيث بلغ قطر الكبت 20 ملم ، فيما لم تبدي بقية البكتريا أي حساسية اتجاه المركب .

الجدول رقم 5 نتائج اختبار المركب A_4 على البكتريا المدروسة (التركيز مول /ل ،قطر الكبت بالمليمتر مم):

الميكروبات المختبرة	التراكيز		
	$4.46\ 10^{-5}$ مول/ل	$9\ 10^{-5}$ مول/ل	$4\ 10^{-3}$ مول/ل
Escherichia Coli	-	11	17
Entérobacter	-	-	-
Staphylocoque doré	-	-	24
Streptocoque Pneumonie	-	-	-
Haemophilus	-	-	-

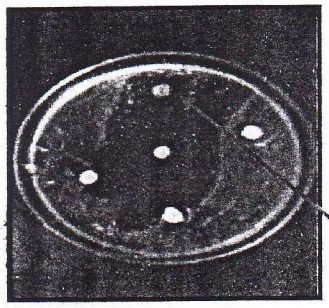
الفعالية البيولوجية على Escherichia Coli : ($C_1 = 9\ 10^{-5}$, $C_2 = 4\ 10^{-3}$)



A_4 ($Ø = 17$ ملم ، C_2)

A_4 ($Ø = 11$ ملم ، C_1)

الفعالية البيولوجية على Staphylocoque Doré : ($C = 4\ 10^{-3}$)



A_4 ($Ø = 24$ ملم ، C)

تفسير النتائج :

أعطى المركب A_4 فعالية متوسطة مع بكتريا Escherichia Coli حيث بلغ قطر منطقة الكبت 11ملم عند التركيز $9\ 10^{-5}$ مول/ل و 17 ملم عند التركيز $4\ 10^{-3}$ مول/ل ، أما بالنسبة لبكتريا Staphylocoque Doré فقد أبدى المركب فعالية جيدة حيث بلغ قطر الكبت 24 ملم .

فيما لم تبدي البكتريا السابقة أي حساسية اتجاه المركب .

النتيجة العامة :

على ضوء النتائج المتحصل عليها في الدراسة السابقة نستطيع من مختلف التراكيز تحديد حساسية كل نوع بكتيري تجاه كل مركب والجدول الموالي يوضح ذلك :

دراسة حساسية البكتريا المستعملة					
Haemophilus	Streptocoque Pneumonie	Staphylocoque Doré	Entérobacter	Escherichia Coli	**المركبات المحضرة**
R	S	S	R	R	**الامبسيلين**
R	R	R	R	S	**المركب A_1**
R	I	R	R	R	**المركب A_2**
R	S	R	R	S	**المركب A_3**
R	R	S	R	I	**المركب A_4**

الجدول رقم V – 6 مقارنة الفعالية البيولوجية للمركبات المحضرة على البكتريا

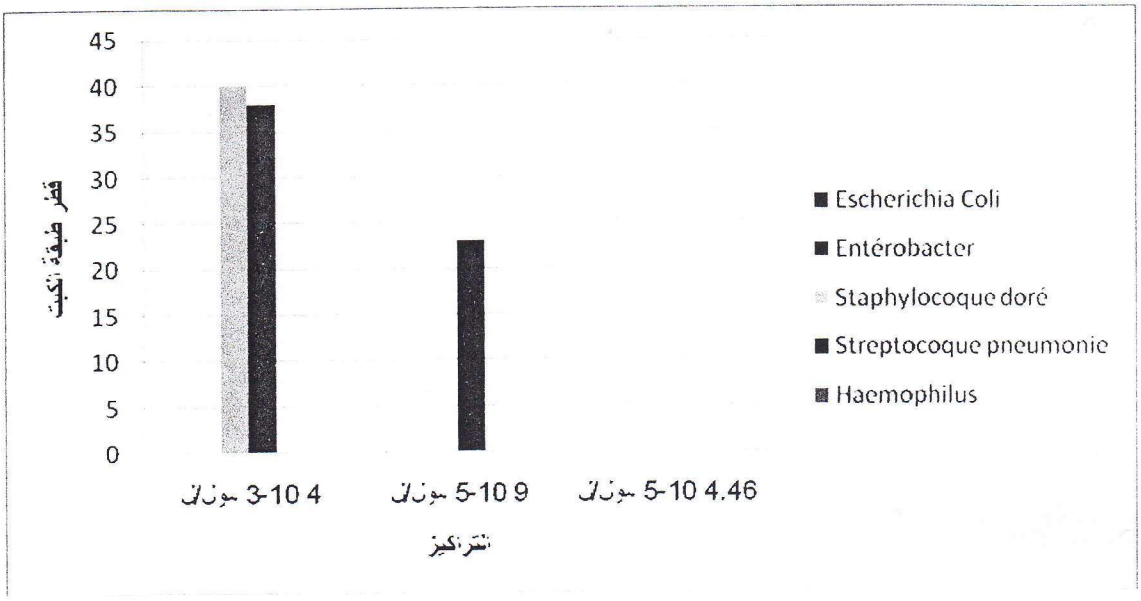
* الإشارات المعلمة في الجدول تدل على مايلي :

S : بكتريا حساسة للمركب

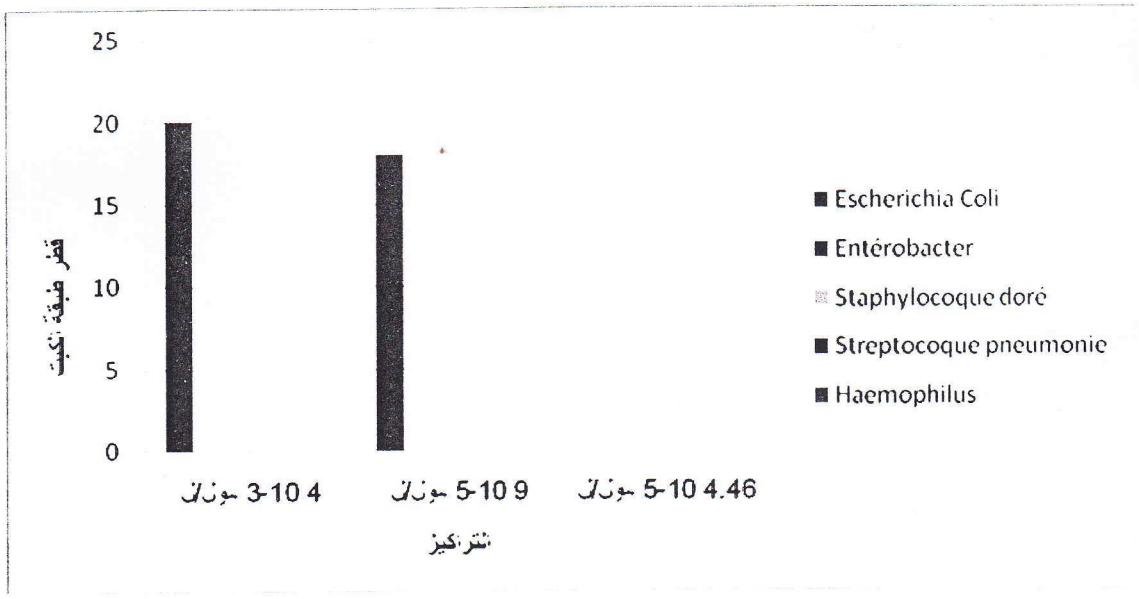
I : بكتريا متوسطة الحساسية

R : بكتريا مقاومة

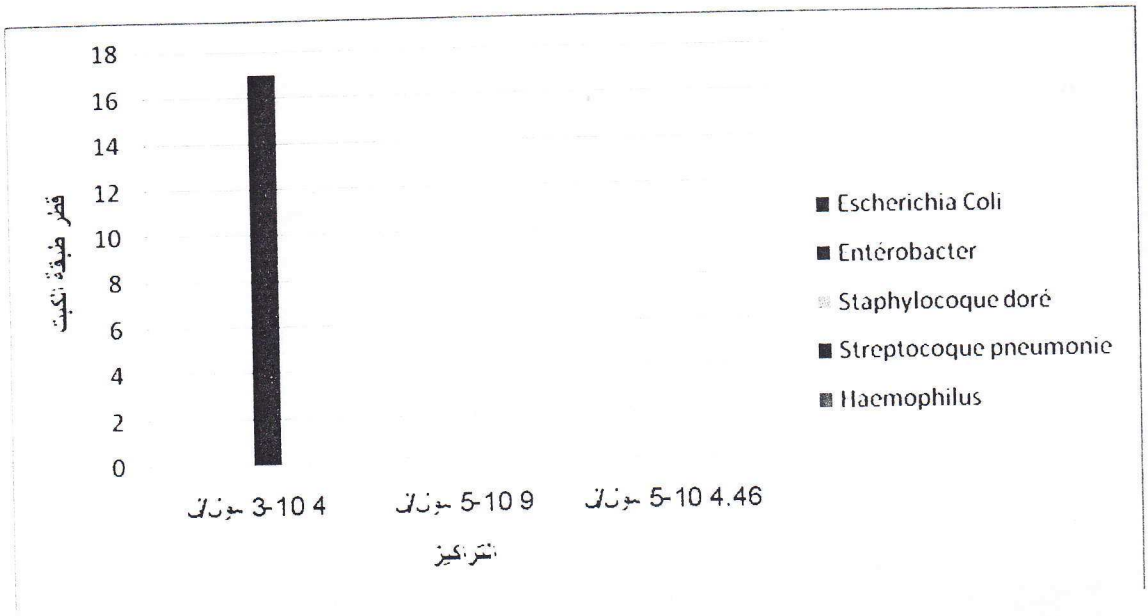
ويمكن أن نلخص هذه النتائج في الرسوم البيانية التالية :



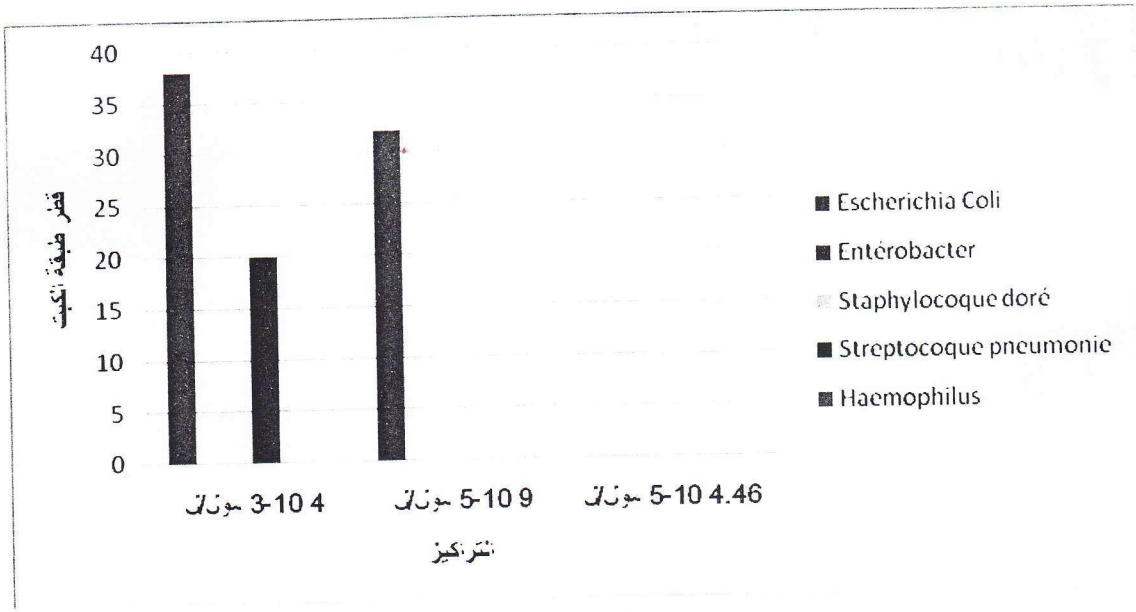
المخطط رقم V - 1 نتائج اختبار الفعالية البيولوجية للامبسيلين موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز الامبسيلين .



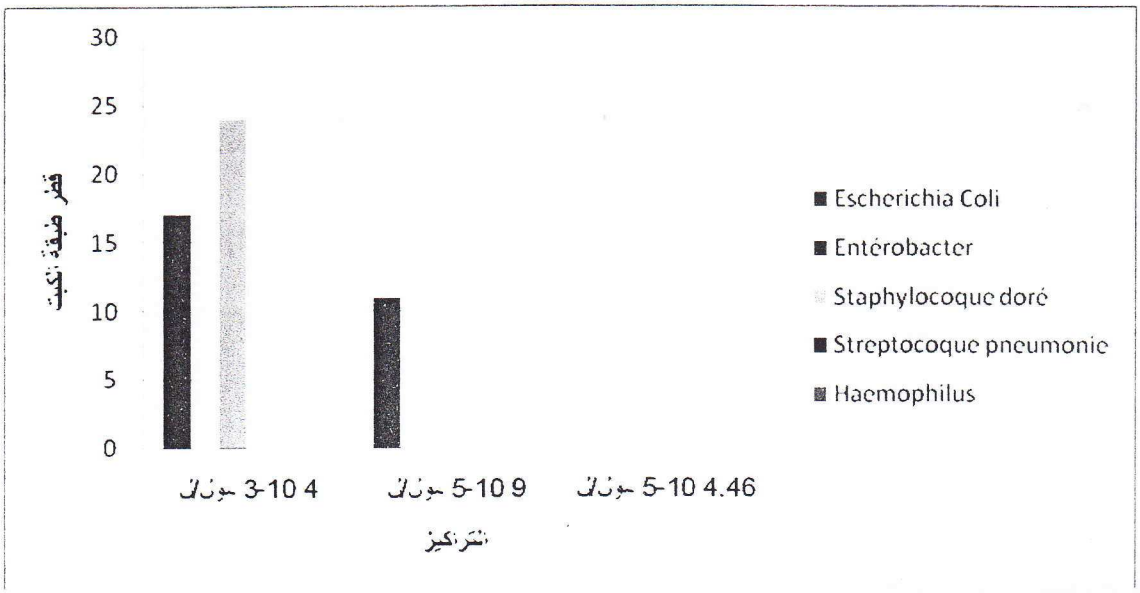
المخطط رقم V - 2 نتائج اختيار الفعالية البيولوجية للمركب A_1 موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز المركب A_1 .



المخطط رقم V - 3 نتائج الفعالية البيولوجية للمركب A_2 موضحة بقطر الكبت فى مختلف تراكيز المركب A_2 .



المخطط رقم V - 4 نتائج الفعالية البيولوجية للمركب A_3 موضحة بقطر الكبت فى مختلف تراكيز المركب A_3 .



المخطط رقم V - 5 نتائج الفعالية البيولوجية للمركب A_4 موضحة بقطر الكبت في مختلف تراكيز المركب A_4

الخلاصة:

من خلال الاختبارات البيولوجية المنجزة وفي حدود الظروف التجريبية المطبقة يمكننا القول أن مشتقات الامبسيلين المحضرة أبدت فعالية مميزة اتجاه بعض أنواع البكتريا ويمكننا القول أن المركب A_3 يعتبر أحسن المركبات المحضرة بسبب فعاليته الجيدة والتي تراوح فيها قطر طبقة الكبت إلى حوالي 38 ملم ثم يليه مركب الازوامبسيلين الذي تراوح قطر طبقت الكبت عنده إلى حوالي20 ملم كما أبدت باقي المركبات فعالية متوسطة اتجاه البكتريا المدروسة .

الخلاصة العامة :

لقد كان الهدف من هذا العمل المساهمة في تحضير مشتقات جديدة للامبسيلين فقد قمنا بتحضير كل من الازوامبسيلين ، استر ايزوبروبانولي للامبسيلين ، يودوامبسيلين .

ولقد تم استخدام طرق التحليل المتاحة : IR , RMN ^1H للتأكد من المركبات المتحصل عليها .

ونظرا لكون الامبسيلين مضاد حيوي ارتأينا أن نقوم بدراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات المحضرة ومقارنة فعاليتها بفعالية الامبسيلين على أنواع مختلفة من البكتريا وهي :

Staphylocoque doré : Cocci gram positif

Escherichia Coli : bacille gram négatif

Entérobacter : bacille gram négatif

Haemophilus : coccobacille gram négatif

Streptocoque Pneumonie : Cocci gram positif

ولقد أظهرت النتائج أن بعض المركبات المصنعة أبدت فعالية مميزة اتجاه البكتريا المدروسة ومن بين هذه المركبات المركب A_3 حيث أظهر قطر كبت مقدر بـــ : 38 ملم كما أظهرت كل من المركبات A_1,A_4 فعالية متوسطة اتجاه مختلف البكتريا .

المراجع

المراجع باللغة العربية

[10]- د.عبد الوهاب ، محمد .ع .ح ، د . محمد . ص . م . مبارك ، د . سعد . ع . ز .م .الميكروبيولوجيا التطبيقية . الطبعة الأولى . المكتبة الأكاديمية . 1996 . ص 114 ، 249 .

[13]- الدكتور عادل نوفل . الكيمياء الصيدلية القسم النظري . الناشر المطبعة الجديدة دمشق (1981) ص 253 - 272 .

[21]- ستانلي .هـ. باين ، جيمس . ب . هندريكسون ، دونالد . ج . كرام ، جورج . س .هاموند . الكيمياء العضوية المجلد الثاني . الطبعة الرابعة . الدار الدولية للنشر . 1995 . ص 758-797 .

[22]- د.عبد الكريم عبد محمد ، د.مهدي مجيد الحلي ، د.حلمي حسن الحسيني ، محمد فرج الفلاح . الكيمياء العضوية الجزء الثاني . الطبعة الأولى . دار الكتاب الوطنية .1996.

[27]- ب. بافلوف ، أ. تيرينتيف ، الكيمياء العضوية الطبعة الثالثة ، دار مير للنشر 1979.

[29]- الدكتور عبد بن عبد الله حجازي . الكيمياء العضوية الاليفاتية . الناشر عمادة شؤون المكتبات جامعة الملك سعود - المملكة العربية السعودية 1998 .ص 353- 356.

[30]- الدكتور محمد الشريدة ، الأستاذ عرسان المنسي .الكيمياء العضوية ، الناشر دار وائل للنشر عمان - الأردن 2001 . ص 384- 388 .

[34]- د. عدنان قشلان . محاضرات في علم النبات ألتقسيمي . جامعة حلب . مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية 1980-1981. ص 60 .

المراجع باللغة الأجنبية

[1]-Graham L. Patrick . Chimie Pharmaceutique .2eme Edition .DE BOECK.2003 P 387- 401.

[2]- J. Mann .Crabbe, M . J. C . Bacteria and Antibacterial Agents . Spektrum Oxford . 1996.

[3]- S. B. Levy. Antibiotic Paradox : How Miracle Drugs are Destroying the Miracle. Plenum Publ. Corp. 1992.

[4] - Peter. S. Hadfielda , Lorraine . A . Caseya , Ronald . H. B. Galtb , Bartholomew Vilanovaa . Imide and isatin derivatives as γ-lactam mimics of ß-lactam Antibiotics . ARKIVOC Journal 2002.p 125

[5] - O. A . Mascaretti . Bacteria versus Antibacterial Agents, An Integrated Approach. ASM Press. Washington DC. 2003.

[6]- C .Walsh . Antibiotics : Actions, Origins, Resistance. ASM Press. Washington DC. 2003.

[7] -E . Derety , J. Mol . Structr . (Theochem). 1999. 459, 273.

[8] -J. Acar . La recherché. 1998 . 314,50.

[9]-Z.R.Boissier , J .Asselimean , J.P.Zalta . Les antibiotique , structures et exemples de mode d'action . Herman. Paris .1993.

[12]-GuerinFaublée .v , C . Carret . L'antibiogramme: principe, méthodologie, intérêt et limité .Journées internationales GTV-INRA . 199 9p.5-12.

[14]- KENNETH .C. LAMP, MARY. K . VICKERS . Pharmacodynamics of Ampicillin-Sulbactam in an In Vitro Infection Model against Escherichia coli Strains with Various Levels of Resistance . ASM Press .1998.p 131.

[15]-A . Pryskier , J. Aszodi , JF.Chantot . Parenteral cephalosporine classification . OPin Invest Drugs . 1994 .145-171.

[18]-Ph . Dorosz . guide pratique des médicaments . 23eme Edition. MALOINE .2003

[19]- Michel Schorderet . Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. OPU. Juin1989.p 665-668

[20]-F. Bisseliches , P.Chardeau, H.Dechy ,Y.juillet, G.Lagier, Ch.Massola, P.Sterin , Awarnet , S.Weber. Abrégé de Pharmacologie médicale .2eme Edition. MASSON.1975.

[23]-Allinger.Cava , Johnson.Lebel . stvens .Chimie Organique . Volume II . MCGROHILL Paris 1976.

[24]- H. Normant et J.F.Normant . Chimie Organique. 2eme Edition . MASSONETCIE édteurs.1968.

[25]-A .William John-son . Invitation a la Chimie Organique . Edition Boeck . Paris 2003.

[26]-B.S.Furniss , A.J.Hannaford , P.W.G.Smith , A.R.Tatchell ,VOGEL'S textbook of practical organic chemistry .fifth edition .Longman Scientific and Technical .New York 1989.p 946.

[28]-John .D. Roberts , Marjorie .C. Caserio . Chimie Organique Moderne. INTER Edition Paris.1967.

[32]-Larpent .J.P, Gougaud.m.l. Mémento Technique de microbiologie.2eme Edition .Tec . Doc . Lavoisier . 1990. 9 75-203.

[33]-Pr . Emile de Lavergne , Jean - Claude Burdin . Les bactéries.3éméed . , Paris 1973 p 11-14.

[35]-Rozier . J. Bolnot , V . Carlier. Bases Microbiologique de l'Hiygiene des Aliments. Maison Alfort paris .1985.p 75- 115.

[36]-H . Leclerc, D. Izard , M.O. Husson , P. Watter, E . jakbczak . Microbiologie générale .Nouvelle édition . Doin édition-paris .1983.p45-325.

[37]-J . Figrella , G. Leyral , M .Terret . Microbiologie générale et appliqué . LT édition J. lanore .2001. p8 -130.

[38]- P. Courvalin . Interpretative reading of antimicrobial susceptibility tests. ASM News .1992 . 58 : 368 -375.

[39]- Jorgensen . J. H , M . J. Ferraro . Antimicrobial susceptibility testing : general principales and contemporary practices .Clin . Infect . Dis . 1998.26 :273-980.

[40]- K .Weiss . le médecine de Québec. 2002. 37 ,41 .

[41]- Ericsson .H . M , J. C .O . Sherris. Antibiotic Sensitivity testing . Report of an international Collaborative study . Actes .path . Microbiol . Scand . B Suppl .1971 pp.90,217.

[42]-Baurer. A , W. Kirry , W. M .M , J .C. A .Sherries , Turch . M . Antibiotic susceptiblity testing by standardized single disk method . Amer.J.Clin.pathol.,1996.,45:493-496.

[43]-Valery F. Traven , Vasiliy V. Suslov, Evgeny N. Gordeev. Novel pyrrolocoumarin derivatives . ARKIVOC. 2000. p 1- 9.

[44]-Lakhdar Sekhri , Ahmed Abdehafid Bebba , Zineb Hassini . Synthesis, Application and comparison of some phosphine oxides and their salts with the nitrogen containing compounds ,Asian journal of chemistry Vol.17.No.4 2005.

[45]-Harry .G. Brittain . Solid-State Fluorescence of the Trihydrate Phases of Ampicillin and Amoxicillin . AAPS PharmSciTech . 2005. 6(3)

[46]-Amar. R .Desai , Kishor.R.Desai. Niementowski reaction : microwave induced and conventional synthesis of quinazolinones and 3-methyl-1*H*-5-pyrazolones and their antimicrobial activity. ARKIVOC 2005 (xiii) 98-108.

Les pages web :

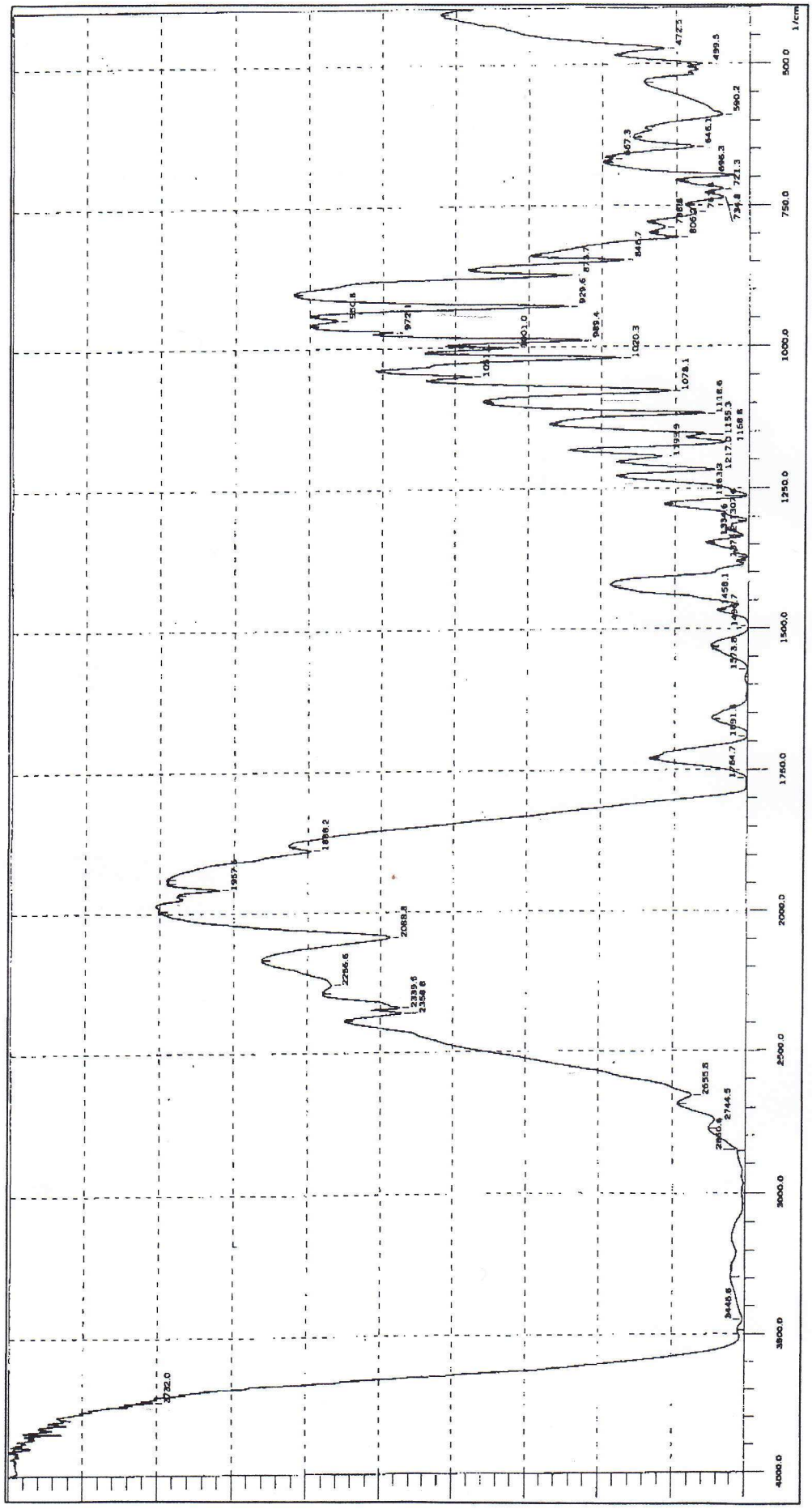
[11]-www.wikipedia.org

[16]- http://www.biam2.org/www/Sub164.html

[17]-www.infectiologie.com/site/media/diaporamas/traitement/penicillines -prazuck-05.ppt

[31]- www.techno –science .net /onglet glossaire definition987

الملحق



طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR للامبسيلين