



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

رقم الترتيب:

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

الرقم التسلسلي:

جامعة الشهيد حمة لخضر - الوادي

كلية العلوم الدقيقة

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد الطالبتين:

وداد شكيمة

صفية بوصبيح صالح

تحت عنوان:

دراسة أقصى امتصاص λ_{max} لأصباغ الآزوبنزين بطريقة QSPR
باستخدام الواصفات الجزيئية وتقنية MLR.

نوقشت يوم: 04 / 06 / 2023 أمام اللجنة المكونة من:

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الانتساب	رئيسا
حنان دباش	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي	رئيسا
سماح بوشقرة	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي	ممتحنا
بلقاسم سويحي	أستاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي	مؤطرا

السنة الجامعية: 2022/2023

الإهداء

الحمد لله وكفى والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى أما بعد :

أهدي ثمرة عملي وجهدي هذا:

إلى نفسي أولاً التي تعبت وكافحت وصبرت للوصول إلى هذه المرتبة من العلم ليكمل هذا التعب بأحسن الدرجات

"ماستر كيمياء عضوية"

إلى الوالدين الكريمين اللذان كانا العون والسند لي طوال مسيرتي الدراسية حفظهما الله وأدامهما نورا لدربي . أبي بشير

بوصييع صالح، أمي نجاة بن عمر .

إلى زوجي الغالي الذي كان بجانبني في كل أوقاتي الصعبة وكان السند والداعم الأول لي في هذه المسيرة الدراسية .

زوجي محمود بن علي .

إلى كل إخوتي وأخواتي كل واحد باسمه .

إلى الطاقم الإداري في مؤسسة عملي متوسطة المجاهد دربال عبد القادر .

إلى كل من أعانني من قريب أو بعيد

إلى من أضاء لي الدرب في سبيل تحصيل العلم معلميني وأساتذتي الكرام .

إلى رفقاء دربي زملائي وأصدقائي الأعزاء .

صفية

الإهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، والصلاة والسلام على الرحمة المهداة، سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

أهدي ثمرة جهدي المتواضع

إلى فيض الحنان والصبر في حياتي أُمي الغالية حفظها الله وأطال في عمرها

إلى تاجي ومعلمي في الحياة أُمي العزيز رزقه الله الصحة والعافية

إلى من شاركوني بحر الذكريات وأيام طفولتي وشبابي إخوتي وأخواتي كل باسمه حفظهم الله

إلى الأستاذ المشرف سويعي بلقاسم نظير جهده وصبره لإثراء هذه المذكرة من خلال الملاحظات والتوجيهات

إلى كل من شجعني على المواصلة

إلى من سلك معي طريق العلم والتعلم في هاته الحياة أصدقاءئي الأعزاء

إلى من ذكره قلبي ولم يكتبه قلمي

وداد

شكر و عرفان

الشكر لله عز وجل أولاً الذي أعاننا وشد من عزمنا لإكمال هذا البحث ونشكره راکعين، الذي وهبنا الصبر

والتحدي لنجعل من هذا المشروع علماً ينتفع به .

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم: " من لم يشكر الناس لن يشكر الله " .

نتقدم بأجمل عبارات الشكر والامتنان من قلوب فائضة بالمحبة والاحترام والتقدير له ، ونقدم أزكى تحياتنا وأجملها بكل

إخلاص ، شاكرين لك كل ما قدمته لنا من نصائح وإرشادات في إشرافك على هذا البحث ، فلك منا كل الشكر

والامتنان والتقدير: الأستاذ الفاضل : بلقاسم سويحي .

كما توجه بأرقى عبارات الشكر والتقدير إلى أعضاء لجنة المناقشة الأستاذة دباش حنان والأستاذة بوشقرة

سماح لقبولهم مناقشة مذكرتنا .

كما لا ننسى أن نتقدم بجزيل الشكر لكل من قدم لنا يد العون في أوقاتنا الصعبة على إتمام هذا العمل .

صفية - وداد

المخلص:

تم تطوير نموذج QSPR للتنبؤ بحد أقصى للامتصاص (λ_{max}) لجزيئات صبغات Azobenzene. لبناء النموذج تم حساب الواصفات الجزيئية باستخدام طريقة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT / B3LYP / 6-311G dp) من خلال Gaussian09 و Hyperchem و SwissAdme. كانت الواصفات الأربعة المستخدمة في النموذج المتحصل عليه هي عدد الروابط الدوارة (Nrotb)، الحجم الجزيئي (v)، والطبيعة الالكتروفيلية (ω) والكهروسالبية (χ)، التي تعبر عن سمات هيكلية مميزة. تم استخدام مجموعة بيانات من 111 جزيء مع قيم λ_{max} التجريبية المعروفة لتطوير النموذج. تم استخدام الانحدار الخطي المتعدد (MLR) لبناء نموذج QSPR، والذي خضع لتدريب صارم والتحقق من الصحة، بما في ذلك التحقق المتقاطع والتحليل الإحصائي. حقق النموذج مستوى عالٍ من الدقة التنبؤية لتقدير λ_{max} . أشارت المقاييس الإحصائية مثل الانحراف المعياري ($s = 12.39$) ومعامل التحديد ($R^2 = 92.42\%$) ومعامل التنبؤ ($Q^2_{100} = 91.24\%$) إلى اتفاق قوي بين القيم المتوقعة والقيم التجريبية. يعزز نموذج QSPR دقة التنبؤ بـ λ_{max} باستخدام أربعة واصفات جزيئية فقط، مما يوفر نهجًا عمليًا وفعالًا. تجعل موثوقيتها ودقتها أداة قيمة للتنبؤ بالخصائص الجزيئية للمركبات الجديدة خارج مجموعة البيانات المستخدمة.

الكلمات المفتاحية: الواصفات الجزيئية، الخصائص الفيزيوكيميائية QSPR، تقنية MLR، أصباغ الأزو بنزين.

abstract

A QSPR model was developed to predict the Absorption Maxima (λ_{max}) of Azobenzene Dyes molecules. For building the model molecular descriptors were calculated using the density functional theory method (DFT/B3LYP/6-311G dp) through Gaussian09, Hyperchem, and SwissAdme. The four utilized descriptors in the obtained model were number of rotating bonds (Nrotb), molecular volume (v), electrophilic nature (ω), and electronegativity (χ), capturing distinct structural features. A dataset of 111 molecules with known experimental λ_{max} values was used for model development.

Multiple linear regression (MLR) was employed to construct the QSPR model, which underwent rigorous training and validation, including Leave-One-Out Cross-Validation and statistical analysis. The model achieved a high level of predictive accuracy for λ_{max} estimation. Statistical metrics such as standard deviation ($s = 12.39$), determination coefficient ($R^2 = 92.42\%$), and prediction coefficient ($Q^2_{100} = 91.24\%$) indicated strong agreement between predicted and experimental values.

QSPR model enhances the prediction accuracy of λ_{max} using only four molecular descriptors, offering a practical and efficient approach. Its reliability and accuracy make it a valuable tool for molecular property prediction of new compounds out of the used data set.

Key words: Molecular descriptors, Physicochemical properties, QSPR, MLR technique, azobenzene dyes.

فهرس المحتويات

I	الاهداء
II	الاهداء
III	الشكر والعرقان
IV.....	المخلص
V.....	فهرس المحتويات
X.....	فهرس الجداول
XI.....	فهرس المعادلات
XIII.....	فهرس الأشكال
XIV.....	قائمة المختصرات
2.....	المقدمة العامة
5.....	المراجع

الجزء النظري

الفصل الأول: أصباغ الآزو بنزين

9.....	1-I- مقدمة
9.....	1-I- نبذة تاريخية
10.....	1-I-3- الأصبغة
10.....	1-I-3-1- تعريف الأصباغ
10.....	1-I-3-2- أصباغ الآزو

12.....	I -3-3- أصباغ الآزو متجانسة الحلقة.....
13.....	I -4-3- أصباغ الآزو بنزين.....
14.....	I -4-4- مصادر أصباغ الآزو.....
14.....	I -1-4- المصدر النباتي.....
14.....	I -2-4- المصدر الكيميائي.....
14.....	I -5-5- تصنيف أصباغ الآزو.....
14.....	I -1-5- التصنيف حسب رقم تجميع الآزو.....
15.....	I -2-5- التصنيف حسب المجموعات الوظيفية التفاعلية.....
15.....	I -6-6- طرق تحضير أصباغ الآزو بنزين.....
15.....	I -1-6- تفاعل جوالد في تصنيع صبغة الآزو.....
16.....	I -2-6- تفاعل ديازوتيز/الاقتزان في تصنيع صبغة الآزو.....
18.....	I -7-7- استخدامات أصباغ الآزو.....
20.....	I -8-8- التحليل الطيفي للأشعة المرئية/ فوق البنفسجية وكيمياء الكم للملونات العضوية.....
21	المراجع.....

الفصل الثاني: العلاقة الكمية بنية - خاصية MLR + QSPR

28.....	II -1-1- مقدمة.....
28.....	II -2-2- نبذة تاريخية : (QSAR /QSPR).....
29.....	II -3-3- تعريف QSAR /QSPR.....
30.....	II -4-4- النموذج الرياضي.....

30 QSAR /QSPR تطبيقات 5-II
31 QSAR /QSPR مبدأ 6-II
32 الوصفات الجزيئية 7-II
33 واصفات جزيئية أحادية الأبعاد 1D 1-7-II
33 واصفات جزيئية ثنائية الأبعاد 2D 2-7-II
34 واصفات جزيئية ثلاثية الأبعاد 3D 3-7-II
34 واصفات جزيئية رباعية الأبعاد 4D 4-7-II
34 خصائص QSPR 8-II
39 عموميات حول القياسات في الكيمياء 9-II
40 تقنية الانحدار الخطي المتعدد (MLR) 1-9-II
40 اختبارات مهمة 2-9-II
41 معامل الارتباط الخطي (r) 1-2-9-II
42 معامل التحديد (R^2) 2-2-9-II
42 معامل التحديد المعدل (R^2_{adj}) 3-2-9-II
43 الانحراف المعياري (SD) 4-2-9-II
43 معامل الارتباط عبر التحقق (R^2_{cv}) 5-2-9-II
43 اختبار فيشر Fisher (F) 6-2-9-II
44 معامل التنبؤ (Q^2) 7-2-9-II
44 التحقق من النموذج 10-II

45.....II -11 - الأجهزة والبرمجيات المستعملة لتطبيق QSPR في هذا العمل

49.....المراجع

الفصل الثالث: النمذجة الجزيئية

55.....III-1- مقدمة

55.....III-2- تعريف النمذجة الجزيئية

56.....III-3- أساسيات ميكانيكا الكم

56.....III-3-1- معادلة شرودنغر Equation Schrodinger

58.....III-3-2- تقريب بورن _ أوبنهايمر (Born-oppenheimer)

59.....III-3-3- معادلات هارترى- فوك- (Hartree-Fock equations)

59.....III-4- طرق ميكانيكا الكم

59.....III-4-1- طريقة الحل الشامل (Ab-initio)

60.....III-4-2- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)

61.....III-5- الطرق نصف التجريبية (semi-empirical)

63.....III-6- الطرق التجريبية

64.....III-6-1- طرق ميكانيكا الجزيئية

65.....III-6-2- أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية

66.....III-7- تطبيقات الكيمياء الحاسوبية

67.....III-7-1- البنية الجزيئية: Molecular Structure

67.....III-7-2- الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity

67.....	III -7-3- المطيافيات.....
68.....	III -7-4- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO.....
69.....	المراجع.....

الجزء التطبيقي

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

74.....	IV-1- مقدمة.....
74.....	IV-2- الأجهزة والبرامج المستعملة.....
74.....	IV-2-1- الأجهزة.....
74.....	IV-2-2- البرامج.....
75.....	IV-3- شرح طريقة العمل.....
77.....	IV-4- الوصفات الجزيئية المحسوبة ونتائجها.....
90.....	IV-5- نتائج الانحدار الخطي MLR.....
96.....	IV-6- مجال التطبيق للنموذج (AD).....
98.....	المراجع.....
100.....	خاتمة عامة.....

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
65	جدول (III . 1): عبارات طاقات التفاعل
77	الجدول (IV - 1): واصفات برنامج Hyperchem ومعانيها
78	الجدول (IV - 2): واصفات برنامج gauss view ومعانيها
78	الجدول (IV - 3): الواصفات المحسوبة بمساعدة المعادلات الرياضية
79	الجدول (IV - 4): الواصفات المأخوذة من الموقع swissadme
80	الجدول (IV - 5): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج Hyperchem والموقع swissadme
85	الجدول (IV - 6): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج Gaussian 09W
92	الجدول (IV - 7): خصائص الواصفات المختارة في أفضل نموذج MLR
93	الجدول (IV - 8): قيم λ_{max} التجريبية والمتوقعة

فهرس المعادلات

الصفحة	المعادلة	الرقم
35	الحجم الجزئي	(1 - II)
35	معامل التجزئة	(2 - II)
36	الانكسارية المولية	(3 - II)
37	الاستقطاب	(4 - II)
42	معامل التحديد	(5 - II)
42	معامل التحديد المعدل	(6 - II)
43	الانحراف المعياري	(7 - II)
43	معامل الارتباط عبر التحقق	(8 - II)
43	اختبار فيشر	(9 - II)
43	حساب مجموع مربعات الخطأ	(10 - II)
43	حساب مجموع مربعات الصفوف	(11 - II)
44	معامل التنبؤ	(12 - II)
44	مجموع المربعات المتنبئة	(13 - II)
44	مجموع المربعات الإجمالية	(14 - II)
44	حسن التوافق	(15 - II)
44	معامل ارتباط التحقق المتبادل	(16 - II)
45	التحقيق القياسي من أخطاء التنبؤ	(17 - II)
45	وخطأ التنبؤ	(18 - II)
57	معادلة شرودنغر المتعلقة بالزمن	(1 - III)
57	معادلة شرودنغر المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية	(2 - III)
57	معادلة شرودنغر التي لا تعتمد على الزمن	(3 - III)
58	تقريب بورن . أوبنهايمر	(4 - III)
58	المؤثر هاملتون	(5 - III)
59	محدد فوك	(6 - III)
59	محدد فوك لنظام الطبقة المطبقة	(7 - III)
59	معادلات هارترزي -فوك بشكل القيمة الذاتية الأساسية	(8 - III)

61	معادلة Kohn-Sham للطاقة الالكترونية	(9 - III)
64	الطاقة الفراغية الكلية	(10 - III)
90	معادلة النموذج الاولي	(1 - IV)
91	معادلة النموذج النهائي	(2 - IV)
93	عبارة النقطة الحرجة	(3 - IV)

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
16	الشكل (I- 1) : تفاعل جوالد في تصنيع الصبغة
17	الشكل (I- 2): تفاعل ديازوتيز/الاقتران
17	الشكل (I- 3): تفاعلات الازدواج لأملاح الدايزونيوم
18	الشكل (I- 4): المركب (β-Naphthol Orange) لصبغ القطن
19	الشكل (I- 5): المركب [2-hydroxy Phenyl azo] معرفة مدى تثبيط الآكل لعنصر الألمنيوم
19	الشكل (I- 6): المركب Salicylic Acide لمعالجة تقرحات القولون
20	الشكل (I- 7): المركب Prontosil مضاد للبكتيريا
30	الشكل (II-1): خطوات النمذجة الجزيئية
32	الشكل (II-2): العلاقة الكمية بنية-نشاط / خاصية
41	الشكل (II- 3): تمثيل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين
45	الشكل (II-4): برنامج Chemdraw
46	الشكل (II-5): برنامج Hyperchem
47	الشكل (II-6): برنامج Gaussian 09W
47	الشكل (II-7): برنامج Gauss view 5.0.8
48	الشكل (II-8): برنامج Moby digs
68	الشكل (III. 1): رسم المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO
75	الشكل (IV-1): خطوات العمل التجريبية
96	الشكل (IV-2) : رسم بياني لقيم λ_{max} المتوقعة مقابل القيم التجريبية.
97	الشكل (IV-3): مخطط ويليامز (Williams)

قائمة الاختصارات

الاختصار	المعنى
MLR	Régression linéaire multiple
DFT	Density Functional Theory
LOO	leave-one-out
NLO	Nonlinear optics
SAG	Surface Area Grid
MR	Molar Refractivity
CoMSIA	Comparative molecular similarity indices analysis
CoMFA	Comparative Molecular Field Analysis
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MM	Molecular Mechanics
PM3	Parametric Method 3
GVB	generalized Valence Bond
MCSCF	Multi-Configuration Self-Consistent Field
CI	Configuration Interaction
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
ZINDO	Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
SAM1	Semi- <i>Ab-Initio</i> Model 1
PM3	Parametric Method 3
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
CHARMM	Chemistry at HARV And Macromolecular Mechanics
OPLS	optimized potential for liquid simulations
MMFF	Merck Molecular Force Field
UFF	Universal Force Field
AD	Applicability Domain



المقدمة العامة

المقدمة العامة:

تعود أصول الكيمياء الحاسوبية إلى المحاولات المبكرة لعلماء الفيزياء النظرية، و التي بدأت في عام 1928 لحل معادلة شرودنغر باستخدام آلات حسابية ميكانيكية و زادت شعبيتها مع التحسينات في تقنيات الحاسوب، كما تعد نقطة تداخل بين علوم الحاسوب و علوم الكيمياء لإعطاء حلول سريعة و عاجلة لبعض المسائل التي يتعرض لها الكيميائي [1]. في الوقت الحالي أصبحت الدراسات الحاسوبية لأي مركب أو تفاعل من أهم الطرق البحثية لدراسة جميع الجوانب الخاصة به ومعرفة إمكانية تطبيقه و الحصول على أفضل النتائج و أكثرها دقة [2].

تعرف برامج النمذجة الجزيئية على أنها علم يهتم بتطبيق الأسس النظرية و الرياضية في حل المسائل، كما أنها إحدى تطبيقات هذا العلم حيث يمكن من خلالها التنبؤ و إيجاد عدة خصائص [2] كتقديم معلومات حول هندسة و شكل الجزيئي، و بعض الخصائص الفيزيوكيميائية (الشحنة و الاستقطابية، الحجم والسطح الجزيئي ...)، بالإضافة إلى طاقة الجزيئات [3]

لقد اتاح تطوير النمذجة الجديدة لتنفيذ العديد من طرق QSPR التي تستند على امكانية وجود علاقة بين مجموعة من الواصفات الجزيئية و الخصائص الفيزيوكيميائية [4] يعتمد التنبؤ بالخصائص الفيزيوكيميائية على الحسابات الرياضية و الإحصائية و لهذا نختار طريقة إحصائية تسمى الانحدار متعدد الخطوط MLR [5].

نموذج QSPR له مجال واسع جدا يشمل حتى مركبات الأزو بنزين. و في عملنا هذا لجأنا لاستعمال طرق النمذجة الجزيئية لحساب الحد الأقصى للامتصاص (λ_{max}). الذي يعتبر أحد أهم خصائص التحليل الطيفي، حيث يرتبط بخاصية اللون و يتم تحديده بشكل أساسي من خلال بنية الأصباغ (azobenzenes) [6]. يتم تحديد قيمة λ_{max} عادةً من خلال استخدام تقنيات التحليل الطيفي [7]. حيث يتم تمرير حزمة ضوئية من خلال عينة و يتم قياس كمية الضوء الممتصة بأطوال

موجية مختلفة [8]. يُظهر الطيف الناتج شدة الضوء الذي تمتصه العينة كدالة لطول الموجة، و قيمة λ_{max} هي الطول الموجي الذي تمتص فيه العينة معظم الضوء فهي تعتبر خاصية مهمة للجزيء و يمكنها توفير معلومات حول التركيب الإلكتروني للجزيء [9]. بشكل عام، تعد قيمة λ_{max} معلمة مهمة في الكيمياء حول خصائص و سلوك الجزيئات [10]. تدخل قيمة λ_{max} في مجموعة واسعة من التطبيقات لمختلف مجالات العلوم و التكنولوجيا حيث تُستخدم لتحديد و تقدير وجود جزيئات معينة في العينة [11]. دراسة البروتينات و الإنزيمات و الجزيئات الحيوية الأخرى [12]. التطوير و مراقبة الأدوية والمنتجات الصيدلانية لتحديد نقاوة و تركيز الأدوية لرصد ثبات الأدوية [13]. و كذا لدراسة الهيكل الإلكتروني و الملوثات البيئية [14]. على العموم تعد قيمة λ_{max} معلمة متعددة الاستخدامات بدءًا من الكيمياء التحليلية و الكيمياء الحيوية إلى علوم المواد و علوم البيئة. إن تطبيق الأساليب التجريبية للحصول على λ_{max} من الأصباغ هو الطريقة الأكثر وضوحًا و فعالية، و لكن هناك بعض العيوب مثل الحاجة إلى مرافق المختبرات و عبء العمل الضخم. أيضًا لا يمكن تطبيق الطرق التجريبية بسهولة للمواد السامة أو المتطايرة أو المتفجرة أو المشعة، و لا يمكن استخدامها إذا لم يتم تصنيع المواد بعد. على سبيل المثال، تعتبر عدة فئات من الأصباغ مواد مسرطنة أو مطفرة، تسبب قوة التلويح العالية للأصباغ أضرارًا جمالية و صحية [15]. لذلك أصبح من الضروري و الاكيد تطوير الأساليب النظرية لتعويض النقص في الأساليب التجريبية. إن طرق التنبؤ الكمي بكمية λ_{max} من الأصباغ من هياكلها الجزيئية وحدها ستكون ذات فائدة كبيرة ليس فقط في استخدام الأصباغ، و لكن أيضًا في التصميم الجزيئي لاستكشاف الصبغة الجديدة. حتى الآن، استندت الجهود الحسابية للتنبؤ ب λ_{max} بشكل أساسي على حسابات كيمياء الكم، مثل نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) و طرق ab *initio* [16-17]. توفر العلاقة الكمية بين تركيب الجزيئ و خصائصه الفيزيوكيميائية (QSPR)

طريقة واحدة للتنبؤ بـ λ_{max} باستخدام الواصفات المشتقة فقط من التركيب الجزيئي لتناسب البيانات التجريبية [6]. و هذا ما تهدف إليه هذه الدراسة.

و ينقسم هذا البحث إلى جزء نظري و جزء تطبيقي:

الجزء النظري يحتوي على ثلاثة فصول هي كالتالي:

الفصل الأول: قمنا بدراسة شاملة لمركبات أصباغ الأزو بنزين.

الفصل الثاني: درسنا العلاقة الكمية بنية - نشاط/خاصية QSPR/QSAR و مختلف البرامج المستعملة في هذه الدراسة.

الفصل الثالث: درسنا النمذجة الجزيئية و مختلف الطرق المستعملة فيها.

الجزء التطبيقي:

الفصل الرابع: يتضمن مختلف النتائج المتحصل عليها و مناقشتها.

المراجع

- [1] **E.N.C.H.CHEM**, HyperChemComputationalChemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. 366.
- [2] **B.Liu**, Ab initio potential energy surface for linear H₃. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. 1925–1937.
- [3] **J. E. M. N. Klein, R.Taylor, J. K.Eur.** J.Org. Chem. 2011, 6821 – 68.
- [4] **S.Chtita, M.Ghamali, M.Larif, A.Adad, H. Rachid, et al.** Prediction of biological activity of imidazo [1,2– a]pyrazine derivatives by combining DFT and QSAR results. Int J Innov Res Sci Eng Technol. 2013; 2(12).
- [5] **N. Goudarzi, M. Goodarzi.** QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions. medicinal chemistry research vol 21, pp. 437 – 443, 2012.
- [6] **J .Xu, L .Wang, L .Liu, Z.Bai, L.Wang,** QSPR Study of the Absorption Maxima of Azobenzene Dyes .Bull. Korean Chem.Soc.2011,Vol.32, No. 11.
- [7] **R.M.Silverstein, F.X.Webster, D.J.Kiemle,** Spectrometric identification of organic compounds. John Wiley & Sons. (2005).
- [8] **D.L.Pavia, G.M.Lampman, G. S.Kriz, J. A. Vyvyan,** Introduction to spectroscopy. Cengage Learning. (2014).
- [9] **B.K.Sharma,** Instrumental methods of chemical analysis. Krishna Prakashan Media. (2010).
- [10] **G. D.Christian,** Analytical chemistry. John Wiley & Sons,(2013).
- [11]**R.M.Smith,** Principles of Analytical Chemistry: A Textbook. Royal Society of Chemistry,(2014).
- [12] **C.N.Pace, G.R.Grimley,** Protein Structure, Stability, and Folding. Springer Science & Business Media,(2010).

[13] **U.S.** Pharmacopeia Convention. USP 43–NF 38 General Chapters: <857> Ultraviolet–Visible Spectrophotometry. United States Pharmacopeial Convention. (2020).

[14] **C.Chen, M. C.Roco**, Nanotechnology and Homeland Security: New Weapons for New Wars. Springer Science & Business Media. (2010).

[15] **M. P. Hélène, C.Faur, P.L.Cloirec**, Chemosphere 2007, 77,887.

[16] **D.Jacquemin, E. A. Perpète, I. Ciofini, C. Adamo**, Acc. Chem. Res. 2009, 42, 326.

[17] **J.Xu, L. Wang, G. Liang, Z. Bai, L.Wang, W.Xu, X. Shen**, Bull. Korean Chem. Soc. 2010, 31, 2531.

الجزء النظري

الفصل الأول:

أصبغ الأزو بنزين

I-1- مقدمة:

أصبغ الآزو هي ملونات عضوية اصطناعية، تتميز بمجموعات آزو الكروموفور ($-N = N-$). و تعد أصبغ الآزوبنزين واحدة من أكثر الأصبغ العضوية أهمية و فائدة نظرًا لقابليتها للضبط اللوني بناءً على تعديل سهل للجزيئات، تشير التقديرات إلى أن أكثر من 15% من أصبغ الآزو يتم إطلاقها في البيئة أثناء معالجة النسيج أو كنفائات صلبة من الاستخدامات المنزلية أو الصناعية. تم تصميم الأصبغ لتكون مقاومة للضوء و الماء و عوامل الأكسدة، لذلك من الصعب إزالتها بمجرد إطلاقها في البيئة. أصبغ الآزو عرضة لإطلاق الأمينات المسرطنة في ظل الظروف البيئية أظهرت العديد من الدراسات الوبائية أن التعرض لأصبغ الآزو القاعدية تسبب السرطان. يتم تمرير مياه الصرف الصحي الملونة الناتجة عن فقدان ما يصل إلى 40% من الصبغة أثناء عملية الصبغ إلى المحطات أو إلى البيئة [1]. تمثل أصبغ الآزو الأكبر إنتاجاً في كيمياء الصبغة اليوم، و قد تزداد أهميتها مستقبلاً. لهذه الأصبغ دورٌ حاسماً في إدارة السوق العالمي للصبغة والطباعة. فهي تتميز بالثبات الذي يجعلها قادرة على الصمود لفترات طويلة دون أن تتغير ألوانها، كما أنها تتميز بالتوافر السهل و التكلفة المنخفضة التي تجعلها مفضلة لدى العديد من الصناعات [2]. يعتبر الحد الأقصى للامتصاص (λ_{max}) من أهم الخصائص الطيفية التي تحدد ألوان أصبغ الآزو .

في هذا الفصل سنتطرق إلى الأصبغة التالية: أصبغ الآزو ، أصبغ الآزو بنزين ،استعمالاتها ، مصادرها وطرق تحضيرها .

I-2- نبذة تاريخية:

عرف الانسان الصباغة منذ أكثر من 5000 عام، حيث قام قديما بالاستفادة من عملية الصباغة في تلوين جلد الحيوان، أو الخامات المختلفة التي كان يستعملها لأغراض مهمة في حياته [3]. و منذ

حوالي 3000 سنة قبل الميلاد استخرج المصريون القدماء صبغة النيلة (Indigo) من ورق نبات النيلة [4]. و في عام (1858) وجد (Peter Greisis) أن الامينات الاروماتية تتفاعل بسرعة مع حامض النتروز في درجات الحرارة المنخفضة لتكوين أملاح سهلة الذوبان في الماء عرفت بأملاح الديازونيوم [5]. و لقد تم تحضير أول نوع من أصباغ الآزو عام (1862) عندما حضر (Martins) صبغة (Bismarck Brown) [6]. تم استخدام أصباغ الآزو على نطاق واسع في العديد من التطبيقات الصناعية بسبب سرعة تلوينها و انخفاض سعرها. في الوقت الحالي، هناك أكثر من 3000 صبغة آزو قيد الاستخدام في جميع أنحاء العالم وتمثل 70% من سوق الصبغة التجارية [1].

I-3- الأصبغة:

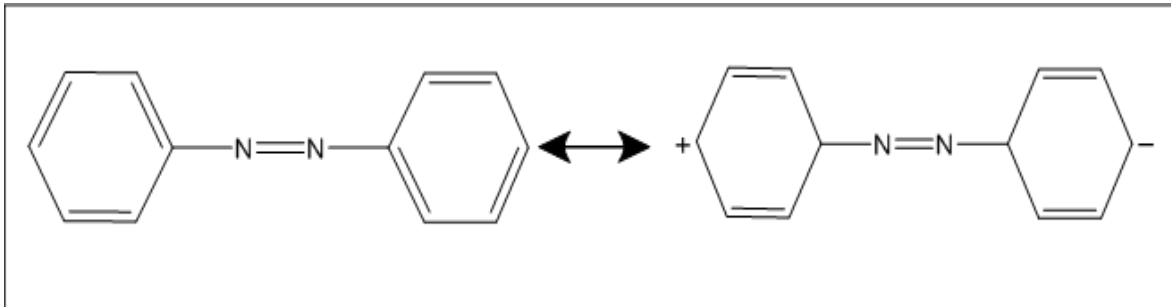
I-3-1- تعريف الأصباغ:

هي مادة تغير لون الوسط الذي تدخل فيه و تكون قابلة للذوبان في هذا الوسط. الصبغة يمكن أن تكون من أصل طبيعي (حيواني، نباتي أو معدني)، من الضروري في هذه الحالة استخدام طرق الفصل (التقطير، الاستخلاص بالمذيبات)، من الممكن أيضا إنتاجها من التخليق الكيميائي. الصبغة موجودة في الطعام و خاصة في الحلويات و المشروبات كما أنها المكون الأساسي في صبغ الملابس [7].

I-3-2- أصباغ الآزو:

هي عبارة عن مواد ذات ألوان قائمة تستخدم لتلوين مركبات أخرى من خلال ارتباطها بالمادة المراد صبغها إذ تكسبها ألوانا متباينة لا تتأثر بالغسل و الضوء و الاكسجين و الحوامض و القواعد [8-9-10]. تعد أصباغ الآزو أكبر مجموعة من ضمن الملونات العضوية المحضرة

صناعيا [10-11]. حيث ترتبط الأصباغ بالمواد المراد تلوينها مباشرة أو بمساعدة مواد تسمى المثبتات إذ تحدث عملية الارتباط بميكانيكيات مختلفة منها الامتزاز الفيزيائي أو الاحتفاظ الميكانيكي بالصبغة أو قد ترتبط معها بوسائط روابط تساهمية أو عن طريق تكوين معقدات مع الفلزات أو الاملاح [12]. تمتاز أصباغ الآزو باحتوائها على مجموعة كروموفورية وتختلف في درجة تعقيدها على المجموعات الأوكسوكرومية وطبيعتها [13]. تكون اصباغ الآزو على نوعين الالفاتية و هي قليلة الاستعمال بسبب تفككها السريع الى الهيدروكربون و النيتروجين ، و ان كانتا أروماتيتين تكونت لدينا أصباغ الآزو الاروماتية ، و هي الاكثر أهمية و انتشارا و استعمالا بسبب استقراريتها العالية [14]. و يعود سبب استقراره مركبات الآزو الاروماتية لاحتوائها على مجموعة الآزو ذات الأصرة المزدوجة القوية كما تتأثر استقراره هذا النوع من المركبات بنوع المجاميع (-N=N-) المرتبطة على جانبي مجموعة الآزو و عدد تلك المجاميع، فعندما تحتوي المجاميع على أوامر مزدوجة متعاقبة مع الأصرة المزدوجة لمجموعة الآزو و مجاميع اروماتية أخرى يصبح المركب ذو استقراره عالية بسبب حدوث ظاهرة الرنين المغناطيسي بين الأصرة المزدوجة لمجموعة الآزو و الأوامر المزدوجة الاخرى للمجاميع كما موضح في مركب الآزو بنزين [15].



المجموعة الحاملة للون فيها هي مجموعة الآزو بالتعاون مع واحدة او اكثر من الأنظمة الاروماتية [16]. و قد تحتوي مركبات الآزو على مجاميع واهبة للإلكترونات تسمى بالمجموعة

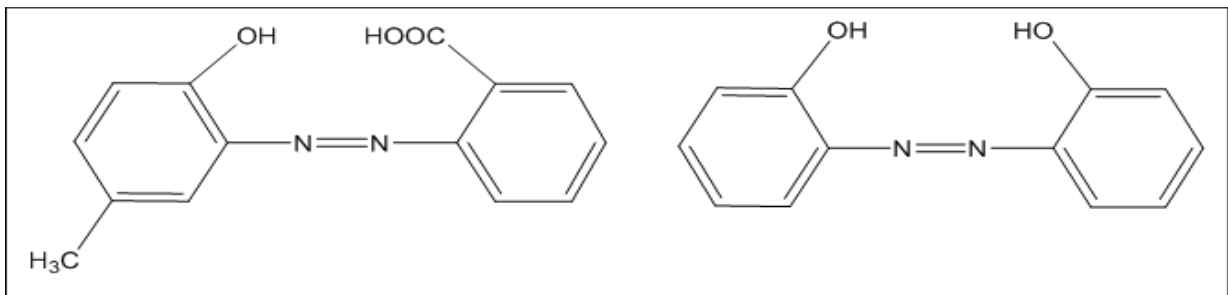
المطورة للون مثل: ($-Br$ ، $-SH$ ، $-CH_3$ ، $-Cl$ ، $-OH$ ، $-NH_2$) التي لها دور كبير في زيادة حساسية هذه المركبات حيث تعمل على زيادة الشدة اللونية و بالتالي تؤثر على استقراره هذه المركبات و معقداتها. ونظرا لما تمتاز به هذه المركبات من حساسية و انتقائية عاليتين، فضلا عن استمراريتها العالية و سرعة و سهولة تحضيرها فقد استخدمت في حقل الكيمياء التحليلية بشكل واسع وخاصة في مجال التقدير الكمي و النوعي باستعمال تقنيات مختلفة.

تنقسم مركبات الأزو الأروماتية إلى: مركبات الأزو متجانسة الحلقة و غير متجانسة الحلقة [17]. حيث سنتناول في دراستنا هذه مركبات الأزو متجانسة الحلقة و نخص بالذكر أصباغ

الأزو بنزين.

I-3-3- أ صباغ الأزو متجانسة الحلقة :

يضم هذا النوع من مركبات الأزو التي لا تحتوي حلقاتها الأروماتية على ذرات مغايرة وقد لا تحتوي على معوضات كما في مركب الأزو بنزين و يكون هذا النوع محدود الفعالية بسبب عدم توفر مواقع الارتباط فيما تعد ذرة نتروجين لمجموعة الأزو الجسرية هو الموقع الوحيد المتاح للارتباط مع الايونات الفلزية سواء أكانت انتقالية أو ممثلة [18]. و قد تكون الحلقات معوضة بمجموعة واحدة أو أكثر من المجاميع الحامضية أو القاعدية مثل: ($-NH_2$ ، $-NHR$ ، $-OH$ ، $-SH$ ، $-CO_2H$) و غيرها و ربما تضم كلا النوعين في الحلقة نفسها [19]. و في أدناه بعض صيغ مركبات الأزو بنزين.



2-hydroxy-2-carboxy-5-methylazobenze

2-2dihydroxy-diazobenzene

I -3-4-أصبغ الأزو بنزين :

الأزو بنزين هي فئة واسعة من مركبات الأزو العطرية حيث يجسر رابط الأزو ($-N = N-$) حلقتين من الفينيل، يمكن تحضير عدد كبير من مركبات الأزو عن طريق استبدال الحلقات العطرية ببدايل مختلفة يمكن لمركبات الأزو أن تولد ميزو جينات بلورية سائلة مثالية مع استبدال الحلقة المناسبة [20].

المواد المحتوية على كروموفور الأزو إما منخفضة الوزن الجزيئي أو بوليميرية بطبيعتها، هي فئة متعددة الاستخدامات و واحدة من الجزيئات بسبب خصائصها الكهربائية و البصرية و الميكانيكية الفريدة. الخاصية الأكثر إثارة للدهشة و إثارة للاهتمام لجميع الأزوبنزينات (و مشتقاتها) هي التصور الضوئي الفعال و القابل للعكس تمامًا و الذي يحدث عند امتصاص الفوتون [21].

أصبغ الأزو بنزين (Azobenzenes) لها أهمية كبيرة في العديد من فروع الكيمياء حيث تحدد الإثارة $\pi-\pi^*$ في الأزو بنزين طيف الامتصاص بالنسبة للعديد من الأزو بنزين في المنطقة المرئية تم استخدام الأزو بنزين على نطاق واسع تستخدم كأصبغ اصطناعية بألوان تتراوح من الأحمر إلى الأزرق بالإضافة إلى ميزة الصباغة ، تمتلك الأزو بنزين بعض الخصائص المثيرة للاهتمام مثل CIS-Trans القابلة للانعكاس الأيزومير الضوئي حول رابطة الأزو عند الاشعاع والتأثير البصري غير الخطي (NLO) المتعلق بالمستقبل و المانح لأصبغ الأزو بنزين [22].

كما هو معروف في التطبيقات الصناعية يعني أنه يجب أن يصمم أصبغًا محددة تمتلك خصائص تشمل الحموضة و القلوية و الاستقرار الحراري و التقارب إلى الألياف و الامتزاز. خاصية طيفية أخرى، و هي ذات الصلة بالخاصية اللونية المهمة و التي تحددها بشكل أساسي هيكل الأصبغ

[23]. بمجرد معرفة λ_{max} المركب، سيكون اللون محدد بشكل لا لبس فيه . في الوقت الحاضر،

عادة ما يتم الحصول على λ_{max} الأصباغ بشكل تجريبي [24].

I-4-1- مصادر أصباغ الأزو:

بدأت صناعة الصبغات من النباتات وانتقلت أخيرا إلى الكيماويات و البتروكيماويات حيث أمكن الآن

التحكم العالي بفضل التقنيات الحديثة في صناعة الأصباغ.

I-4-1-1- المصدر النباتي:

و هو المصدر الأول للألوان كما تسمى ألوان قطران الفحم من النباتات ، تم تصنيع صبغات الأزو

ومثال على هذه الصبغات صبغة Indigo ، و لاستخراج هذه الصبغة هناك عدد من النباتات يمكن

استخراج الصبغة منها و أصلها يرجع إلى نبات النيلة (Indigo) خاصة جنس Indigofera التي

تتواجد في المناطق المدارية.

I-4-1-2- المصدر الكيميائي:

تتكون صبغات الأزو الكيميائية على الشكل الأساسي (Ar-N=N-Ar) و تحتوي على رمز الأزو

(-N=N-) و النتروز (-N=O) و أخرى تحتوي على جزيئات ميثوكسي أو هيدروكسي أو مجاميع

أمينية. و لتكوين الصبغة يجب أن يتوفر النوعين من المركبات و هي الامينات الأولية والحلقات

المنشطة [25].

I-5-1- تصنيف أصباغ الأزو:

I-5-1-1- التصنيف حسب رقم تجميع الأزو:

في نظام فهرس الألوان (CI)، يتم تزويد أصباغ الأزو بأرقام تتراوح من 11,000 إلى 39,999

بالتوافق مع التركيب الكيميائي، يتم توزيع أصباغ الآزو وفقاً لعدد روابط الآزو الموجودة في نفس جزيء الصبغة مثل المونوازو و الديازو و التريازو و البوليازو و الأزويك [26].

I-5-2- التصنيف حسب المجموعات الوظيفية التفاعلية:

يتم تصنيف أصباغ الآزو حسب المجموعات الوظيفية التفاعلية نذكر منها: أحادي و ثنائي كلوروتريازين ، أحادي أمينو تريازين ، بريميدين ، ثنائي كلورو كوينوزالين ، فينيل سلفون ، أحادي كلوروتريازين – سلفاتو إيثيل سلفون [2].

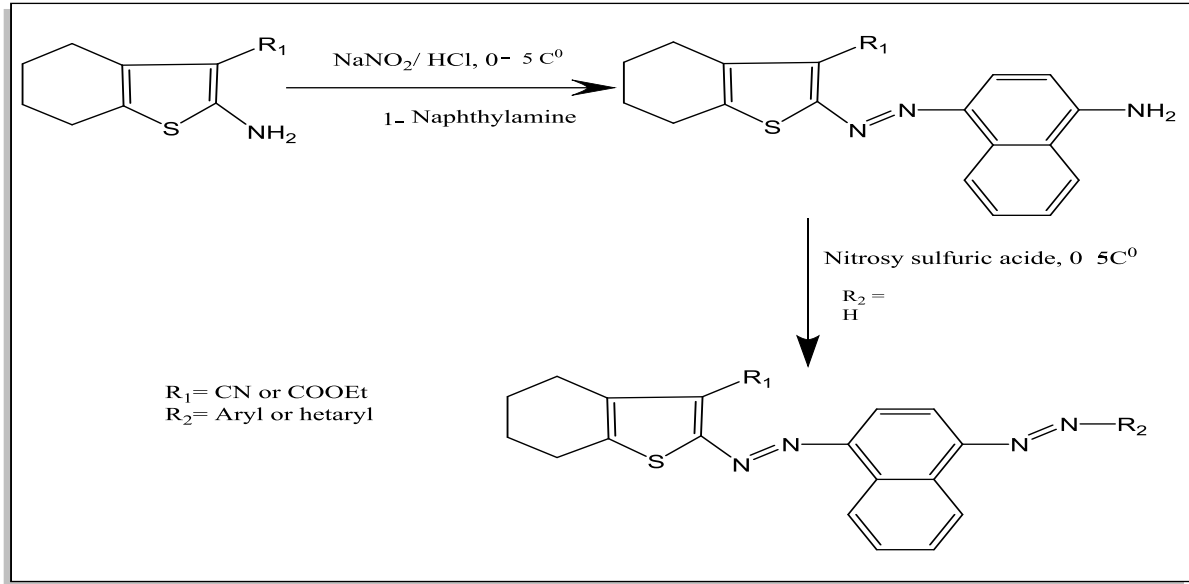
I-6- طرق تحضير أصباغ الآزو بنزين :

نظرا لأهمية مركبات أصباغ الآزو من الناحيتين الأكاديمية و التطبيقية فقد دأب الباحثون على إيجاد طرق جديدة و متعددة للحصول على هذه المركبات بنسبة عالية و فيما يلي بعض الطرق المتبعة في تحضير هذه المركبات [27].

I-6-1- تفاعل جوالد في تصنيع صبغة الآزو :

يستخدم تفاعل جوالد في تصنيع الأصباغ التقليدية و الوظيفية [28-29]. و هذا التفاعل له تطبيقات في عدة مجالات، مثل نظائر البيبتيد والأصباغ و المواد الإلكترونية، و المواد الكيميائية الزراعية، و المستحضرات الصيدلانية/الطب الحيوي [30].

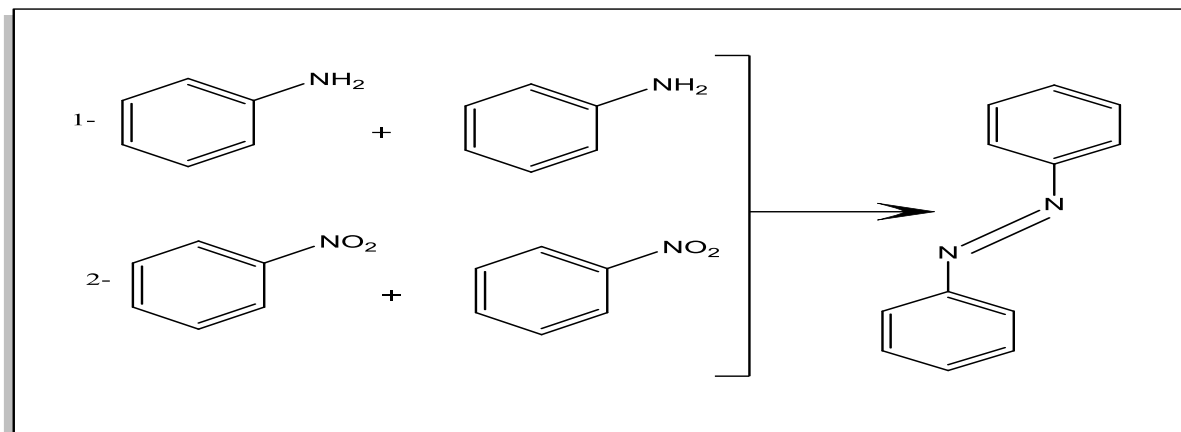
نأخذ مثال عن تفاعل جوالد:



الشكل (1-I) : تفاعل جوالد في تصنيع الصبغة

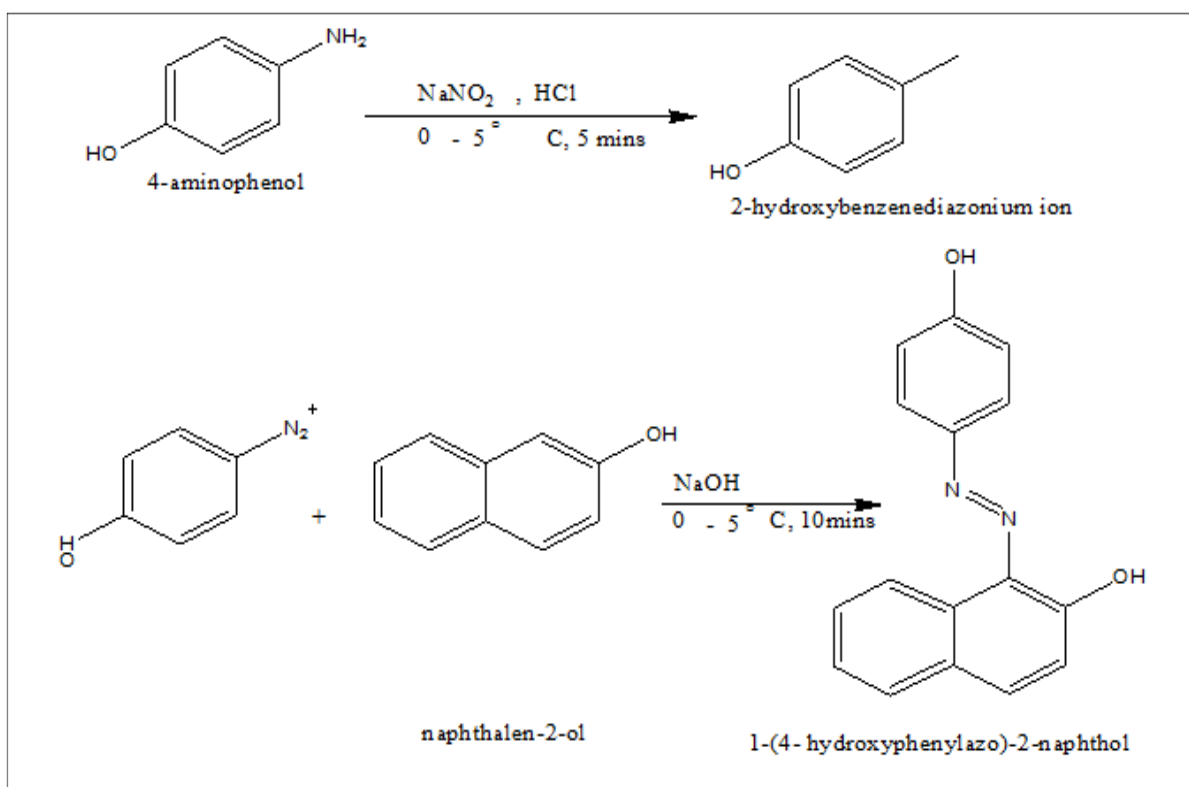
I-6-2- تفاعل ديازوتيز/الاقتران في تصنيع صبغة الأزو :

يعتبر هذا أحد أهم التفاعلات في تطوير الكيمياء العضوية الصناعية. يتطلب التخليق ملح الديازونيوم و مكون اقتران [31-32]. معظم أملاح الديازونيوم غير مستقرة و يمكن أن تكون متفجرة عندما تكون جافة. يتم تحضيرها دائماً في وسط حمضي مع تحريك جيد عند 0°C لتقليل ملامسة الماء لإنتاج الفينول و يتم استخدامها على الفور في تفاعل الاقتران. لإكمال تخليق صبغة الأزو، يتفاعل ملح الديازونيوم كالكتروفيل مع مكون اقتران غني بالإلكترونات (فينول أو أنيلين) [33-34]. هناك خمس استراتيجيات لتخليق أصباغ الأزو بناءً على تفاعل الديازوتيز/الاقتران. لكل استراتيجية قيود معينة مرتبطة بتوافر الركائز. يهدف التفاعلان 1 و 2 أدناه إلى تحضير مركبات أزو متماثلة [35].



الشكل (I-2): تفاعل ديازوتيز/الاقتران

وهناك العديد من الامثلة لتحضير صبغة الأزو ومثال على ذلك تحضير أصباغ الأزو بواسطة هيدروكسي فينيل (2-نفثول) بواسطة تفاعلات الازدواج لأملح الدايزونيوم من (4-امينونفثول) [36].



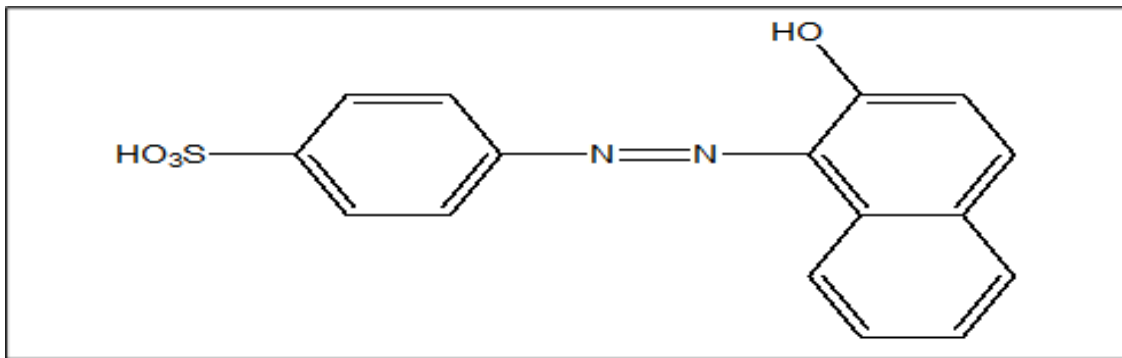
الشكل (I-3): تفاعلات الازدواج لأملح الدايزونيوم

I-7- استخدامات أصبغ الآزو:

لقد احتلت أصبغ الآزو مكانة مهمة بسبب استخداماتها الواسعة في مجالات عديدة [37]. كالصيدلة و البلاستيك و سرطان الخلايا الحية و الأنشطة الدوائية و البيولوجية و التطبيقات عالية التقنية مثل الليزر و الأنظمة البصرية غير الخطية و طابعات النقل الحراري و خلايا الوقود [38]. تم توعيته أيضاً بالخلايا الشمسية، و العلاج الضوئي، و المؤشرات المعدنية، و صبغ المنسوجات و الجلود و الورق و الأغذية و مستحضرات التجميل و الأدوية. و ينتج هذا الأخير عن الجمع بين خصائص مجموعة الآزو و أنواع الريبطات العطرية المستبدلة. من المعروف أيضاً أن هذه الأصبغ تشارك في عدد من التفاعلات البيولوجية مثل تثبيط الحمض النووي، و تصنيع الحمض النووي الريبسي و البروتين، و التسرطن، و تثبيث النيتروجين [2].

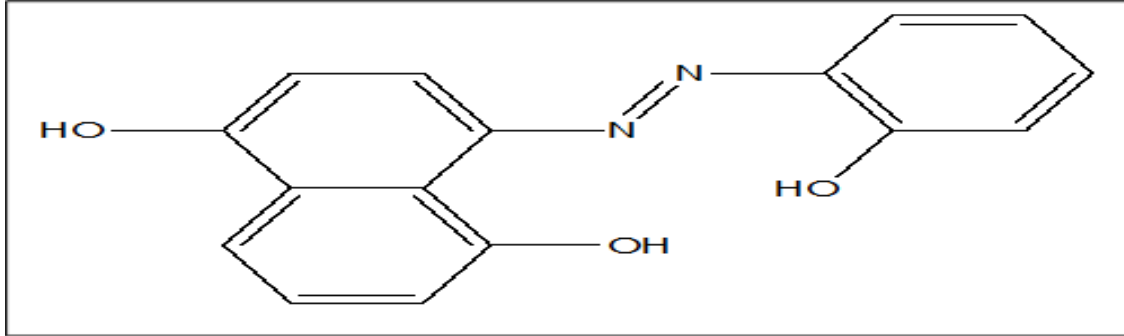
بعض الأمثلة:

تستخدم صبغة (β -Naphthol Orange) لصبغ القطن والصوف اما مباشرة أو باستخدام مثبتات فلزية.



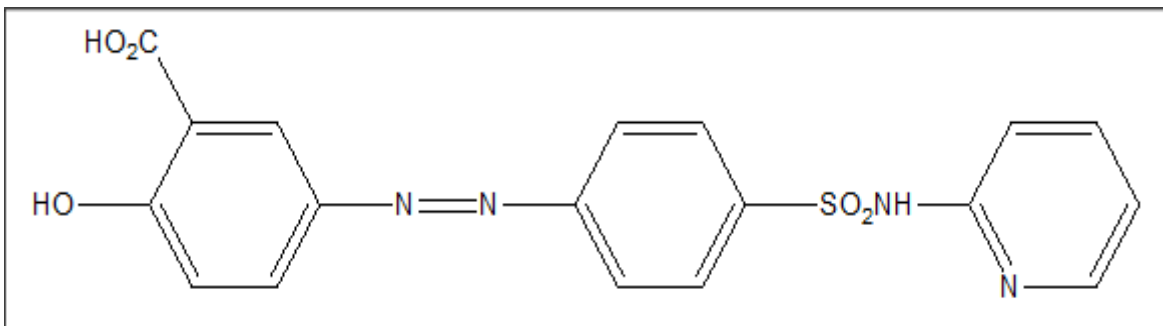
الشكل (I-4): المركب (β -Naphthol Orange) لصبغ القطن

كما استعملت الصبغة 4 - (2 - هيدروكسي فنيل آزو) - 1-5 ثنائي هيدروكسي نفتالين [39] في معرفة مدى تثبيط الآكل لعنصر الألمنيوم في محاليل قاعدية و تبين الصيغة التالية الصبغة المذكورة أعلاه.



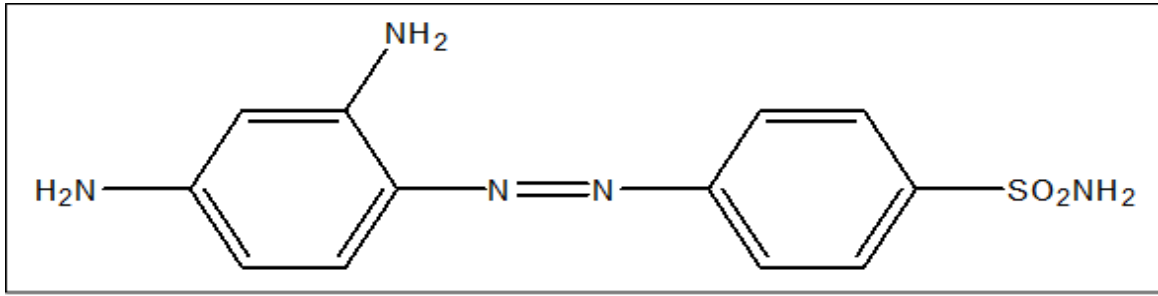
الشكل (5- I): المركب [2-hydroxy Phenyl azo] معرفة مدى تثبيط الآكل لعنصر الألمنيوم

و من مركبات الآزو ذات الأثر العلاجي المركب 5- [بارا (2- برمديل سلفاميل) فنيل آزو] حامض السلسليك [40-41] و المعروف طبيا بـ (Azulfidine) و الذي يستعمل لمعالجة تقرحات القولون (ulceration colitic) كونه يمتص ببطء و يعاني من انشقاق في موقع الآزو لينتج المركب أمينو حامض السلسليك ذو الأثر الفعال في علاج تقرحات القولون.



الشكل (6- I): المركب Salicylic Acid لمعالجة تقرحات القولون

كما نجد أيضا المركب Prontosil أول صبغة أزو تستخدم كمضاد للبكتيريا [42].



الشكل (I-7): المركب Prontosil مضاد للبكتيريا

I-8- التحليل الطيفي للأشعة المرئية/ فوق البنفسجية و كيمياء الكم للملونات

العضوية:

من المعروف أن اللون المرئي للمركبات العضوية ناتج عن امتصاص الضوء في منطقة 350 إلى 750 نانومتر. على الرغم من أن الاستجابة الطيفية للعين البشرية تشارك في إدراك اللون، إلا أن قياس الامتصاص الطيفي في منطقة الأشعة فوق البنفسجية (UV) و المنطقة المرئية (VIS) له أهمية أساسية في مناقشة علاقات بنية اللون. يتم الحصول على أطياف الامتصاص في الغالب من الملونات أو الملونات المذابة المدمجة في المواد الصلبة، في الغالب تتميز بالامتصاص A، طول موجة الامتصاص λ ومعامل الامتصاص المولي ϵ عند أكبر طول موجي λ_{max} [43].

قائمة المراجع الأجنبية

- [1] T.L. Nguyen, M.A. Saleh, Thermal degradation of azobenzene dyes, journal homepage: www.elsevier.com/locate/rechem.
- [2] S.Benkaya, S.M'rabet, A.ElHarfi, Classifications, properties, recent synthesis and applications of azo dyes, journal homepage: www.cell.com/heliyon.
- [4] A.Vuorema, Ph.D.thesis, University of Turku , Finland, (2008).
- [5] H.Zollinger , " Color Chemistry : Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments " , 3rd ed .; Wiley VCH: Weinheim , (2003).
- [6]A. Bahl ،B. S. Bahi ،" Atextbook of Organic Chemistry " , For BSC students , S . Chand & Company LTD , New Delhi , 823–824,(2010).
- [7] Physique et chimie, Les colorants (18/11/2017)
<http://webphysique.fr/colorant/> (15/02/2021) .
- [8].L.G. Angelini, L. Pistelli, P. Belloni ،S. Panconesi, (1997), "Rubia tinctorum a source of natural dyes: – agronomic evaluation, quantitative analysis of alizarin and industrial assays ", Industrial Groups and Products, 6 ,3, P. 303–312.
- [10]. R.J. Boxer, " Essentials of Organic Chem. ". Wm.C. Brown Publishers, New York, (1997), pp.433–434.
- [11] **T. Papenfuhs**, " Mixtures of methine and diazomethine pigment ", Chem. Abst. (1936),Vol.3, p.84.
- [14]– **J.March ،M.Bsmith** ،"March's Advanced Organic Chemistry " ,6th Ed, New York ., P.548–549; (2007).
- [15]–**R.A. Ghafil، M.Sc.** Thesis,University of Al-Kufa, (2008).
- [17]**K.Golka ،S .Kopps ،ZW .Myslak** ،Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. Toxicology Letters,(Jine 2004) 151(1): 203–10.
- [18]**S. R.Singla،M .Kalia ،C .Indian ،J. Chem**, 35, 611, (1996).

- [19] **H. Y.K.A, M.H .J. Mohammed** ,of Al-Qadisiya, Pure Sci., 6,3,(2001).
- [20] **C.J. Barrett, J. i .Mamiya, K.G.Yager, T.Ikeda**, Photo-mechanical effects in azobenzene-containing soft materials. *Soft Matter*, 2007.
- [21] **md. R.karim**, Azo-benzothiazole chromophore based liquid crystalline monomers and their polymerization for new side chain liquid crystalline polymers. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of doctor of philosophy. Department of chemistry, Faculty of science, University of Malaya, Kuala Lumpur, 2014.
- [22] **J .Xu, L .Wang, L .Liu, Z.Bai, L.Wang**, QSPR Study of the Absorption Maxima of Azobenzene Dyes .Bull. Korean Chem. Soc. 2011, Vol. 32, No. 11.
- [23] **X.Xua, F.Luana, H.Liua, J.Chenga, X.Zhangb**, Prediction of the maximum absorption wavelength of azobenzene dyes by QSPR Tools . journal ho me page: www.elsevier.com/locate/saa .Spectrochimica Acta Part A 83 (2011) 353– 361.
- [24] **J.C. Liu, Y. Ikushima, Z. Shervani, J. Supercrit** ,Fluids 32 (2004) 97–103.
- [26] **S. Sandhya**, Biodegradation of azo dyes under anaerobic condition: role of azoreductase, in: Biodegradation of Azo Dyes, Springer, 2010, pp. 39–57
- [27] **A .Francis. R.Carey, A. Sundberg** ,Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, Springer ,(2007)
- [28] **S. Balalaie, S. Ramezanpour, M. Bararjanian, J.H. Gross**, DABCO-catalyzed efficient synthesis of naphthopyran derivatives via One-Pot three-component condensation reaction at room temperature, Synth. Commun. 38 (2008) 1078–1089.
- [29] **B. Dhungana, H. Peng, S. Kutarna, G. Umbuzeiro, S. Shrestha, J. Liu, P.D. Jones, B. Subedi, J.P. Giesy, G.P. Cobb**,

Abundances and concentrations of brominated azo dyes detected in indoor dust, Environ. Pollut. 252 (2019) 784–793.

[30] **R. Sabnis, D. Rangnekar, N. Sonawane**, 2–Aminothiophenes by the Gewald reaction, J. Heterocycl. Chem. 36 (1999) 333–345.

[31] **J. Shore**, Dyeing with reactive dyes, Cellulosics Dyeing (1995) 189–245.

[32] **J. Shore**, Cellulosics dyeing, Soc. Dye. Colour. (1995).

[33] **M. Hedayatullah**, Les Colorants Synthétiques, Presses universitaires de France, 1976.

[34] **B. Elvers, S. Hawkins, W. Russey**, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley Online Library, 1989.

[35] **B. Jouselme, P. Blanchard, N. Gallego–Planas, E. Levillain, J. Delaunay, M. Allain, P. Richomme, J. Roncali**, Photomechanical control of the electronic properties of linear π -conjugated systems, Chem. Eur J. 9 (2003) 5297–5306.

[36]– **S. Handout**, Synthesis of an Azo Dye – the Coupling Reaction of Benzenediazonium Ion with 2–Naphthalenol. resource book for sixth form practical chemistry.

[37] **L.G. Angelini, L. Pistelli, P. Belloni, S. Panconesi**, "Rubia tinctorum a source of natural dyes: – agronomic evaluation, quantitative analysis of alizarin and industrial assays ", Industrial Groups and Products, 6, 3, (1997), P. 303–312.

[38] **P. Gregory**, Modern reprographics, Color. Technol. 24 (1994) 1–16.

[39] **V.M. Dembitsky, T.A. Glorizova, V.V. Poroikov**, Pharmacological and predicted activities of natural azo compounds, Nat. Prod. Bioprospecting 7 (2017) 151–169.

[40] **S. S. Al–Juaid**, Portugalia Electrochimica Acta, 25, 363 (2007)

[41] **M. Kurahashi, A. Kawase**, Bull Chem. Soc. Jpn. 49, 127. (1976).

[42] **Wilson and Givold**, "Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry", 10th Ed, (1988).

[43]T.A. Geissman , "Principles of Organic Chemistry", W.H. Freeman and Company, 4th Ed., 735 (1977).

قائمة المراجع العربية

- [3] خ. ريم، ب. رحاب، ب. رقية، تحضير وتعزيز مادة حيوية لإزالة الصبغة الايونية، مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي شعبة هندسة طرائق، كلية التكنولوجيا، جامعة الشهيد حمة لخضر - الوادي، 2021-2022.
- [9] . ر.ط.ح. الحياي، دراسة ثوابت الاستقرار لبعض معقدات الأزو المحضرة من مركب البيتا نفتول وحساب الدوال الثرموداينمكية ، رسالة ماجستير ، جامعة الموصل.(2004).
- [11] د.الخفاجي .ج. كاظم " الكيمياء الصناعية .« الطبعة الثانية، جامعة بغداد، ابن الهيثم1999 .
- [12] م.ش.عبد الحسين ،ن.ب.عيسى ، " الصناعات الكيماوية " ، دار التقني للطباعة والنشر ببغداد ، ص. 310 - 321 .(1989).
- [16] م. مصطفى عبد .مذكرة ماجستير أنواع الأصباغ جامعة الكويت(2019).
- [25] ر.أ.س. خير الله، (2010) كتاب الألوان الصناعية في الصناعات الغذائية. الخرطوم - السودان.

الفصل الثاني:

العلاقة الكمية بنية - خاصية

MLR + QSPR

II -1- مقدمة:

لقد أتاح تطور تقنيات النمذجة الجزيئية تنفيذ العديد من أساليب QSPR (العلاقة الكمية بنية - خاصة) و QSAR (العلاقة الكمية بنية - نشاط) التي يعتمد معظمها على إيجاد علاقة بين مجموعة من الأرقام الحقيقية تسمى الواصفات الجزيئية، و الخصائص و النشاط الذي نريد توقعه، حيث تتيح هذه الأساليب إمكانية تبرير البيانات التجريبية المتاحة و التنبؤ بأنشطة المركبات أو المركبات الجديدة التي لا تتوفر لها بيانات تجريبية.[1]

تم في السنوات الصيدلانية الأخيرة تطوير استخدام طريقة QSPR، بل أصبح لا غنى عنه في تصميم الادوية و الكيمياء.الهدف هنا تقديم مبدأ نماذج QSPR و الأدوات المستخدمة المختلفة لتنفيذها و تقييمها :قواعد البيانات التجريبية، و الواصفات، و أدوات تحليل البيانات. [2]

II-2- نبذة تاريخية : (QSAR /QSPR)

في عام 1940 قام وينتر بتنفيذ أعمال في مجال الارتباط الجزيئي و كانت هذه بداية تاريخ QSAR/QSPR، أي أنه هذه هي المرحلة الأولى من تطور نظرية وممارسة QSAR/QSPR.[3].

في عام 1863 م دافع كروس عن أطروحته ، حيث أشار إلى وجود علاقة بين سمية الكحوليات الأليفاتية الأولية و ذوبانها في الماء. حيث أظهرت هذه العلاقة البديهية المركزية للهيكل - نمذجة سمية-أي خضوع سمية المواد لخصائصها و التي بدورها تتحدد من خلال تركيبها الكيميائي .لذلك هناك علاقات متبادلة بين البنية والخصائص و السمية [4]. في نفس العام لاحظ كروس أن درجة الغليان و نقطة انصهار الألكانات تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون و الكتلة الجزيئية كما لاحظ

انخفاضاً في قابلية الذوبان في الماء للكحول مع زيادة عدد ذرات الكربون و الكتلة الجزيئية، و تعتبر هذه أول صيغة عامة في QSPR [5].

و في عام 1868 افترض كرام، براونوفرازر [6] أن " النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لبنيته الكيميائية ".بعد بضعة عقود، في عام 1893 ، أظهر ريتشي [7] أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكسًا مع قابليتها للذوبان في الماء .و في نهاية القرن التاسع عشر لاحظ ما يرفي عام 1899 و أوفرتون في 1901 علاقة خطية بين نشاط المخدرات و معامل الفصل بين الزيت و الماء [8 – 9] .

في عام 1962 أظهر هانسن وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة و الثوابت الإلكترونية " σ " للبدائل، و يعتبر عام 1964 بداية طرق QSAR الحديثة [10] حيث أنشأ انوفيجينا الارتباطات الأولى. بين الخصائص الفيزيائية و الكيميائية (MR , SAG logP) و النشاط البيولوجي و هنا كعدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات.[11]

II-3- تعريف QSAR /QSPR :

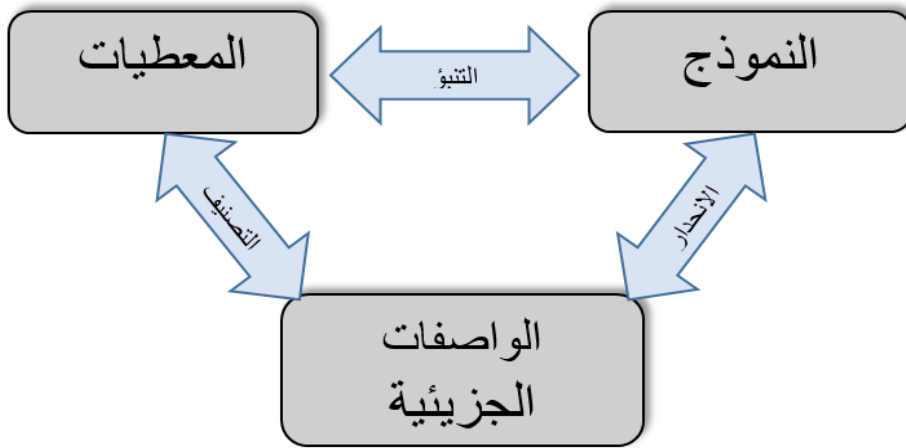
(QSAR /QSPR): Quantitative Structure – Property/Activity Relationship

طرق QSAR /QSPR تعتمد على افتراض أن نشاط أو خاصية المركب الكيميائي مرتبطة بهيكله، وبشكل أكثر تحديدا يؤكد هذا النهج أن خصائص و تركيب المركب الكيميائي مرتبطان بخوارزمية رياضية معينة[12]. إذا فإن QSPR هو نموذج رياضي الذي يتم من خلاله إنشاء روابط كمية بين التركيب الجزيئي لمجموعة من المركبات مع خاصية فيزيوكيميائية ، و تسمى الواصفات لأنها تصف التركيب الجزيئي للمركبات التي تم فحصها [13]. و يمكن التعبير عن المصطلح العام QSPR / QSAR على النحو التالي:

$$(الواصفات) f = \text{نشاط} / \text{خاصية}$$

II-4- النموذج الرياضي :

النموذج الرياضي عبارة عن معادلة أو مجموعة من المعادلات التي تصف سلوك النظام تحت الدراسة و هذه المعادلات يكون عددها مساوي العدد المتغيرات فيها، و تكون هذه المعادلات عادة مبرمجة حيث تحل بواسطة الكمبيوتر و هذه الطريقة هي الأنسب للتعامل مع المعادلات الرياضية التي تتطلب حلا عدديا [14].



الشكل (II-1): خطوات انشاء QSPR .

II-5- تطبيقات QSAR /QSPR :

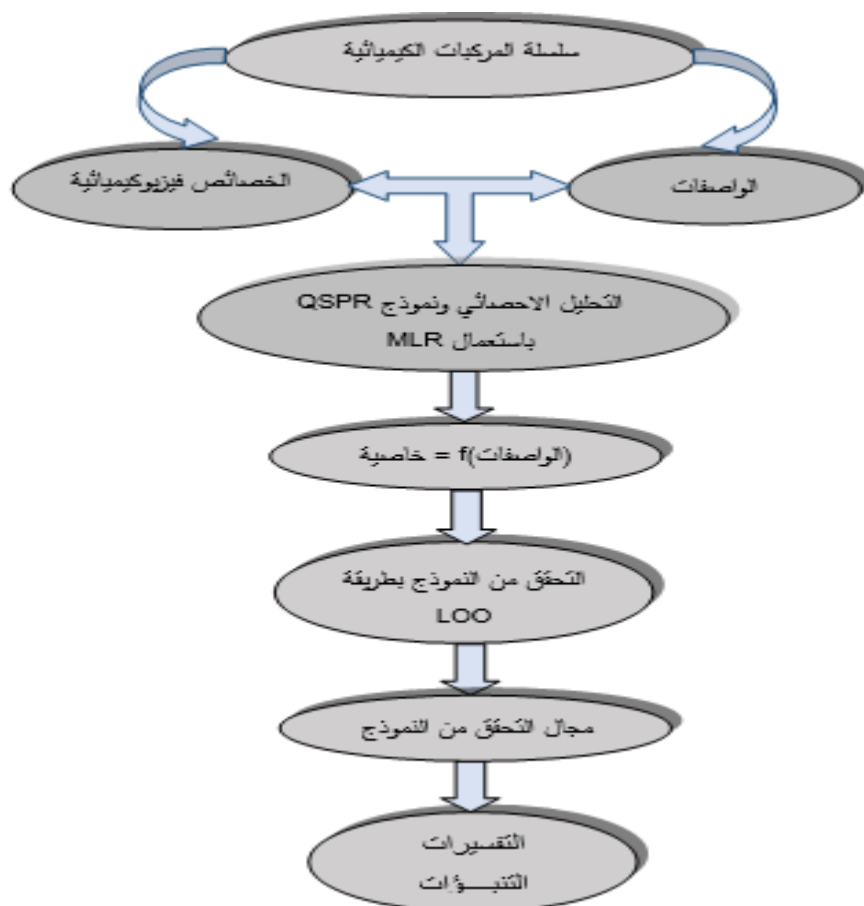
QSAR /QSPR لها قيمة و أهمية كبيرة ، حيث أن لها الكثير من التطبيقات في العديد من الصناعات بالإضافة إلي عدة في مجالات أخرى، نذكر منها:

- تحسين النشاط الدوائي.
- التصميم العقلاني للعديد من المنتجات الأخرى مثلا لمواد الخافضة للتوتر السطحي والعطور و الأصباغ و المواد الكيميائية الدقيقة.

- اختبار المركبات ذات الخواص الحركية الدوائية المتلى سواء كانت مستقرة أو متوفرة في النظم البيولوجية.
- التنبؤ بمصير الجزيئات التي يتم إطلاقها في البيئة.
- تحديد المركبات الخطرة في المراحل الأولى من تطويرا لمنتج أو إسقاط مخزون المركبات الموجودة.
- التنبؤ بالسمية و الآثار الجانبية للمركبات الجديدة.
- التنبؤ بمجموعة متنوعة من الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للجزيئات. [15]

II -6- مبدأ QSAR /QSPR :

للوصول لنموذج QSAR /QSPR دقيق وموثوق هناك عدد من الشروط المتعلقة بالجوانب المختلفة التي تتوافق مع النموذج الذي يجب تحقيقه. و الهدف من هذه الدراسات هو تحليل البيانات الهيكلية من أجل الكشف عن العوامل المحددة للنشاط أو الخاصية المدروسة. للقيام بذلك يمكن استخدام أنواع مختلفة من الأساليب الإحصائية، و يمكن بعد ذلك استخدام التعبير الرياضي الذي تم الحصول عليه كوسيلة تنبؤيه للخاصية المدروسة للجزيئات أو الجزيئات الجديدة التي لا تتوفر لها بيانات تجريبية.



الشكل (II-2): العلاقة الكمية بنية-خاصية

II-7- الوصفات الجزيئية :

الوصف الجزيئي هو قيمة عددية خاصة بتركيبية كيميائية معينة حيث يمكن الحصول على هذه القيم تجريبياً أو حسابها من بنية الجزيء. و الوصفات المحسوبة تسمح بعمل تنبؤات دون الحاجة إلى تخليق الجزيئات و هذا أحد أهداف النمذجة الجزيئية. تلعب الوصفات الجزيئية دوراً أساسياً في دراسات العلاقة الكمية بنية-نشاط / خاصية. و يتم استخدامها كمتغيرات مستقلة للتنبؤ بمتغير تابع (نشاط / خاصية)، واستخدام الوصفات الجزيئية في تطوير نماذج QSAR / QSPR ليس بالمهمة السهلة. في البداية تم إدخال عدد كبير جداً من الوصفات الجزيئية ذات التعقيدات والتصميمات المختلفة، و في السنوات الأخيرة لم يتم وضع قاعدة صارمة لاختيار الوصفات المناسبة من العدد

الكبير من الواصفات المتاحة و كان هذا الاختيار يعتمد غالباً على الحدس الكيميائي للباحثين أو بالانحناء للتقاليد. [16] إن أهمية عدد الواصفات (أكثر من 6000 واصف مدرج [17]) التي يمكن أن تصف الجزيء تجعل أي تصنيف أو عرض لهذه الواصفات ليست شاملة، و تكون حسب التصنيف التالي:

II-7-1- واصفات جزيئية أحادية الأبعاد 1D:

يصف هذا النوع الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات و الكتلة الجزيئية ... الخ و يمكن الوصول إليه من الصيغة الأولية للجزيء، تستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها الشديدة . و تفسر جيداً آليات التفاعل لأنها لا تسمح بأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار. [18]

II-7-2- واصفات جزيئية ثنائية الأبعاد 2D :

يتم حسابها من الصيغة المطورة للجزيء.

- المؤشرات البنوية ثنائية الأبعاد: التي تميز المكونات المختلفة للجزيء، و نذكر على سبيل المثال عدد الروابط الفردية أو المتعددة و عدد الحلقات و غيرها.
- المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد: يمكن الحصول عليها من التركيب ثنائياً لأبعاد للجزيء، و إعطاء معلومات عن حجمه وشكله العام و فروع.

أمثلة: مؤشر Wiener، مؤشر Randić ومؤشر Balaban [17] ... الخ. تسمح لنا هذه الواصفات ثنائية الأبعاد بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية و لكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص و الأنشطة البيولوجية مثل السمية.

II-7-3- واصفات جزيئية ثلاثية الأبعاد 3D :

يتم تقييمها من المواقع النسبية للذرات في الفضاء، و وصف خصائصها أكثر تعقيداً، و بالتالي تتطلب حساباتها معرفة الهندسة ثلاثية الأبعاد للجزيء [19].

- الوصفات الهندسية ثلاثية الأبعاد: أهمها الحجم الجزيئي و السطح الذي يمكن للمذيب الوصول إليه.

- الوصفات الإلكترونية ثلاثية الأبعاد: تسمح بتحديد الأنواع المختلفة من التفاعلات بين الجزيئات و داخل الجزيئات و لها تأثير كبير على النشاط البيولوجي للجزيئات. يتطلب حساب معظم هذه الوصفات البحث في الهندسة التي تكون فيها الطاقة ضئيلة، و غالباً ما تتضمن كيمياء الكم.

II-7-4- واصفات جزيئية رباعية الأبعاد 4D :

تتوافق مع قياس الخصائص ثلاثية الأبعاد (الجهد الكهروستاتيكي، الكراهية للماء، الرابطة الهيدروجينية... إلخ) للجزيء في أي نقطة في الفضاء. و بالتالي سنكون قادرين على التمييز بين واصفات 4D التي تتطلب محاذاة الجزيء التي تسترشد بدراسة مجمعات ligand-target قبل الحساب. يتم الحصول على هذه الوصفات من خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية (CoMSIA، CoMFA) بين جزيء ومسبار يمثله جزيء آخر (ماء، أميد... إلخ) [20].

II-8- خصائص QSPR :

عند نمذجة QSPR تتواجد مجموعة متنوعة من الخصائص حيث تشمل هذه الأخيرة خصائص فيزيوكيميائية و من بين هذه الخصائص نذكر ما يلي:

- السطح الجزيئي (SAG) :

هو عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الموجودة في المحيط، و هو ما يفسر سطح التلامس المستقبلي [21 - 22]. حيث يسمح برنامج HyperChem بحساب سطح الشبكة (SAG) مهما كانت المساحة التي يمكن الوصول إليها من المذيب أو سطح فانديروالس [22].

- الحجم الجزيئي (V):

هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة و الضغط العاديين. حسابه مشابه جد الحساب السطح، يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية [23]:

$$V = w/d \quad (1 - II)$$

حيث: w : الكتلة الجزيئية و d : الكثافة.

- معامل التجزئة ($\log P$):

هذه الخاصية لها تأثير مهم على قابلية الذوبان و الامتصاص و التوزيع والتمثيل الغذائي و إفراز الأدوية. و هي عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة، و تقرب الوسط الجسم الكائن الحي و نشاطه البيولوجي فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية أقل قدرة على تمرير الأغشية الدهنية و المواد التي تتراكم بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية و بالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. و قدرها نشوليو Léo et Hunch أن الجزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية. إن أفضل طريقة لتقدير قدرة المركب على الذوبان في الوسط المائي و الوسائط العضوية هو قياس قابلية الذوبان و يقدر ذلك بحساب توزع الدواء بين وسط مائي و عضوي مكون من مذيبا الاكتانول [24].

$$\log P = \frac{[C]_{Octanol}}{[C]_{eau}} \quad (2 - II)$$

[C]: هو تركيز المادة المذابة في الطور العضوي (أوكتانول).

[C]_{Eau}: هو تركيز المادة المذابة في الطور المائي.

• الكتلة الجزيئية (W):

هي النسبة بين كتلة الجزيء ووحدة كتلة الذرات "uma" (ما يعادل 1/12 من كتلة ذرة الكربون 12) و بالتالي فهي بلا وحدة. يتم الحصول عليها عن طريق إضافة الكتلة الذرية لكل ذرة من الجزيء مضروبة في مؤشرها العددي في الصيغة الخام أو تقاس تجريبياً بمطياف الكتلة [25].

• الانكسارية المولية (MR):

الانكسارية هي حالة خاصة من الحجم الجزيئي و هي انكسارية مختزلة إلى كمية من المادة، و هي نوعية انكسار الجسم و تستخدم في الكهرباء الإشعاعية و في علم الأحياء [26]. تعتبر الانكسارية الجزيئية معياراً مهماً لقياس العامل الفراغي في الكيمياء و هي مهمة في الحالة التي يكون فيها البديل يحتوي على π إلكترونات أزواج حرة [25]. و تعطى الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية:

$$MR = V \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} = \frac{3}{4} \pi N_A \rho l \quad (3 - II)$$

V : الحجم الجزيئي. n : معامل الانكسار. N_A : عدد أفوجادرو. Pol : الاستقطابية.

• الاستقطاب (Pol):

الاستقطاب في الجزيء هو السهولة التي تنتشوه بها السحابة الإلكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي. يمكن أن تؤدي قابلية الاستقطاب لجزيء ما إلى تحسين قابليتها للذوبان في الماء. تلعب هذه

الخاصية دورا مهمًا جدًا في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية [25]:

$$P(e) = \varepsilon_0 \alpha E \quad (4 - II)$$

حيث: $P(e)$: معامل الاستقطاب. ε_0 : ثابت العزل الكهربائي. α : لحظة الثنائي الكهربائي المستحث.

• طاقة التمييه (HE):

نطلق على عملية الذوبان اسم التمييه، و هو عبارة عن تكوين محلول يتضمن تفاعل المذاب مع جزيئات المذيبات، حيث أن الماء هو المذيب الأكثر استخداما و لكن يمكن استخدام السوائل المختلفة كمذيبات. [27] في الوسائط لا تحيط الجزيئات القطبية نفسها بجزيئات الماء مما يتسبب في ظهور روابط هيدروجينية بينها، حيث تتفاعل المواقع المانحة للبروتون معذرة الأكسجين في الماء و مواقع مستقبل البروتون معذرة الهيدروجين. [28] تعتبر طاقة الإماهة عاملاً يحدد ثبات التوافقات الجزيئية المختلفة في المحاليل المائية. [25] و يعتمد حساب طاقة الماء على المنطقة المكشوفة التي تعتمد على نوع ذرة المجموعات الجزيئية التي يمكن أن تكون مانحة لروابط هيدروجينية مثل: OH ، NH ، PH، أو غيرها من المجموعات المستقبلية التي تحمل أزواجًا حرة مثل: O ، N، S، P...

• الطاقة الكلية (ET):

يمكن استخدام الطاقة الإجمالية المحسوبة والملحوظة و المقاسة ب وحدة (ev) كواصف جزيئي كمي للجزيء المعزول في الحالة الأدنى (الأكثر استقرارا) ، تم حساب هذه الطاقة التقريبية من أجل التشكل الأمثل للهندسة الأكثر استقرارًا مع الحد الأدنى من بنية الطاقة. [29]

- طاقات المدارات الحدودية:

المدارات الحدودية لها دوراً رئيسياً في العديد من آليات التفاعل و التفاعلات الكيميائية، و تعد طاقات هذه المدارات معياراً شائعاً جداً في كيمياء الكم و في دراسات QSPR. [30 – 31] :

- طاقة HOMO (E_{HOMO}):

و هو أعلى مستوى طاقة في الجزيء يحتوي على إلكترونات و يقاس بوحدة (ev).

- طاقة LUMO (E_{LUMO}):

و هو أقل مستوى طاقة في الجزيء لا يحتوي على إلكترونات و يقاس بوحدة (ev).

- فرق الطاقة (ΔE):

يستخدم فرق الطاقة هذا كمقياس لاستشارة الجزيء و هو مؤشر استقرار مهم، و يتم حسابه بالعلاقة التالية: HOMO-LUMO و تقاس بوحدة (ev) وتعني الطاقة بين أعلى مدار جزيئي مشغول وأدنى مدار شاغر. [32]

- عدد المانحات للرابطة الهيدروجينية (NDH) :

يمثل (NHD) عدد المانحات لرابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على خلية كمومية فارغة وتحتوي على هيدروجين حمضي، أي ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة غير متجانسة (كما في الأمينات، و الكحوليات، و الثيول). [33]

- عدد المستقبلات للرابطة الهيدروجينية (NHA):

يعرف (NHA) بأنه عدد مستقبلات رابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على أزواج غير مرتبطة (نيتروجين أو أكسجين أو فلور) وقادرة على الترابط بواسطة

روابط الهيدروجين مع جزيئات أخرى. [33]

• عدد الروابط الدوارة (N_{rotb}):

تعتبر واصف جيد للتعبير عن التوافر البيولوجي الفموي للأدوية. و يعرف على أنه عدد الروابط البسيطة و غير الحلقية و ليست الجانبية المرتبطة بالهيدروجين. حيث أن الرابطة (C-N) لا تعتبر دوارة لأنها تملك حاجز طاقة دوران عال. و عددها الكبير يعبر على مدى مرونة المركب. [34]

• مساحة سطح القطبية الجزيئية (TPSA) :

تعرف على أنها مجموع الذرات القطبية (أكسجين و أزوت مرتبط بالهيدروجين) ، وتعتبر خاصية جيدة للتنبؤ بخصائص ADME مثل امتصاص الأمعاء البشرية و نفاذية الغشاء (دم- مخ ... إلخ) [34] .

II - 9 - عموميات حول القياسات في الكيمياء :

القياسات الكيميائية هي أداة تستخدم لاستخراج المعلومات ذات الصلة و المفيدة من البيانات الفيزيائية و الكيميائية الخام التي تم قياسها أو المعروفة، و هي تعتمد على البناء ثم استغلال نموذج السلوك المعتمد على أداة إحصائية. يمكن أن يتعامل مع الأنظمة المعقدة و بالتالي متعدد المتغيرات عموماً، حيث يغطي اليوم جميع تطبيقات الكيمياء و الفيزياء و علوم الحياة و الاقتصاد و علم الاجتماع والأساليب الإحصائية و علوم الكمبيوتر أيضاً، غالباً ما نفضل أن المصطلح الأقل تقييداً (بالنسبة للكيمياء) لـ " التحليل متعدد المتغيرات " في الأجهزة يتمثل في نمذجة متغيرات عدد معين من المتغيرات، و التي سنسميها متغيرات (Y التي تتطلب تحليلاً كيميائياً على سبيل المثال) كدالة لمتغيرات أخرى تسمى تغيرات X و التي يمكن قياسها " بسهولة " حتى تتمكن من القيام بذلك دون الحصول على المتغيرات الأولى [20] .

II - 9 - 1- طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) :

الانحدار هو أداة إحصائية تقوم ببناء نموذج إحصائي وذلك لتقدير العلاقة بين متغير تابع (Y) الذي يمثل الخاصية الفيزيوكيميائية و مجموعة من المتغيرات المستقلة $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ ، التي تمثل الوصفات الجزيئية، حيث تنتج معادلة إحصائية توضح العلاقة بين المتغيرات و يفيدنا هذا في [35]:

➤ تحديد شكل العلاقة بين المتغيرات رياضيا و بيانيا.

➤ توضيح اتجاه العلاقة بين المتغيرات.

➤ التنبؤ بقيمة المتغير التابع بدلالة المتغيرات الأخرى.

يمكن استخدام الانحدار الخطي المتعدد في حالة توفر الشروط التالية [35]:

1- أن تكون العلاقة خطية بين المتغيرات المستقلة و المتغير التابع.

2- أن تكون البيانات موزعة توزيعا طبيعيا للمتغيرات المستقلة و المتغير التابع.

3- يجب أن تكون قيم المتغير التابع من المستوى الترتيبي على الأقل.

II - 9 - 2- اختبارات مهمة :

بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار يجب علينا أن نبينه لأن هذه المعاملات مقبولة من الناحية الإحصائية أي معنوية إحصائيا معا لتتويه بأن المعنوية تكون لكل معامل على حدى، توجد العديد من الأساليب و الطرق التي يتم من خلالها اختيار أفضل نموذج للتعبير عن العلاقة بين المتغيرات المستقلة و المتغير التابع نذكر منها: معامل الارتباط الخطي (r)، معامل التحديد (R^2)، الاختبار الإحصائي (F) ... إلخ.

II - 9 - 2 - 1 - معامل الارتباط الخطي (r) :

يرمز لمعامل الارتباط الخطي ب r و هو عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين [14]، حيث تأخذ العلاقة بين المتغيرين ثلاث صور مختلفة حسب إشارة معامل الارتباط كمايلي:

➤ $r = -1$ ارتباط عكسي تام (كلا لمشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل سالب)، أي أن المتغيران لا يتغيران في نفس الاتجاه.

➤ $r = +1$ ارتباط طردي موجب تام (كلا لمشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل موجب) ، أي أن المتغيران يتغيران في نفس الاتجاه.

➤ $r = 0$ عدم وجود أي ارتباط بين المتغيرين. [36]

➤ عندما يكون $(-1 \leq R \leq +1)$ فإن القيمة تدل على وجود ارتباط إحصائي بين المتغيرين و تكون قوته أو ضعفه حسب قرب أو بعد r من ± 1 ومنه يكون التمييز بين الارتباط الطردي أو العكسي، و يمكن تمثيل درجات قوة العلاقة (الشكل 3) كالتالي: [37]



الشكل (II - 3) تمثيل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين

II - 9 - 2 - 2 - معامل التحديد (R^2):

يعرف معاملا لتحديد بأنه مربع معامل الارتباط و يرمز له بالرمز (R^2) حيث $R^2 = r^2$ و هو معامل يستخدم لمعرفة مدى جودة التوفيق لخط الانحدار المقدر للمتغير التابع على المتغير المستقل، قيمته تكون موجبة محصورة بين الصفر و الواحد أي $0 < R^2 < 1$ ، يحسب بالعلاقة التالية [38]:

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST} \quad (5 - II)$$

➤ يكون التقدير جيدا كلما اقتربت قيمة R^2 من الواحد.

➤ إذا كان $R^2 = 1$ يعني أنه يوجد علاقة تامة بين المتغيرين التابع و المستقل أي أن المتغير المستقل يساهم بنسبة 100% في التغير الحاصل في المتغير التابع.

II - 9 - 2 - 3 - معامل التحديد المعدل (R^2_{adj}):

يستخدم هذا المعامل في الانحدار المتعدد لأنه يأخذ في الاعتبار درجة الحرية و يحسب بالعلاقة التالية [39]:

$$R^2_{adj} = \sqrt{\frac{r^2(n-1) - P}{n - P - 1}} \quad (6 - II)$$

n : هو عدد المشاهدات (الجزيئات).

P : هو عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات).

r^2 : معامل تحديد النموذج.

II - 9 - 2 - 4 - الانحراف المعياري (SD) :

يمكن أيضاً تقييم موثوقية التنبؤ بالمتغير التابع بقيمة الخطأ المعياري لتقدير " S " أو الانحراف

المعياري (S) [40]

$$SD = MSE = \frac{\sum_i^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - P - 1} = \frac{SSE}{n - P - 1} \quad (7 - II)$$

II - 9 - 2 - 5 - معامل الارتباط عبر التحقق (R²_{cv}) :

يمكن استخدام الإحصائي عبر التحقق للتقييم التنبئي لنماذج QSPR، و يتم إعطاء المعامل

الذي يصف التحقق من خلال المعادلة أدناه [41]:

$$R_{cv}^2 = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{pred} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i (Y_i^{obs} - Y_i^{mean})^2} \quad (8 - II)$$

II - 9 - 2 - 6 - اختبار فيشر Fisher (F) :

معامل فيشر Fischer يسمح لنا باختبار الفرضية الصفرية، و هي علامة على وجود علاقة واضحة

بين المتغير الموضح و المتغيرات التوضيحية. و يتم حسابه من خلال العلاقة التالية:

$$F = \frac{ESS \cdot n - P - 1}{P \cdot RSS} \quad (9 - II)$$

حيث P : هو عدد واصفات النموذج النهائي، n هو عدد الجزيئات. و يمكن حساب ESS و RSS

من خلال العلاقتين التاليتين:

$$ESS = \sum (Y_{cal} - \bar{Y})^2 \quad (10 - II)$$

$$RSS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (11 - II)$$

تكون المنطقة الحرجة لهذا الاختبار على شكل $F_{tab} < F$ (العتبة) إذا تجاوزت الكمية الملحوظة F الحد الأدنى (F_{tab}) ، فإننا نرفض الفرضية H_0 و إذا كان العكس فإننا نحتفظ ب H_0 [39].

II-9-2-7- معامل التنبؤ (Q^2) :

إذا كانت R^2 مقياساً لصحة الارتباط، فإن Q^2 هي مقياس لصحة التنبؤ يقيس القدرة التنبؤية للنموذج ويعطى بالعلاقة [41]:

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (12 - II)$$

II-10- التحقق من النموذج :

يجب التحقق من صحة نموذج QSPR قبل تفسيره أو استخدامه لأغراض تنبؤية، و مهما كان الهدف النهائي لهذا النموذج فهناك حلول مختلفة لضمان صحته. منها التحقق المتقاطع و هو عملية تسمح لك باختيار الدقة التنبؤية للنموذج، وهذه العملية تعتمد على حساب معايير إحصائية مثل: مجموع المربعات المتبقية RSS ، مجموع المربعات المتنبئة $PRESS$ ، مجموع المربعات الإجمالية TSS ، حسن التوافق R^2_{adj} ، معامل ارتباط التحقق المتبادل R^2_{cv} ، التحقق القياسي من أخطاء التنبؤ S_{PRESS} ، و خطأ التنبؤ (PE) ويتم حساب هذه المعلمات الإحصائية من العلاقات التالية [39]:

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (13 - II)$$

$$TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (14 - II)$$

$$R^2_{adj} = (1 - R^2) \left(\frac{n - 1}{n - p - 1} \right) \quad (15 - II)$$

$$R^2_{cv} = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \quad (16 - II)$$

$$S_{\text{PRESS}} = \sqrt{\frac{\text{PRESS}}{n}} \quad (17 - \text{II})$$

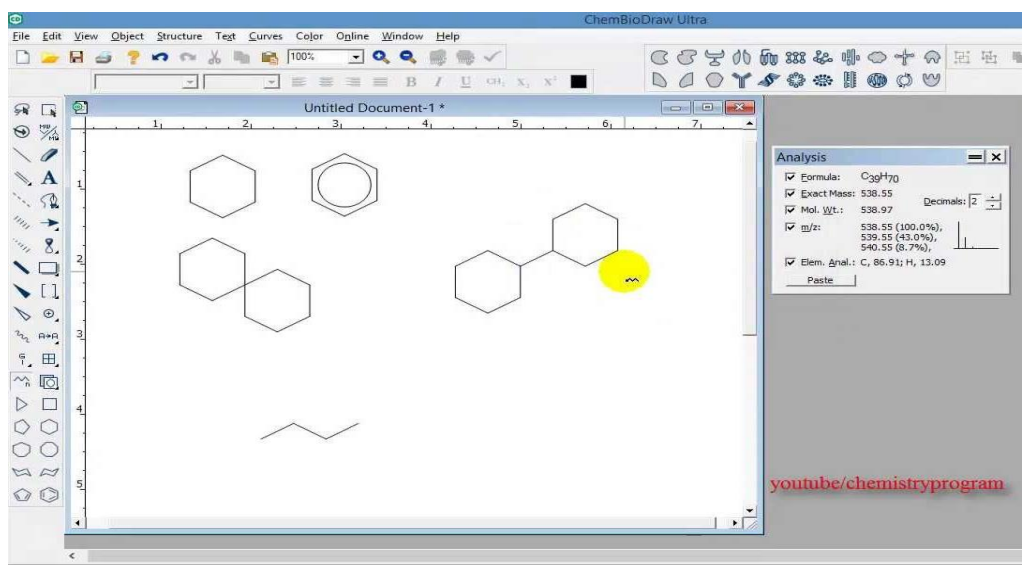
$$\text{PE} = \frac{0.6745(1 - r^2)}{\sqrt{n}} \quad (18 - \text{II})$$

II - 11 - الأجهزة والبرمجيات المستعملة لتطبيق QSPR في هذا العمل:

من أجل بناء نموذج رياضي لتحديد الخاصية المتعلقة بالامتصاصية القصوى لأصباغ الأزو بنزين تم استعمال جهاز الكمبيوتر DESKTOP-TUVG6V7 ذو الخصائص المذكورة في الجزء التطبيقي بالإضافة إلى عدة برمجيات مختلفة الوظائف و هي على التوالي:

❖ برنامج Chemdraw:

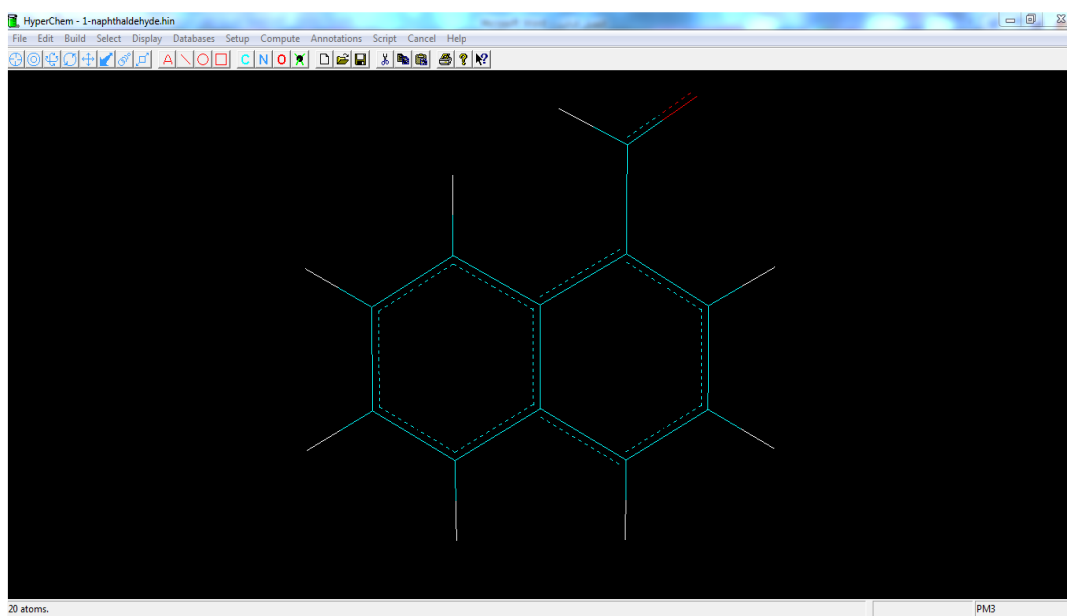
هو برنامج سهل الاستخدام لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية و ثلاثية الأبعاد والصور الفراغية المختلفة، كما أن له خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية و الزوايا بين الروابط و الكثافة الإلكترونية [42 - 43].



الشكل (II-4): برنامج Chemdraw

❖ برنامج Hyperchem:

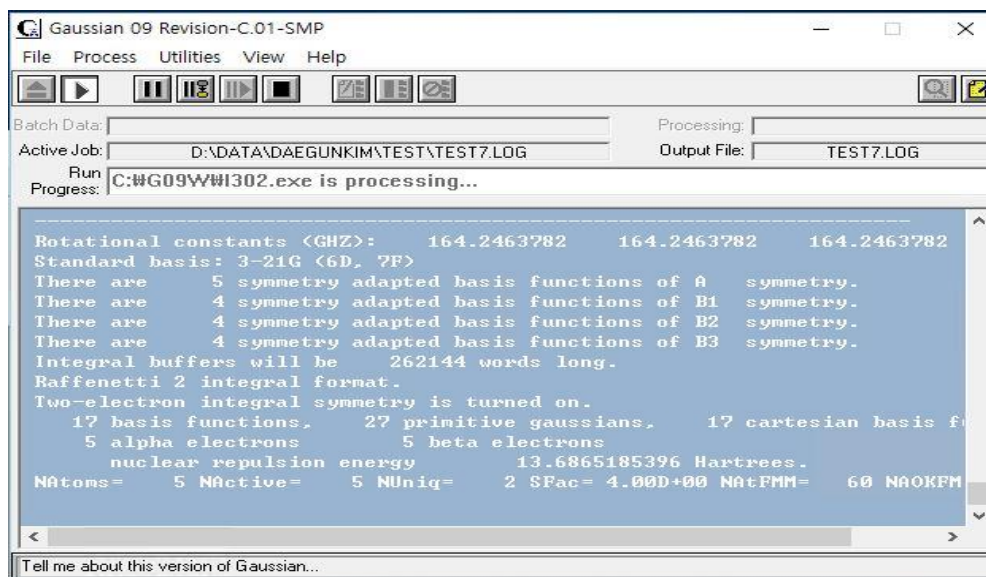
هو أحد البرمجيات المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، ويستخدم في رسم الجزيئة ببعدين وثلاثة أبعاد وإحداثيات خطية وصولاً إلى أفضل شكل مستقر للجزيئة [44 - 45]. لقد استعملنا في هذا العمل النمذجة الجزيئية التي تتضمن طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية+MM ، و الطرق شبه تجريبية PM3) التي تمكننا من تحديد الهندسة و الخصائص الفيزيوكيميائية للجزيئات [46].



الشكل (II-5): برنامج Hyperchem

❖ برنامج Gaussian 09W:

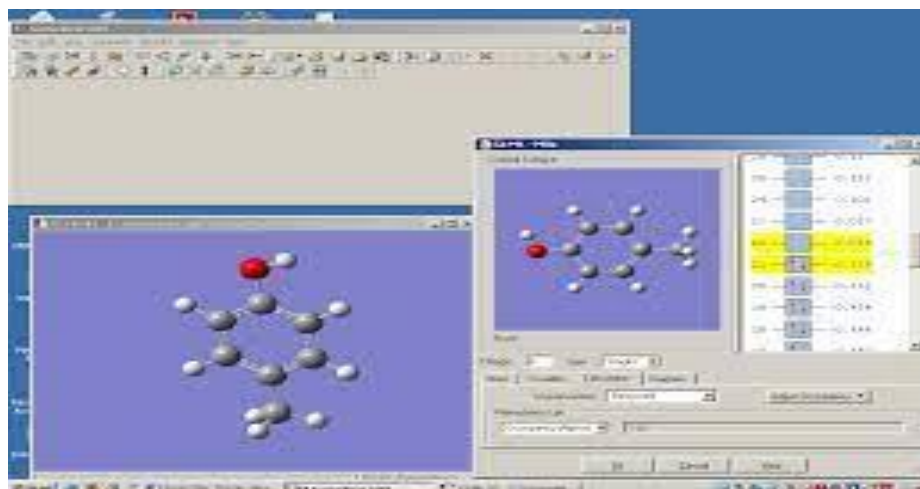
هو برنامج حسابي يمكنه إجراء العديد من العمليات الحسابية على جزيء معين [47]، و يعتبر من البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحاسوبية و يمكنه العمل على أي جهاز كمبيوتر في نظام تشغيل ويندوز Windows و ليونكس Linux [48].



الشكل (II-6): برنامج Gaussian 09W

❖ برنامج Gauss view 5.0.8 :

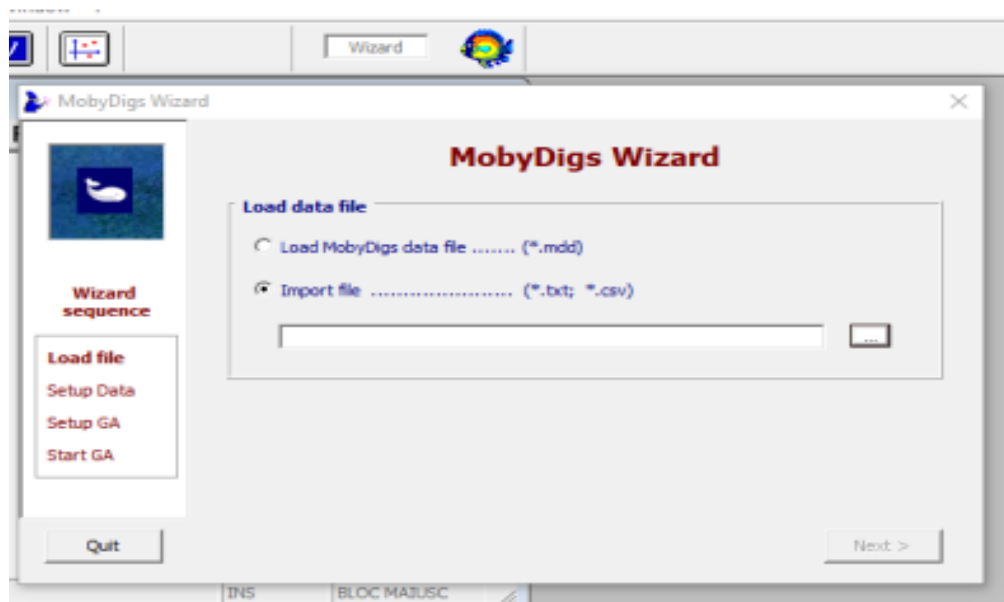
تابع لشركة Gaussian و من خلاله نستطيع إدخال بيانات الحسابات من معلومات عن الشكل الفراغي والشحنة و طريقة العمل المتبعة و نوع العمل المراد تنفيذه، ثم تختار أي طريقة من طرق الحساب لتحسين و حساب مواصفات الجزيئات، و مهمة هذه البرمجيات هي إظهار النتائج و الرسوم الفراغية و البيانية و الحركية (في حالة الاهتزازات و آليات التفاعل) [49].



الشكل (II-7): برنامج Gauss view 5.0.8

❖ برنامج Moby digs:

إنه برنامج يجعل من الممكن حساب نموذج QSPR مع العديد من الانحدارات الخطية عبر المعادلات، يتم استيراد الملف الذي يحتوي على الواصفات و أنشطة الجزيئات الى القائمة ثم حساب الواصفات بعد رسمها في Chem Draw ونمذجة هيكلها ثلاثية الابعاد باستخدام Hyper Chem ، و بعد حساب الواصفات في Gaus view يقوم Moby digs بتصفيتها و استخراج أفضل نموذج.[50]



الشكل (II-8): برنامج Moby digs

قائمة المراجع الأجنبية

- [1] **J. Ileszczynski**, Challenges and advances in computational chemistry and physics. department of chemistry, jackson state university, U.S.A, 2010.
- [2] **A.R. Katritzky, D.C. Fara, R.O. Petrukhin.** (2002), Top. Med. Chemm 1333–1356.
- [3] **T,Andrey A. and T, Alla P.** QSPR/QSAR: State-of-art, weirdness, the future. Molecules, 2020, 25.6: 1292.
- [4] **K.Roy**, Advances in QSAR modeling. Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental Sciences; Springer: Cham, Switzerland, (2017), 555, 39.
- [5] **M .Karelson** ,Molecular descriptors in QSAR/QSPR. Wiley–Interscience. (2000).
- [6] **R.Todeschini, V. Consonni** ,Molecular Descriptors for Chemo informatics. editors. (2009).
- [7] **K.BELLIFA** ,Étude des relations quantitatives des structures–toxicité des composés chimiques à l’aide des descripteurs moléculaires. Modélisation QSAR (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen–Abou BekrBelkaid). (2015).
- [8] **H. Wiener**, Structural determination of paraffin boiling points. Journal of the American chemical society, 69(1), 17–20.
- [9] **M. Randic**, Characterization of molecular branching. Journal of the American Chemical Society, 97(23), (1975) ,6609–6615.
- [10] **A. T. Balaban**, Highly discriminating distance–based topological index. Chemical physics letters, 89(5), (1982) ,399–404.

- [11] **R. D. Cramer, D. E. Patterson, & J. D. Bunce**, Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 110(18), (1988), 5959–5967.
- [12] **E.J. C. Hansch and. Lien**, "Structure–activity relationships in antifungal agents. A survey", *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(8), 1971, 653–670.
- [13] **K .Roy**. Advances in QSAR Modeling: Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental sciences. Pages: 57–58.
- [14] **Houda, B .Samar & Ahlam**. MEGBI Training Course Molecular Modelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health (IGEEH) Karlsruhe, Germany. 120p. 16/07/2011
- [15] **T. Puzyn, J. Leszczynski, & M.T. Cronin**, Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications. Germany: Springer Science & Business Media B.V. 2010
- [16] **M. Karelson**, Molecular descriptors in QSAR/QSPR, Wiley, New York, 2000.
- [17] **F. Bonachera**, Les triplets pharmacophoriques flous : développement et applications (Doctoral dissertation, Lille 1). (2011).
- [18] **b .khadidja**, doctorat en chimie physique: études des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. «modélisation QSAR », université aboubekr belkaïd de tlemcen, 2015.
- [19] **O. Afoufou**, étude quantitative des relations structure –activité dans les 4-aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire master, université Biskra, 2013.

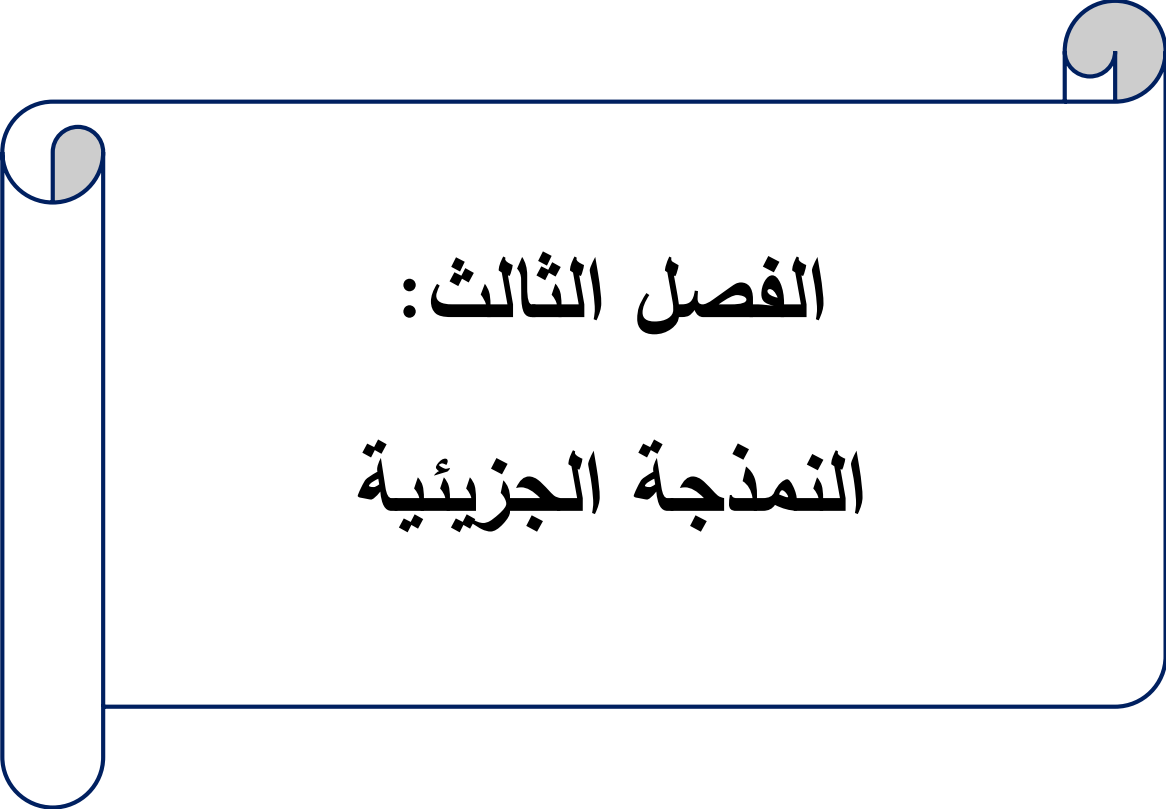
- [20] **F. Bonachera**, "Les triplets pharmacophoriques flous : développement et applications", Thèse de Doctorat, Université Lille 1 Sciences et Technologies, France, 2011.
- [21] **A.Thakur, M. Thakur** , Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences. 2013.
- [22] **E.N.C.H.H**, CHEM, Hyperchem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube. Editor 1996: CANADA. P. 366.
- [23] **Y.Cohen**, Pharmacologie moléculaire, Masson, 1978.
- [24] **A.Thakur ,M.Thakur**, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, (2013).
- [25] **N.Melkemi, S. Belaidi**, Structure–Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1, 2–Dithiole–3–thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4,pp.2012,134–139.
- [26] site internet : formules-physique.com.
- [27] Site internet: [.aterloo.ca/science](http://aterloo.ca/science).
- [28] **S. Belaidi, A. Dibi, M. Omari**, A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics, Turkish Journal of Chemistry. vol. 26, pp. 2002, 491–500.
- [29] **J. P.W. Atkins**. de Paula, Atkins' Physical Chemistry, 7th ed, Oxford University Press, Oxford. 2002.
- [30] **K.Fukui**, Theory of Orientation and Stereoselection, Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, 2, 1975, 34–39.

- [31] **R. Franke**, Theoretical Drug Design Methods, Elsevier Amsterdam, 1984, 115–123.
- [32] **O.Kikuchi**, Systematic QSAR Procedures with Quantum Chemical Descriptors, Molecular Informatics, 6(4), 1987, 179–184.
- [33] **S.Chtita**. Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments, thèse doctorant. Université Moulay Ismail, Maroc, 2017.
- [34] **C. Iyyappan, C. Praveen, K. Hemalatha**. "Design, Preliminary QSAR Study and Drug–Likeness Score Of isobenzofuran Analogues C. Iyyappan 1, C. Praveen 2, K. Hemalatha 1 and K. Girija".
- [36] **G.Martin, P. Laffort** ,Odeurs et désodorisations dans l'environnement. Lavoisier, Tec & Doc, Paris. 1991.
- [37] **M. Jungfleisch, Berthelot.E. Ann** ,Chim.Phys., (4) 26 (1872) 396–407.
- [38] **S.Bienz**, Unknown, Short Manual to the Chemical Drawing Program ChemDraw® , university of zurich IfC Department of Chemistry, 2015,p22.
- [39] **N.Melkemi**, Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques, thèse doctorant, université Biskra, 2013.
- [40] **A.Guendouzi**, Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico–chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires, thèse doctorant, Université Abou bekerbelkaid de Tlemcen, 2015.
- [41] **Y. Yousfi**, étude QSAR de l'activité anti –oxydante d' une série de composés phénoliques, mémoire master université Tlemcen,2017.

- [42] ChemOffice , PerkinElmer Informatics, 2010.
- [43] **D. Young**, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. (2004).
- [44] Hyperchem. (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2007). <http://www.hyperchem.com>.
- [47] **M. J. Frisch, et al.** Gaussian 09, Revision B.01 Gaussian, Inc. 2009.
- [48] **A. Tomberg**, Gaussian 09W Tutorial.

قائمة المراجع العربية

- [35] أ.د. ث. داود سلمان. الانحدار الخطي المتعدد، فرع العلوم النظرية كلية التربية الرياضية، جامعة بغداد.
- [45] ز.أ.رشيدة . رسالة ماجستير، دراسة البرمترات المحبة للماء والكارهة على السطح المشترك محب للماء /كاره للماء للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة .جامعة ورقلة 2005.
- [46] ب.ع.سنا. مذكرة ماستر. نمذجة العلاقة (البنية الكيميائية-معامل التوزيع Log Kow) للمركبات العضوية باستعمال طريقة QSPR 2015.
- [49] آ.مأمون، خ.خشاشة " .دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية الكيميائية لمشتقات الإندولينون " مذكرة ماستر في الكيمياء العضوية ,جامعة الوادي .2020. ص 40 .
- [50] ب. آية، س. إيناس، ع. إ. نور الهدى. دراسة QSAR لنشاط مضاد للأكسدة للمركبات الفينولية بطريقة MLR . مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي في هندسة الطرائق. جامعة الوادي. 2022.



الفصل الثالث:
النمذجة الجزيئية

III-1- مقدمة :

النمذجة الجزيئية فرع من الكيمياء الحاسوبية، تهتم بالتنبؤ بسلوك الجزيئات الفردية داخل نظام كيميائي. تحتوي على مجموعة من الطرق للحساب الكمي نذكر منها: طريقة الميكانيكا الجزيئية (MM)، الطريقة نصف التجريبية و الطرق التجريبية حيث الطرق الأكثر دقة تتمثل في طريقة *ab initio* و DFT أو "المبادئ الأولى" طرق البنية الإلكترونية، استناداً إلى مبادئ ميكانيكا الكم، وعادة ما تكون كثيفة الاستخدام للحاسوب. و مع ذلك، نظراً للتقدم في سعة تخزين الكمبيوتر و أداة المعالج، فقد كانت النمذجة الجزيئية مجال سريع التطور و التوسع، لدرجة أنه من الممكن الآن حل المشكلات ذات الصلة في فترة زمنية مقبولة [1].

أدت التطورات في الكيمياء الحاسوبية إلى ظهور التطبيقات الحاسوبية في الأسئلة الكيميائية. حيث استخدمت برامج للتنبؤ و تفسير بنية الجزيئات و تفاعلاتها و استكمال المعلومات التي تم الحصول عليها من مجموعة متنوعة من القياسات الطيفية [2]. في المقابل قام الكيميائيون الحاسبون بتطبيق برامج ومنهجيات الكمبيوتر الحالية على الكيمياء و يمكن إجراء الدراسات الحاسوبية من أجل إيجاد نقطة انطلاق التفاعلات في المخبر أو للمساعدة في فهم البيانات التجريبية مثل موضع و مصدر القم الطيفية و بالتالي بإمكانها مساعدة الكيميائي التجريبي. يتم استخدام كل الأساليب النظرية والحسابية لنمذجة و تمثيل سلوك الجزيئات، و من الطرق المستخدمة في مجالات الكيمياء الحاسوبية تصميم الدواء، علم الأحياء و علوم المواد. إذ توظف جميعها لدراسة الأنظمة الجزيئية و حتى إلى المركبات البيولوجية [3].

III-2- تعريف النمذجة الجزيئية:

النمذجة الجزيئية هي مصطلح عام يجمع تقنيات مختلفة لوصف الجزئي. قديماً وبسبب أجهزة

الكمبيوتر الأقل طاقة كانت النمذجة الجزيئية تسمح بدراسة الجزيئات الصغيرة فقط، أما الآن و مع تطور الأجهزة الجزيئات الكبيرة أيضا. و تعرف بأنها محاكاة حاسوبية للعمليات و البنى الكيميائية من خلال برامج خاصة تعرض البنى الجزيئية في صور ثلاثية الأبعاد، فهي تظهر المسافات والزوايا الخاصة بالروابط الكيميائية و التعديلات التي تنتج عند تغيير أو إدخال ذرات أو مجموعات من الذرات لهذه البنية [4].

III-3- أساسيات ميكانيكا الكم:

تعتبر ميكانيكا الكم انها مجموعة من النوى الذرية التي تدور حولها الالكترونات. عند تطبيق قوانين الميكانيكا فإن موجة الالكترونات تسمح بتحديد الحالة الالكترونية للنظام الذري، و بعض الخصائص يمكن ملاحظتها في (الهندسة، الهيكل و الزوايا و الاطوال الطيفية: ترددات الاهتزاز و الاشعة فوق البنفسجية، IR، الطاقة و غيرها ...)

تهدف طرق النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم [5] إلى وصف النظام بواسطة دالة موجية يمكن تحديدها نظرياً بواسطة حل معادلة شرودنغر [6]. ترتبط هذه المعادلة بالحالات الثابتة للنظام الجزيئي و الطاقات المرتبطة بها إلى عامل هاميلتوني و وظيفتها الموجية.

III-3-1- معادلة شرودنغر: Equation Schrodinger

تم وضع الحساب الكمي عام 1925 من قبل Jordan و Heisenberg، و تم اتمامه عام 1926 عن طريق شرودنغر و معادلته الشهيرة و التي تسمح تشكيلتها أنه من الممكن وصف الطبيعة المجهرية للمادة بدقة [7] [8].

ان معادلة شرودنغر Schrödinger هي نقطة الانطلاق لأي مناقشة في ميكانيك الكم [9] [10]

[11]. و من خلالها يمكن اشتقاق الخصائص الجزيئية [12]، و النموذج الكامل للمعادلة المتعلقة بالزمن و المعادلة التي لا تعتمد على الزمن على التوالي [9] [10] [11].

$$\partial\Psi/\partial t = - (i / \hbar) \times \hat{H}\Psi \quad (1- III)$$

في هذه المعادلة Ψ تعني دالة موجية نصف النظام الكمومي (نظام صغير مثل حجم الذرة)

\hbar : ثابت بلانك المنخفض.

\hat{H} : معامل هاملتون يصف الطاقة الكلية لكل دالة موجية معتبرة.

معادلة شرودينغر (III- 2) المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية تحت تأثير

مجال [13]:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi(\mathbf{r}, t) + V(\mathbf{r}, t) \Psi(\mathbf{r}, t) \quad (2-III)$$

حيث أن : m : كتلة الجسم. v : تأثير حقل خارجي.

\hbar : ثابت بلانك. t : الزمن.

$$\mathbf{r} = X\mathbf{i} + Y\mathbf{j} + Z\mathbf{k} \quad \text{حيث} \quad \nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

تتكون المعادلة من جزأين: الجزء الأول $(-\hbar/2m) \nabla^2$ و يمثل هذا الجزء مؤثر طاقة الحركة للجسم، و

الجزء الثاني $V(\mathbf{r}, t)$ وهو يمثل الطاقة الكامنة للجسم في المجال التوافقي (مثل مجال نواة الذرة) .

المجال التوافقي موصوف بالدالة $V(\mathbf{r}, t)$ الزمن t و المكان r .

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3- III) \quad \text{معادلة شرودنغر التي لا تعتمد على الزمن:}$$

عندما يؤثر معامل هاملتون على الدالة الموجية Ψ حالة مستقرة ويعطي ثابت التناسب E طاقة الحالة Ψ ولحل هذه المعادلة لابد من إيجاد قيمة كل من E و Ψ .

في الحالة العامة للأنظمة ذات الأهمية الكيميائية، و التي في الغالب تكون متعددة الذرات و الإلكترونات، حيث ليس من الممكن حل هذه المعادلة تحليليا. من أجل ذلك تم اقتراح تقديرات تقريبية.

III-3-2- تقريب بورن _ أوبنهايمر (Born-oppenheimer):

حسب تقريب بورن . أوبنهايمر[14] فإن الاختلاف الكبير في الكتلة و بالتالي السرعة الموجودة بين النوى والإلكترونات يعني أنه يمكن دراسة حركتهما بشكل مفصل. يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك الإلكترونات في الجزيء بافتراض أن النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء هذا يؤدي إلى "معادلة شرودنجر الإلكترونية "

$$\hat{H}^{elec} \Psi^{elec} = E^{eff} \Psi^{elec} \quad (4 - III)$$

كما أنه من الممكن استخدام تقريب بورن . أوبنهايمر لإيجاد المؤثر هاملتون الإلكترونات، و الذي يهمل الطاقة الحركية للنواة[15] وذلك وفق المعادلة التالية:

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \sum_I \sum_{J < J} \frac{Z_I Z_J e^2}{r_{IJ}} - \sum_I \sum_i \frac{Z_I e^2}{r_{iI}} + \sum_j \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5 - III)$$

و حل هذه المعادلة ينتج عنه حل الدالة E_{eff} (دالة الكمون النووي) التي تعتمد على التنسيق النووي و وصف أسطح الطاقة الكامنة للنظام.

يتضمن الهاميلتوني الإلكتروني ثلاث مؤثرات الأولى يتعلق بالطاقة الحركية للإلكترونات، و الثاني للتجاذب بين النوى و الإلكترونات، و الثالث يتوافق مع تنافر كولوم بين الإلكترونات [7].

III-3-3 - معادلات هارترلي - فوك - (Hartree-Fock equations):

في معظم حسابات البنية الالكترونية، نحاول عادة احتساب مدرات الجزيء و لكن بالنسبة للعديد من مسائل الأجسام لا يوجد هناك أي حل صحيح، لذا تقدم لنا نظرية التغيير آلية تساعد على ما إذا كانت الدالة الموجية المقترحة هي أفضل من الدالة الموجية الأخرى (التي تملك طاقة أقل) يمكن الحصول على معادلات الهارترلي - فوك من خلال إدخال هذا الشرط في العبارة الجبرية للطاقة . يأخذ محدد فوك f_i الشكل التالي [9]:

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^N \{J_j(1) - K_j(1)\} \quad (6 - III)$$

يأخذ محدد فوك f_i لنظام الطبقة المطبقة الشكل التالي:

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^{\frac{N}{2}} \{2J_j(1) - K_j(1)\} \quad (7 - III)$$

نأخذ معادلات هارترلي - فوك بشكل القيمة الذاتية الأساسية:

$$F_i X_i = \delta_i x_i \quad (8 - III)$$

III-4 - طرق ميكانيكا الكم:

III-4-1 - طريقة الحل الشامل (Ab-initio):

هي من الطرق الكمية الأكثر تطوراً تتم بحل معادلة شرودينغر لتحديد الدالة الموجية التقريبية للنظام المدروس، والحساب فيها يتطلب مدة زمنية طويلة تستعمل معامل "هاميلتوني hamiltonien" و تطمح بهذا المعامل في الوصول إلى حل دقيق [16] [17]. لتحسين و تدقيق طرق الحساب والوصول

إلى نتائج أكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة أو الشكل الفراغي الأنسب للجزيء تم تطوير عدد من النظريات و الطرق التي تقوم على طريقة هارترى-فوك ومن أهم هذه الطرق نذكر [18] [19]:

• طريقة رابطة التكافؤ المعممة (GVB):

هي طريقة مصغرة من MCSCF حيث تعتمد على زوج من المدارات لكل رابطة جزيئية .

• طريقة المجال المتسق الذاتي متعدد التشكل (MCSCF):

MCSCF : في هذه الطريقة تتم عملية تحسين المدارات للاستخدام مع دالة موجية متعددة، تكون أكثر دقة مقارنة بحسابات CI، كما تستخدم للتنبؤ بطاقة الترابط.

• طريقة تفاعل التشكل (CI):

من الممكن أن تنشأ دالة موجات CI وتبدأ بحسابات MCSCF بدلا من وظيفة الموجات الديكامترية تكون هذه الطريقة مكلفة للغاية من حيث الموارد الحسابية. بالإضافة إلى بعض الطرق الأخرى التي يعبر عنها بأساليب الحسابات المترابطة التي تسبب تحسين الطاقات الحسابية و الهندسة الجزيئية بالنسبة للجزيئات العضوية كنظرية الكتلة المتقاربة CCT (Coupled Cluster Theory).

III-4 -2- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT):

هي أحد أهم الطرق المستعملة التي نستطيع من خلالها أن نحدد خصائص نظام متعدد الجسيمات (المعاملات الفيزيائية و الضوئية للمادة، الطاقة الكلية للنظام، الكثافة الإلكترونية للمدارات...)، و هي من أكثر الطرق استخداما في العمليات الحسابية الكمومية بسبب إمكانية تطبيقها على أنظمة متنوعة و بتكلفة بسيطة و سرعة عالية. الهدف الرئيسي من نظرية الدالة الوظيفية للكثافة هو استبدال الدالة الموجية بالدالة الوظيفية للكثافة ذات ثلاثة متغيرات فقط وجعلها كقاعدة للحساب، فمبدأ نظرية الدالة

الوظيفية للكثافة DFT هو إعادة صياغة المسألة الكمومية و تحويلها من مسألة لنظام متعدد الجسيمات إلى مسألة أحادية الجسيمة. [20] [21]

يمكن التعبير عن الطاقة الالكترونية بمعادلة Kohn-Sham

$$E(\rho) = E_{KE}(\rho) + E_C(\rho) + E_H(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (9 - III)$$

حيث: E_{KE} : الطاقة الحركية الناتجة عن حركة الالكترونات.

E_C : مصطلح يشمل تفاعلات نواة-إلكترون، نواة-نواة.

E_H : تنافر إلكترون-إلكترون.

E_{XC} : مساهمات التبادل والارتباط للإلكترون.

III-5 - الطرق نصف التجريبية: semi-empirical

تعرف الطريقة النصف تجريبية على أنها طريقة يتم فيها تغيير الحسابات اللازمة لحسابات Hartree-Fock بمعلمات تم تعديلها وفقا للقيم التجريبية (حيث دائما يتم عن طريق المقارنة مع المراجع تحديد معلمات الهاملتوني). و تكون هذه الطرق جميعها دقيقة جدا بشكل عام. و هذه الطريقة تعتبر مزيج من الطرق المتعلقة بالميكانيك الجزيئية و كيمياء الكم التجريبية، و بفضل استخدام هذا الأسلوب يوفر حل وسط بين الدقة و السرعة [22]. تستغرق وقتا أقل للحساب و يتم فيها تقدير شروط الطاقة الأكثر صعوبة في الحساب من البيانات التجريبية [23].

و من الطرق النصف تجريبية نذكر:

• طريقة الاهمال المعدل للتداخل ثنائي الذرة (MNDO) :

في هذه الطريقة يأخذ في الاعتبار التناثر بين أزواج الإلكترونات و بين الإلكترونين فيما بينهما [24].

• طريقة اهمال زينر الوسيط للتداخل التفاضلي (ZINDO) :

تعتمد على طريقة Huckel للإلكترونات يتم استخدامها لنمذجة الأنظمة المعدنية الانتقالية اما في

حالة استخدامها لتحسين الهندسة الجزيئية فإنها لا تعطي نتائج إيجابية. [25]

• طريقة اهمال الوسيط للتداخل التفاضلي (INDO) :

تم اقتراح هذه الطريقة من قبل (Pople, Beveridge et Dobosh) سنة 1967 ، و يتم فيها

التمييز بين الحالات المنفردة و الحالات الثلاثية لنظام يحافظ على تكاملات التبادل. [7]

• طريقة شبه المبدئية (SAM1):

أحدث طريقة اقترحت من طرف ديوارد (Dewar) سنة 1933، و هي تشمل الارتباط الإلكتروني

[7]. تقوم هذه الطريقة بحساب تكاملات بين إلكترونين بواسطة مجموعة أساس 3G-STO القياسية

[26].

• طريقة اوستن 1 (AM1):

جاءت هذه الطريقة بهدف القضاء على المشاكل في طريقة MNDO وتصحيح أخطائها و من الممكن

تحديد بعض الخصائص التي لا يمكن انشاؤها تجريبيا [27]. هذه الطريقة سريعة جدا وشائعة لنمذجة

المركبات العضوية إذ أنها تعطي نتائج دقيقة أكثر.

• الطريقة البارامترية 3 (PM3):

هي طريقة تم اقتراحها عام 1989 من قبل ستيفارت، إذ أنها تشترك في العديد من النقاط مع طريق AM1. علاوة على ذلك، لا يزال هناك نقاش حول المزايا النسبية لتحديد المعايير لكل منها [28]. تكمن ميزة الحسابات النصف تجريبية في أنها أسرع من طرق ميكانيكا الكم الأخرى. يكمن عيبهم في حقيقة أنهم جميعهم يخضعون للعديد من التقديرات التقريبية. في الواقع، يمكن التنبؤ بخصائص قليلة بشكل موثوق لجزيئات الهياكل البعيدة جداً عن تلك التي تم استخدامها في تحديد معاملات الطرق. بشكل عام، يتم تنفيذ ذلك من أجل إعادة إنتاج خصائص مختلفة في الهندسة، طاقات التكوين أو طاقات التفاعل، عزم ثنائي القطب، إمكانيات التأين أو حتى خصائص معينة مثل أطيف الإلكترون أو التحولات الكيميائية بالرنين المغناطيسي النووي [27]. الحساب نصف التجريبي هو التقنية الأكثر استخداماً، لا سيما لدراسة الجزيئات ذات الحجم المتوسط [29].

III -6- الطرق التجريبية:

الطرق التجريبية هي طرق الميكانيكا الجزيئية المعتمدة على مفاهيم من الميكانيكا الكلاسيكية حيث يتم دمج الذرات والإلكترونات في مجموعة من نقاط المواد. تعمل هذه الأخيرة على بعضها البعض عبر جهد تجريبي، يعرف أيضاً باسم مجال القوة، والذي يعتمد فقط على الموقع النسبي للذرات في الفضاء. و بالتالي فإن تمثيل الجزيء داخل الكمبيوتر يتكون من مجموعة من الإحداثيات الذرية، و قائمة بالروابط الكيميائية ومجموعة من الوظائف و المعلمات التي تشكل جهد التفاعل. تتكون الإمكانات التجريبية التي تحدد الطاقة التوافقية للجزيء من نوعين من المصطلحات التي تمثل على التوالي التفاعلات بين الذرات المترابطة (زوايا التكافؤ، طول الرابطة، و الزاوية ثنائية السطوع) و الذرات غير المقيدة (الكهروستاتيكي، فان دير فالس) [30].

III -6-1- طرق ميكانيكا الجزيئية:

ظهرت هذه الطريقة لأول مرة في عام 1930 [31]. لكنها تطورت في الستينيات ومع تطور أجهزة الكمبيوتر و التقدم في الأداء جعل من الممكن تحديد طاقة الجزيء وفقاً للإحداثيات الذرية و البحث عن الحد الأدنى للطاقة [32]. تسمح الميكانيكا الجزيئية بحساب طاقة التفاعل للنظام بناءً على مواضع النوى وحدها، وبالتالي تجاهل حركة الإلكترونات حيث يتم استخدام تقريب Born–Oppenheimer، و مع ذلك لم يعد يتم وصف حركة النوى من قبل هاملتون الكم كما هو الحال في ميكانيكا الكم، و لكن من خلال أوصاف الميكانيكا الكلاسيكية [33]. و لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطي الطاقة للتفاعل مثل دالة المسافة، الزاوية أو الشحنة [34][35]. كما يعبر عن الطاقة الفراغية الكلية بمجموع طاقات التفاعل كما توضحه المعادلة التالية:

$$E_{steric\ energy} = E_{str} + E_{bend} + E_{tor} + E_{V\ dw} + E_{(qq)} \quad (10 - III)$$

حيث: E_{str} : طاقة استطالة الرابطة.

E_{tor} : طاقة الالتواء.



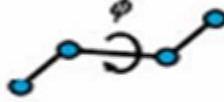
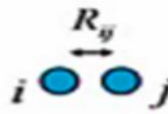
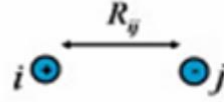
E_{bend} : طاقة الانحناء.

$E_{(qq)}$: الطاقة الكهربائية الساكنة.

$E_{V\ dw}$: طاقة فاندر والس.

و يتم حساب هذه الطاقات حسب عبارتها كما هي موضحة في الجدول التالي:

الجدول (III -1): عبارات طاقات التفاعل

$E_{str} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2$	
$E_{bend} = \sum_{bonds} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$	
$E_{tor} = \sum_{bonds} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$	
$E_{vdw} = \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6}$	
$E_{(qq)} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$	

III-6-2- أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية:

الميكانيكا الجزيئية تختلف طرقها باختلاف حقول القوة، و حقل القوة هو عبارة عن مجموعة من المعادلات و المعاملات التي تصف الذرات و العلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات)، و تم تطوير الكثير من هذه الطرق نذكر منها [35]:

• طريقة المساعدة في بناء النموذج مع صقل الطاقة (AMBER):

هدفها في الدرجة الاولى دراسة الجزيئات الحيوية مثل النيوكليوتيدات و البروتينات [34].

• طريقة الكيمياء في ميكانيكا الجزيئات الضخمة (CHARMM):

عادة ما تستخدم في الدراسات البيولوجية و الصيدلانية [34].

• طريقة الامكانات المثلى لمحاكات السائل (OPLS):

صُمم لإجراء عمليات حسابية على البروتينات و الأحماض الأمينية [36]. و هو الأفضل في استنساخ الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة [37].

• طريقة مجال القوة الجزيئية ميرك (MMFF):

في الأصل تستخدم لمحاكات ديناميكيات الجزيئية، كما شهدت استخداما كثيرا من أجل تحسين بنية المركبات [38].

• طريقة مجال القوة الشاملة (UFF):

و يتم استخدامها في معالجة المركبات غير العضوية، تستخدم أربع شروط للتكافؤ باستثناء الكهراء [39].

• طريقة مجال قوة الجزيئية (Dreiding):

له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات و السوائل بكميات كبيرة و تستخدم أيضا لنمذجة الجزيئات [40].

يكن الفرق بين هذه الطرق هو شكل الدالة المحددة للطاقة و المعاملات الأساسية المستخدمة حيث تم تهيئة هذه الطرق لتكون ملائمة للاستخدام في مجموعة من المركبات أكثر من غيرها [35].

III -7- تطبيقات الكيمياء الحسابية:

نقطة انطلاق العديد من دراسات النمذجة الجزيئية بمساعدة الكمبيوتر هي عموما رسم ثنائي الأبعاد للجزيئات المطلوبة. من الممكن أن تتراوح هذه الرسوم البيانية من رسومات دفتر الملاحظات إلى

جداول الاتصال المخزنة الكترونياً و التي يتم فيها تحديد أنواع الذرات في الجزيء و تهجينها و كيفية ارتباطها مع بعضها البعض. و لدراسة الخصائص الكيميائية يتم تحويل الهياكل ثنائية الأبعاد إلى تمثيلات ثلاثية الأبعاد. و مع ذلك، قد يكون هناك هياكل جزيئية أكثر دقة من قاعدة بيانات التصوير البلوري للأشعة السينية في كامبريدج (حوالي 50000 بنية). يتم هنا مراجعة التطبيقات المختلفة لتقنيات النمذجة الجزيئية بمساعدة الكمبيوتر [41].

و من أهم تطبيقات الكيمياء الحاسوبية نذكر منها:

III- 7- 1 - البنية الجزيئية: Molecular Structure

من خلال الكيمياء الحاسوبية نستطيع إيجاد البنية الجزيئية الفراغية عند نقاط الاتزان و يمكن ان نتوقع سرعة التفاعلات الحاصلة و ذلك عند معرفة الحالة الانتقالية و طاقة المواد الداخلة و الخارجة، يقوم الكمبيوتر بحساب طاقة الجزيء مع تحريكه قليلاً، و يستمر على هذا الحال حتى يجد الجزيء أقل طاقة عندها تكون الهندسة الأمثل لهذا الجزيء [42].

III- 7- 2 - الفعالية الكيميائية: Chemical Reactivity

يمكن للكيمياء الحاسوبية الكشف عن فعالية التفاعل وذلك من خلال معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء و يمكن إيجاد المواقع المحبة للنوى و المواقع المحبة للإلكترونات، و يمكن أيضاً حساب شحنات الذرات منفردة و حساب العزم ثنائي القطب أو متعدد الأقطاب، بالإضافة إلى الخصائص الحرارية مثل طاقة جيبس و الانتالبية [43] [35].

III- 7- 3 - المطيافيات:

دراسة التغيرات التي تطرأ على مختلف أطيف الأشعة الكهرومغناطيسية

(UV-VIS,IR,RAMAN,RMN($C^{13}H^1$)) من أهم تطبيقات الكيمياء الحاسوبية، من خلال دراسة نظرية سريعة للبنية الالكترونية، يمكن التعرف على هذه التغيرات في أطيف الجزيئات التي تم فحصها.

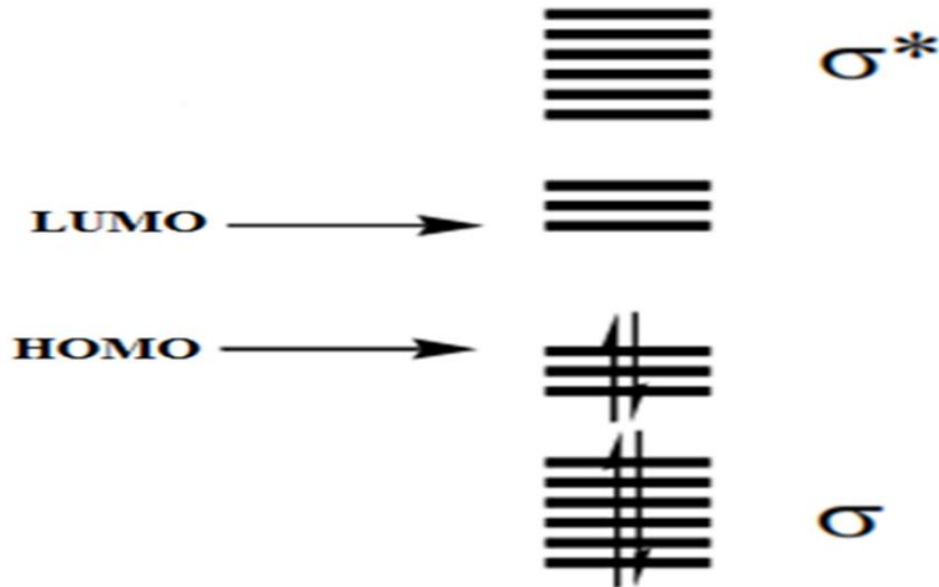
III- 7- 4 - المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO :

عبارة عن مصطلح يستخدم للإشارة إلى وضع المدارات الجزيئية من حيث شغلها بالإلكترونات حيث:

HOMO : هو أعلى مدار جزيئي مشغول بالإلكترونات.

LUMO: هو أدنى مدار جزيئي غير مشغول بالإلكترونات.

و الشكل الموالي يوضح المدارات الجزيئية الحدودية.



الشكل (III- 1): رسم المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO

قائمة المراجع الأجنبية

- [1] **K. Aicha**, structures–propriétés de quelques séries, Etude par la modélisation moléculaire des relations bioactives., 2015, Université Mohamed Khider – Biskra hétérocycliques
- [2] **N.M.Aljamli, K.A.A.Alnomani, M.A.Alhar**, Review On Computational Biology and Computational Chemistry Applications, V7(2),2021, p2–3
- [3]https://www.cs.mcgill.ca/~rwest/wikispeedia/wpcd/wp/c/Computational_chemistry.htm17.05.2022
- [5] **A.R. Leach**, Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow. 1996, 25–130.
- [6] **E. Schrodinger**, Ann. phys. Leipzig, 76, 361 (1926).
- [7] **D. HARKATI**, Etude de la structure et des propriétés physicochimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp.
- [8] **J. Hladik, M. Chrysos, P. E. Hladik, L.U. Ancarani**, Mécanique quantique, Masson,1997 1[**H. D. Höltje, G. Folkeis**, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New York, 1997.
- [10] **I. N. Levine**, Quantum Chemistry, 5th Edition. USA, New Jersey PrenticeHall, Inc 2000.
- [11] **Æ. Frisch, M. J. Frisch**, Gaussian 98 User’s Reference, 2nd Edition. U. S. A.: Gaussian, Inc 1999.
- [12] **RR, Nadendla**. Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking. Gen Artic. 2004;9(5):pp 51–60.

- [13] **E.schrodinger**, the physical review. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. Vol.28, No.6 .
- [14] **M. Born, J.R. Oppenheimer**. Ann. Physik, 84, 457 (1927).
- [15] **N.MELKEMI**, Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques. Thèse doctorat en sciences.université mohamed khider biskra.
- [16] **K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd**, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".Reviews in Computational Chemistry, p. 119,1990
- [17] **J.L.Rivail** 'Elément de chimie quantique à l'usage des chimistes'. Inter Editions. Paris. 1994.
- [18] **F. Jensen**, Introduction to computational chemistry. John wiley& sons. 2017.
- [19] **W. Koch and M. Holthausen**, A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed., Weinheim: Wiley VCH Verlag GmbH. 2001.
- [20] **R.G. Parr, and W. Yang**, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, in International Series of Monographs on Chemistry, Breslow, R., Goodenough, J.B., Halpern, J., and Rolinson, J., Eds., Oxford University Press, USA, New York (1989).
- [21] **D. Joubert**, Ed. Density Functionals: Theory and Applications, Springer-Verlag, Germany, Heidelberg, DE (1998).
- [22] **W.P.Anderson, T.Cundari, R.Dargo, M.C.Zerner**, Inorg.Chem. 29,1, 1990.
- [24] **M.J.S.Dewar, G.L.Glady, J.J.P.Stewart**, J. Am. Chem. Soc. 106, 6771 (1978).

- [25] **D.Avignant**, Résolution structurale sur monocristal, Université Blaise Pascal, France(1998).
- [27] **M.J.S.Dewar, E.G. Zebisch, E.F.Healey, J. J. P. Stewart**, J. Am. Chem. Soc.107, 3902 ,1985.
- [28] **A.R.Leach**, Empirical force field models: molecular mechanics, in Molecular modeling: principles and applications, Longman, A.W., Editor: Harlow, England. 1996.
- [29] **N. Allinger**, Adv. Phys. Org. Chem., 13, 1, 1976.
- [30] **Y. KARZAZI**, Structure électronique et champ de forces moléculaire descycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de lille. 1996.
- [31] **P.K.Weiner, P.A.Kollman**, Journal of Computational Chemistry. 2 (1981) 287.
- [32] **D.HARKATI**, Etude de la structure et des propriétés physicochimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp1,28–29,35,37;40–41–42–43.
- [33] **B. L.Fatima**, Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat. 09/01/2016.
- [34] URL – <http://www.lobos.nih.gov/Charmm>
- [35] **E.G.Lewars**, Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [36] **K, Namboori KIR .GD**. Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications. Springer–V. Springer–Verlag Berlin Heidelberg, ISBN : s.n., 2008. PP217–219.
- [37] HyperChem 5.0 user manuals, Hypercube, Inc., FL . 1996.

[38] **S. L. Mayo, B. D. Olafson** and W. A. Goddard III, J. Chem. Phys. 94, 8897. 1990.

[39] **T. A. Halgren, J. Computational Chem.** 17, 490 . 1990.

[40] [Http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index](http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index).

[41] **R. Nadendla**, Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking. Gen Artic. 2004;9(5):pp 51–60.

[42] **K. B. Wiberg, J. Am,Chem. Soc.** 87, 1070–1078 (1965).

[43] **D, Young**. Computational chemistry A Practical Guide for Applying Techniques to Real–World Problems. John Wiley. John Wiley & Sons, Inc. 2001. pp 19–199.

قائمة المراجع العربية

[4] ص. عويسي ، الدراسة البنوية و الفيزيوكيميائية للمركب N-فينيل بنزان كربوهيدرازونويل كلوريد، ماستر أكاديمي في الكيمياء، جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي، 2017.

[9] ب. سمير، هـ. أحلام، (تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية) مركز أبحاث الشرق الأوسط للجينات والتقنية البيولوجية. رأس نحاش، قضاء بترون، لبنان.

[23] ك. صبرينة، هـ. راضية، دراسة بواسطة النمذجة الجزيئية للبنية والخصائص الفيزيوكيميائية لبعض الجزيئات النيكليوزيدية المضادة للفيروسات، مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء التخصص: كيمياء عضوية، ص 3.

[26] أ. فابري، الانسان والفيروسات، هيئة أبو ظبي الطبعة الأولى 1433 هـ 2012 م ص 15-17-39.

الفصل الرابع:

النتائج والمناقشة

IV -1- مقدمة :

في الجزء النظري تطرقنا لمفهوم النمذجة الجزيئية و مراحل تطورها في التنبؤ بخصائص المركبات التي يصعب تحقيقها تجريبياً. في السنوات الأخيرة تطور استخدام أساليب النمذجة على غرار QSPR التي تحقق لنا نماذج رياضية باستعمال تقنيات احصائية من ضمنها الانحدار الخطي المتعدد MLR. في هذا الفصل التطبيقي قمنا بحساب نموذج رياضي مكننا من التنبؤ بأقصى امتصاص المتعلقة بهياكل أصباغ الأزو بنزين باستعمال طريقة QSPR بواسطة برمجيات مختلفة الوظائف . تم تقسيم مجموعة المركبات المستعملة مع قيمها التجريبية λ_{max} في الجدول (8-IV) إلى مجموعة التدريب و مجموعة الاختبار بتطبيق التحليل الاحصائي MLR باستعمال برمجية .Moby digs

IV -2- الأجهزة والبرامج المستعملة:

IV-2-1 - الأجهزة:

تم استخدام جهاز حاسوب من نوع DESKTOP-TUVG6V7، ذو الخصائص التالية:

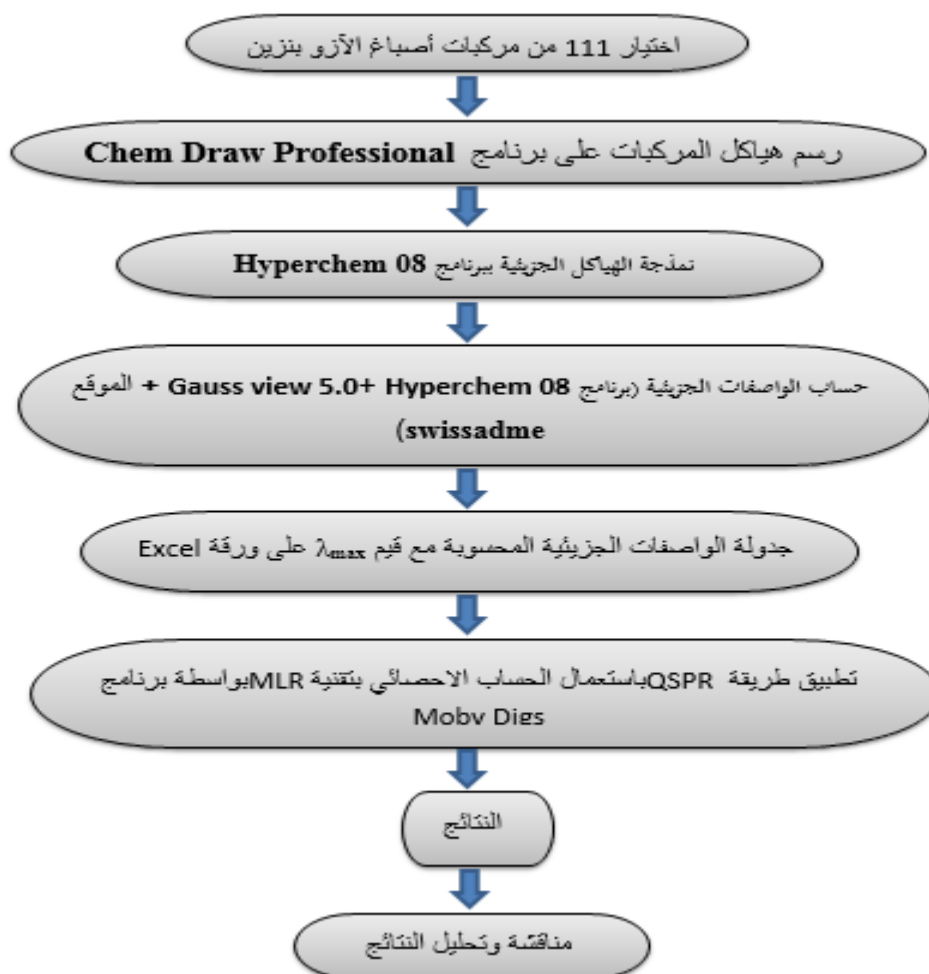
1- المعالج: Intel (R) core™ i7-3770 CPU@ 3.40GHz

2- سعة القرص الصلب: 100GB

3- الذاكرة (RAM): 4.00 GB بنظام تشغيل وينداوز Windows 10Pro N.

IV-2-2 - البرامج:

تم استعمال البرامج التي سبق و أن ذكرناها في الجزء النظري (الفصل 2) و كما هي موضحة في مخطط الخطوات التجريبية التالية:



الشكل (IV -1) : خطوات العمل التجريبية

3-IV- شرح طريقة العمل:

لإنجاز هذا العمل قمنا بعدة خطوات من أجل حساب النموذج الرياضي و هذا باستعمال برمجيات

مختلفة حسب الخطوات التالية:

• قمنا باختيار 111 مركب من أصباغ الأزو بنزين و القيم التجريبية لأقصى امتصاص λ_{max} من

المرجع [1].

- رسم البنية الجزيئية لجميع هذه المركبات على برنامج **Chem Draw**، ثم حفظ الملفات بصيغة **.MDL Molfile (*.mol)**.
- فتح الملفات (***.mol**) في برنامج **Hyperchem** للنمذجة الجزيئية بحساب طاقات الاستقرار.
- اختيار **Build** ثم النقر على **Add Hydrogenes** .
- تحديد الطريقة أو الحقل المتبع و ذلك بالذهاب إلى **setup** و النقر على **Molecular Mechanics** أو **Semi-empirical** حسب الطريقة المتبعة.
- اختيار **Compute** ثم تحديد **Geometry optimisation** من أجل إجراء عملية التحسين ، ثم يتم حفظ الملف بصيغة (***HIN.**) .
- حساب الواصفات الجزيئية :
- أ- بواسطة برنامج **Hyperchem**، بعد النمذجة نختار الامر **compute** ثم الذهاب إلى **QSPR properties**.
- ب- بواسطة برنامج **gauss view 5.0.8** ، و ذلك عن طريق رسم هياكل المركبات في البرنامج المذكور ، ثم نقوم باختيار نوعية العمل (**Opt+ freq**) و الطريقة **DFT** باستعمال مجموعات الاساس **6-311G** فيبدأ البرنامج بالحساب تلقائيا. كما أن هناك واصفات جزيئية قمنا بحسابها بناءً على نتائج **gauss view** بمساعدة المعادلات الرياضية الموجودة في المرجع [2].
- ج- واصفات جزيئية مأخوذة من الموقع **swissadme**.
- إنشاء جدول يجمع بين الخاصية المختارة λ_{max} و الواصفات الجزيئية التي تم حسابها و ذلك على ورقة برنامج **EXCEL**.

• تطبيق طريقة QSPR و هذا باستعمال الحساب الإحصائي بتقنية الانحدار الخطي المتعدد MLR

باستخدام البرمجية الإحصائية **Moby digs**.

• تم الحصول على معادلة النموذج الرياضي و التي تربط بين الخاصية المختارة λ_{max} و مجموعة

الواصفات الجزيئية و هذا بتطبيق MLR.

النتائج و المناقشة.

المرحلة الأولى: دراسة العلاقة بنية-خاصية (SPR)

IV-4- الوصفات الجزيئية المحسوبة و نتائجها:

- الوصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج **Hyperchem** و معانيها مدرجة في الجدول (IV-1).

الجدول (IV-1): واصفات برنامج Hyperchem و معانيها

المعنى	الواصفات
حرارة التشكل	Heat of formation
الطاقة الكلية	E_{total}
شبكة مساحة السطح	SAG
الكتلة المولية	MW
الاستقطابية	Polarizability
معامل الانكسار	Refractivity
معامل التوزيع	Log P
طاقة الاماهة	Hydration Energy
الحجم	Volume

- الوصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج **gauss view** و معانيها مدرجة في الجدول (2-IV) .

الجدول (2- IV): واصفات برنامج **gauss view** و معانيها

المعنى	الوصفات
أعلى مدار جزيئي مشغول	HOMO
أدنى مدار جزيئي غير مشغول	LOMO
ثنائي القطب	Dipole momente

- الوصفات الجزيئية المحسوبة بناءً على نتائج **gauss view** و بمساعدة المعادلات الرياضية الموجودة في المرجع [2] و معانيها مسجلة في الجدول (3- IV)

الجدول (3- IV): الوصفات المحسوبة بمساعدة المعادلات الرياضية

المعنى	الوصفات
الفرق في الطاقة	ΔE
الليونة	δ
الطبيعة الا لكتروفيلية	Ω
القساوة	η
امكانات التأين	IP
تقارب الالكترين	EA
الكهرو سلبية	X
عدد الالكترينات المنتقلة	ΔN

- الوصفات الجزيئية المأخوذة من الموقع **swissadme** مدونة في الجدول (4- IV)

الجدول (IV-4): الواصفات المأخوذة من الموقع swissadme

الواصفات	المعنى
Nrotb	عدد الروابط الدوارة
NHA	روابط الهيدروجين المكتسبة
NHD	روابط الهيدروجين الممنوحة
TPSA	مساحة السطح القطبية الجزيئية

❖ يعتمد اختيار الواصفات على طبيعة المركبات المدروسة و الخاصية المستهدفة . حيث تم اختيار

نوعين من الواصفات هما واصفات تم حسابها ببرنامج gauss view و واصفات محسوبة

ببرنامج Hyperchem و الموقع (swissadme) بالإضافة إلى واصفات تم حسابها بواسطة

معادلات رياضية انطلاقا من نتائج gauss view و هذا من أجل بناء نموذج رياضي متعلق

بالخاصية (λ_{max}) باستعمال تقنية الانحدار الخطي المتعدد MLR بواسطة البرمجية المستعملة

في هذا العمل و هي Moby digs .

في ما يلي جدول يوضح نتائج الواصفات المحسوبة ببرنامج Hyperchem و الموقع

(swissadme)

الجدول (IV-5): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج Hyperchem و الموقع swissadme

molecule	SAG	MW (amu)	Polarisability	Refractivity	H. For (Kcal/mol)	Logp	H.E(Kcal/mol)	Ettotal (Kcal/mol)	Volume	Nrotb	NHA	NHD	TPSA
A1	395.98	182.22	22.15	50.95	90.39	3.2	-5.31	-43772.44	617.67	2	2	0	24.72
A2	518.61	253.35	30.84	74.87	76.92	4.15	-2.87	-61659.72	849.04	5	2	0	27.96
A3	496.72	239.32	29.01	70.13	81.34	3.18	-3.24	-58212.17	799.12	4	2	0	27.96
A4	471.19	225.29	27.17	65.38	90.86	3.47	-3.66	-54759.53	753.03	3	2	0	27.96
A5	541.59	285.35	32.12	77.96	20.06	2.58	-16.11	-75180.72	888.82	7	4	2	68.42
A6	574.53	296.37	34.25	79.37	60.53	2.45	-14.84	-75245.46	945.81	7	4	1	71.98
A7	570.4	322.24	34.7	84.06	70.11	4.88	-3.55	-75554.78	940.22	7	2	0	27.96
A8	559.81	280.37	33.61	77.82	120.44	3.24	-8.57	-68453.48	915.69	6	3	0	51.75
A9	606.19	307.4	36.38	80.77	125.79	2.33	-13.9	-75285.4	998.79	7	4	0	75.54
A10	480.42	225.29	27.17	65.89	81.6	3.12	-6.62	-54768.79	763.07	4	2	1	36.75
A11	447.58	211.27	25.34	61.14	87.57	2.78	-7.62	-51319.69	707.12	3	2	1	36.75
A12	524.01	252.32	29.94	68.84	105.75	2.21	-12.38	-61581.92	837.51	5	3	1	60.54
A13	415.98	197.24	23.5	55.65	91.62	2.42	-9.35	-47872.53	653.92	2	2	1	50.74
A14	479.57	239.28	27.26	61.33	47.17	5.33	-7	-60828.13	764.87	4	3	1	53.82
A15	441.33	212.25	24.63	57.41	51.98	2.95	-6.92	-53986.04	695.12	3	3	0	33.95
A16	408.7	198.22	22.79	52.64	44.9	2.92	-12.15	-50550	639.25	2	3	1	44.95
A17	422.19	196.25	23.99	55.99	80.87	3.67	-4.07	-47225.08	670.34	2	2	0	24.72
A18	543.7	268.36	32.2	79.81	91.61	3.73	-2.02	-65746.34	887.81	4	2	0	31.2
A19	544.01	282.35	32.28	75.76	41.62	5.59	-5.93	-71821.24	889.91	5	3	1	57.06
A20	481.8	241.29	27.81	67.07	45.43	3.18	-18.51	-61537.03	773.76	3	3	1	48.19
A21	514.62	255.32	29.65	71.84	52.56	3.22	-5.28	-64973.03	829.78	4	3	0	37.19
A22	495.98	239.32	29.01	70.42	81.38	3.94	-2.42	-58212.13	805.14	3	2	0	27.96
A23	476.34	243.28	27.08	65.59	47.18	3.61	-3.35	-64558.1	762.11	3	3	0	27.96

A24	504.09	304.19	29.8	73	98.56	4.26	-3.27	-62554.91	813.73	3	2	0	27.96
A25	515.73	293.29	28.74	71.35	-67.43	4.35	-3	-87625.62	831.75	4	5	0	27.96
A26	506.4	252.32	29.94	69.05	111.91	2.87	-7.6	-61575.76	823.74	3	3	0	51.75
A27	526.84	267.33	30.93	74.79	49.79	4.95	-2.52	-67711.76	857.54	4	3	0	45.03
A28	554.19	281.36	32.77	79.53	40.37	5.29	-2.1	-71164.3	902.52	5	3	0	45.03
A29	568.01	295.38	34.6	84.28	53.84	5.64	-1.75	-74593.96	942.97	6	3	0	45.03
A30	548.1	280.37	33.61	78.55	115.98	3.56	-6.83	-68457.93	909.61	5	3	0	51.75
A31	590.97	336.26	36.54	89.1	80.23	5.34	-2.3	-78987.77	982.19	8	0	2	27.3
A32	588.02	356.68	36.63	88.87	83.05	5.39	-3.17	-82485.95	972.92	7	2	0	27.96
A33	601.96	401.13	37.33	91.69	78.31	5.67	-3.16	-83349.65	1001.37	7	2	0	27.96
A34	621.5	364.27	38.46	93.47	48.78	6.36	-2.4	-88487.26	1033.25	8	3	0	45.03
A35	586.9	314.82	35.54	82.63	94.62	3.76	-8.04	-75423.41	966.12	6	3	0	51.75
A36	608.03	248.37	35.18	83.8	-57.01	4.12	-7.7	-101338.72	1002.07	7	6	0	51.75
A37	597.32	307.4	36.38	81.49	122.95	2.64	-12.33	-75288.24	994.23	6	4	0	75.54
A38	452.84	228.25	25.26	59.11	6.51	2.67	-13.76	-60763.59	716.06	3	4	1	54.18
A39	434.1	212.25	24.63	57.68	35.39	3.39	-10.91	-54002.63	691.61	2	3	1	44.95
A40	485.83	255.28	27.9	63.02	-0.64	5.05	-14.42	-67608.03	778.67	4	4	2	74.05
A41	428.3	213.24	24.14	57.34	46.2	2.14	-16.2	-54650.01	675.3	2	3	2	70.97
A42	433.23	232.67	24.72	57.45	38.24	3.44	-11.78	-57500.79	681.75	2	3	1	44.95
A43	484.55	242.28	27.1	63.88	13.59	2.7	-8.53	-64199.63	771.07	4	4	0	43.18
A44	494.63	259.74	29.1	70.18	84.1	3.99	-3.29	-61710.41	795.57	3	2	0	27.96
A45	462.91	239.28	27.26	61.33	48.23	5.33	-6.43	-60827.07	748.48	4	3	1	53.82
A46	424.85	196.25	23.99	55.99	81.05	3.67	-4.01	-47224.9	669.96	2	2	0	24.72
A47	514.46	255.32	29.65	71.84	53.01	3.22	-5.19	-64972.58	829.52	4	3	0	37.19
A48	493.11	255.32	29.65	71.84	64.51	3.22	-4.43	-64961.07	813.84	4	3	0	37.19
A49	498.07	239.32	29.01	70.42	81.52	3.94	-2.39	-58211.99	804.21	3	2	0	27.96
A50	485.35	239.32	29.01	70.42	79.12	3.94	-2.31	-58214.39	795.01	3	2	0	27.96
A51	474.28	243.28	27.08	65.59	47.48	3.61	-3.32	-64557.8	760.98	3	3	0	27.96

A52	471.35	243.28	27.08	65.59	48.38	3.61	-3.16	-64556.9	761.28	3	3	0	27.96
A53	491.05	259.74	29.1	70.18	84.28	3.99	-3.26	-61710.24	495.11	3	2	0	27.96
A54	484.03	259.74	29.1	70.18	85.03	3.99	-3.02	-61709.5	789.37	3	2	0	27.96
A55	501.99	304.19	29.8	73	98.57	4.26	-3.24	-62554.9	813.54	3	2	0	27.96
A56	490.84	304.19	29.8	73	99.75	4.26	-2.95	-62553.73	804.89	3	2	0	27.96
A57	521.72	293.29	28.74	71.35	-69.88	4.35	-2.99	-87628.1	836.17	4	5	0	27.96
A58	510.58	293.29	28.74	71.35	-67.63	4.35	-2.36	-87625.82	827.6	4	5	0	27.96
A59	502.3	252.32	29.94	69.05	111.86	2.87	-7.56	-61575.82	822.55	3	3	0	51.75
A60	498.19	252.32	29.94	69.05	113.9	2.87	-6.87	-61573.8	814.94	3	3	0	51.75
A61	522.74	267.33	30.93	74.79	49.92	4.95	-2.49	-67711.64	855.57	4	3	0	45.03
A62	531.73	327.74	30.66	76.16	-73.55	4.87	-2.05	-94575.9	871.2	4	5	0	27.96
A63	551.64	361.29	30.3	77.32	-223.84	5.23	-1.73	-120489.82	905.64	5	8	0	27.96
A64	536.56	307.32	30.57	76.1	-75.62	4.69	-2.29	-91076.93	880.5	5	5	0	27.96
A65	559.37	280.37	33.61	78.55	97.25	3.56	-6.78	-68476.67	918.58	5	3	0	51.75
A66	541.87	280.37	33.61	78.55	98.48	3.56	-6.22	-68475.44	904.28	5	3	0	51.75
A67	583.18	307.4	36.38	82.22	121.24	2.96	-8.91	-75290	977.29	5	4	0	75.54
A68	585.45	307.4	36.38	82.22	121.49	2.96	-9.9	-75289.7	984.01	5	4	0	75.54
A69	579.85	307.4	36.38	82.22	124.84	2.96	-8.33	-75286.4	977.26	5	4	0	75.54
A70	593.17	307.4	36.38	82.22	122.1	2.96	-9.74	-75289.1	986.15	5	4	0	75.54
A71	613.88	305.42	37.8	91.21	108.24	5.93	-3.63	-73986.6	1018.16	5	4	0	75.54
A72	579.61	307.4	36.38	82.22	125.74	2.96	-8.08	-75285.5	985.1	5	4	0	75.54
A73	622.23	334.42	39.15	85.89	145.91	2.37	-11.43	-82102.6	1052.23	5	5	0	99.33
A74	605.97	352.26	37.17	90.53	37.57	4.62	-4.44	-85762.5	1008.67	8	3	0	37.19
A75	608.02	336.26	36.54	89.1	61.29	5.34	-2.32	-79006.7	999.98	7	2	0	27.96
A76	597.07	336.26	36.54	89.1	63.75	5.34	-2.22	-79004.3	991.51	7	2	0	27.96
A77	597.07	336.26	36.54	89.1	63.75	5.34	-2.22	-79004.3	991.51	7	2	0	27.96
A78	582.02	314.82	35.54	82.63	95.72	3.76	-7.86	-75422.3	965.01	6	3	0	51.75
A79	594.49	348.37	35.18	83.8	-52.42	4.12	-6.37	-101334.1	995.08	7	6	0	51.75

A80	587.1	307.4	36.38	81.49	123.16	2.64	-11.47	-75288	975.34	6	4	0	75.54
A81	592.84	349.26	37.47	87.43	90.44	4.28	-7.21	-82371.7	993.75	6	3	0	51.75
A82	449.22	228.25	25.26	59.11	7.07	2.67	-13.68	-60763	715.35	3	4	1	54.18
A83	433.32	228.25	25.26	59.11	11.05	2.67	-13.04	-60759.1	699.95	3	4	1	54.18
A84	432.19	212.25	24.63	57.68	35.56	3.39	-10.89	-54002.5	690.28	2	3	1	44.95
A85	422.33	212.25	24.63	57.68	37.64	3.39	-10.77	-54000.4	682.69	2	3	1	44.95
A86	429.57	232.67	24.72	57.45	38.44	3.44	-11.75	-57500.6	680.68	2	3	1	44.95
A87	421.9	232.67	24.72	57.45	39.16	3.44	-11.51	-57499.9	675.65	2	3	1	44.95
A88	445.12	267.11	26.65	62.25	32.72	3.96	-11.17	-64450.4	718.17	2	3	1	44.95
A89	447.57	267.11	26.65	62.25	32.8	3.96	-11.11	-64450.4	719.5	2	3	1	44.95
A90	454.6	311.57	27.34	65.07	47.3	4.23	-11.14	-65294.8	737.1	2	3	1	44.95
A91	456.38	311.57	27.34	65.07	47.16	4.23	-11.09	-65295	738.13	2	3	1	44.95
A92	462.74	259.69	27.49	61.12	60.37	2.84	-15.47	-64315.9	747.67	2	4	1	68.74
A93	462.4	259.69	27.49	61.12	60.47	2.84	-15.09	-64315.8	747.32	2	4	1	68.74
A94	425.07	212.25	24.63	57.68	37.32	3.39	-10.63	-54000.7	683.58	2	3	1	44.95
A95	428.41	212.25	24.63	57.68	36.27	3.39	-10.55	-54001.8	685.79	2	3	1	44.95
A96	446.59	228.25	25.26	59.11	9.25	2.67	-12.18	-60760.9	714.06	3	4	1	54.18
A97	410.54	214.22	23.43	54.34	-1.09	2.64	-17.73	-57328.1	654.14	2	4	2	65.18
A98	456.77	244.25	25.9	60.8	-36.34	2.38	-18.18	-67538.5	734.48	3	5	2	74.41
A99	439.01	228.25	25.26	59.38	-10.61	3.1	-16.49	-60780.7	705.84	2	4	2	65.18
A100	437.94	248.67	25.36	59.14	-4.76	3.15	-16.16	-64275.9	700.79	2	4	2	65.18
A101	447.21	293.12	26.05	61.96	9.71	3.43	-16.14	-65120.4	719.7	2	4	2	65.18
A102	449.74	228.25	25.26	59.11	8.81	2.67	-11.34	-60761.3	715.99	3	4	1	54.18
A103	480.13	242.28	27.1	63.88	16.15	2.7	-7.02	-64197.1	770.34	4	4	0	43.18
A104	547.08	302.33	32.04	76.8	-55.15	2.19	-9.91	-84618.8	905.41	6	6	0	61.64
A105	566.8	302.33	32.04	76.8	-54.63	2.19	-9.15	-84618.3	927.59	6	6	0	61.64
A106	491.82	239.32	29.01	70.42	80.41	3.94	-2.42	-58213.1	804.43	3	2	0	27.96
A107	504.19	254.33	30.36	75.12	76.24	3.15	-6.65	-62318.6	831.36	3	2	1	53.98

A108	541.34	281.36	32.77	79.83	37.86	5.42	-1.29	-71166.8	899.54	4	3	0	45.03
A109	546.4	281.36	32.77	79.83	37.92	5.42	-1.26	-71166.8	899.5	4	3	0	45.03
A110	591.97	313.4	35.79	87.42	-12.16	3.46	-11.6	-82099.2	992.35	7	4	2	68.42
A111	648.28	355.44	39.55	96.83	-57.99	4.94	-10.92	-95056.2	1094.5	8	5	2	85.49

- في هذه المرحلة قمنا بدراسة 13 خاصية فيزيوكيميائية (9 خاصيات من Hyperchem و 4 قواعد بياناتية تحصلنا عليها من الموقع swissadme) ل 111 مركب من أصباغ الأزو بنزين.
- نلاحظ من خلال الجدول (5-IV) أن القيمة العظمى للقبطية كانت للمركب A 111 حيث أخذت القيمة A^3 39.55 و أدنى قيمة كانت للمركب A1 و تساوي A^3 22.15 .
- تزداد قابلية الاستقطاب و الانكسار المولي نسبيا مع الحجم و الوزن الجزيئي لأصباغ الأزو بنزين.
- تتص هذه الصيغة على أن الانكسار المولي و القبطية تزدادان مع الحجم و الوزن الجزيئي على سبيل المثال : المركب A10 قيمة القبطية له A^3 27.17 حيث أن وزنه الجزيئي 225.29 uma مقارنة بالمركب 24 له قيمة قبطية A^3 29.8 و وزنه الجزيئي 304.19 uma .
- بالنسبة لمعامل التجزئة عندما يكون منخفضا بشكل معتبر ($\log P < 3$) و هذا ما نجده في المركبات A37، A41، A104 ، A105 فإنه يساعد في قابلية الذوبان و لكن يصاحبه ضعف في الامتصاصية و النفاذية في أغشية الخلايا و العكس صحيح بالنسبة للقيم المرتفعة ل $\log P$ و هذا ما نجده في المركب A34 .

جدول (IV-6): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج Gaussian 09W

molecule	HOMO (ev)	LUMO (ev)	ΔE (ev)	δ (ev-1)	ω (ev)	η (ev)	IP (ev)	EA (ev)	χ (ev)	ΔN (ev)	μ (Debye)
A1	-0.23353	-0.08937	0.144	13.888	0.18	0.072	0.23353	0.08937	0.161	47.493	0.0004
A2	-0.18985	-0.06963	0.119	16.949	0.141	0.059	0.18985	0.06963	0.129	58.228	5.1561
A3	-0.19451	-0.07206	0.122	16.393	0.145	0.061	0.19451	0.07206	0.133	56.286	4.3575
A4	-0.19534	-0.0723	0.123	16.393	0.147	0.061	0.19534	0.0723	0.134	56.278	4.3172
A5	-0.19788	-0.07403	0.124	16.129	0.149	0.062	0.19788	0.07403	0.136	55.354	5.7993
A6	-0.20615	-0.08013	0.126	15.873	0.162	0.063	0.20615	0.08013	0.143	54.421	5.3445
A7	-0.21196	-0.08234	0.129	15.625	0.169	0.064	0.21196	0.08234	0.147	53.539	2.3301
A8	-0.20745	-0.08113	0.126	15.873	0.164	0.063	0.20745	0.08113	0.144	54.412	4.0398
A9	-0.21803	-0.08809	0.129	15.625	0.183	0.064	0.21803	0.08809	0.153	53.492	6.0341
A10	-0.19892	-0.07337	0.125	16.129	0.149	0.062	0.19892	0.07337	0.136	55.354	4.0569
A11	-0.1992	-0.07356	0.125	16.129	0.149	0.062	0.1992	0.07356	0.136	55.354	3.9462
A12	-0.21243	-0.08246	0.129	15.625	0.168	0.064	0.21243	0.08246	0.147	54.32	3.0077
A13	-0.20583	-0.07581	0.13	15.38	0.15	0.065	0.20583	0.07581	0.14	52.769	3.2623
A14	-0.22742	-0.09312	0.134	14.925	0.191	0.067	0.22742	0.09312	0.16	51.044	2.7565
A15	-0.21869	-0.08212	0.136	14.705	0.165	0.068	0.21869	0.08212	0.15	50.367	1.963
A16	-0.21017	-0.07525	0.134	14.925	0.15	0.067	0.21017	0.07525	0.142	51.179	4.1585
A17	-0.21353	-0.07698	0.136	14.705	0.154	0.068	0.21353	0.07698	0.145	50.404	3.5606
A18	-0.17625	-0.05867	0.117	17.241	0.118	0.058	0.17625	0.05867	0.117	58.318	0.4362
A19	-0.19647	-0.078	0.118	16.949	0.159	0.059	0.19647	0.078	0.137	58.161	7.6835
A20	-0.18953	-0.06736	0.122	16.393	0.134	0.061	0.18953	0.06736	0.128	56.327	3.666
A21	-0.18822	-0.0664	0.121	16.666	0.134	0.06	0.18822	0.0664	0.127	57.275	3.0393
A22	-0.19266	-0.06959	0.123	16.393	0.14	0.061	0.19266	0.06959	0.131	56.303	3.5829
A23	-0.197	-0.07482	0.122	16.393	0.151	0.061	0.197	0.07482	0.136	56.262	5.8927
A24	-0.19956	-0.07983	0.119	16.949	0.163	0.059	0.19956	0.07983	0.139	58.144	6.6883

A25	-0.20481	-0.08634	0.118	16.949	0.178	0.059	0.20481	0.08634	0.145	58.093	8.4167
A26	-0.20799	-0.09417	0.113	17.857	0.203	0.056	0.20799	0.09417	0.151	61.151	10.6645
A27	-0.20273	-0.08891	0.113	17.857	0.187	0.056	0.20273	0.08891	0.145	61.205	8.0118
A28	-0.20182	-0.08848	0.113	17.857	0.187	0.056	0.20182	0.08848	0.145	61.205	8.0855
A29	-0.20137	-0.08822	0.113	17.857	0.185	0.056	0.20137	0.08822	0.144	61.214	7.791
A30	-0.20622	-0.09337	0.112	17.857	0.198	0.056	0.20622	0.09337	0.149	61.169	11.0887
A31	-0.20482	-0.07759	0.127	15.873	0.157	0.063	0.20482	0.07759	0.141	54.436	1.0618
A32	-0.21182	-0.08737	0.124	16.129	0.179	0.062	0.21182	0.08737	0.149	55.25	4.2252
A33	-0.21161	-0.08751	0.124	16.129	0.179	0.062	0.21161	0.08751	0.149	55.25	4.1034
A34	-0.2186	-0.09883	0.119	16.949	0.211	0.059	0.2186	0.09883	0.158	57.983	3.83
A35	-0.20546	-0.08533	0.12	16.666	0.175	0.06	0.20546	0.08533	0.145	57.125	4.6301
A36	-0.21672	-0.09468	0.122	16.393	0.197	0.061	0.21672	0.09468	0.155	56.106	6.2611
A37	-0.21353	-0.09933	0.114	17.543	0.213	0.057	0.21353	0.09933	0.156	60.035	8.0374
A38	-0.20876	-0.0753	0.133	15.151	0.152	0.066	0.20876	0.0753	0.142	51.954	0.6798
A39	-0.2173	-0.08033	0.137	14.705	0.161	0.068	0.2173	0.08033	0.148	50.382	1.2506
A40	-0.21781	-0.08784	0.129	15.625	0.18	0.064	0.21781	0.08784	0.152	53.5	4.0782
A41	-0.19805	-0.07005	0.128	15.625	0.14	0.064	0.19805	0.07005	0.134	53.64	2.6768
A42	-0.22566	-0.09091	0.134	14.925	0.186	0.067	0.22566	0.09091	0.158	51.059	3.3312
A43	-0.20669	-0.07535	0.131	15.384	0.153	0.065	0.20669	0.07535	0.141	52.761	0.00075
A44	-0.19964	-0.07965	0.119	16.949	0.163	0.059	0.19964	0.07965	0.139	58.144	6.7799
A45	-0.22738	-0.09607	0.131	15.384	0.199	0.065	0.22738	0.09607	0.161	52.607	2.6808
A46	-0.2318	-0.0874	0.144	13.888	0.175	0.072	0.2318	0.0874	0.159	47.507	0.4612
A47	-0.19425	-0.07079	0.123	16.393	0.142	0.061	0.19425	0.07079	0.132	56.295	2.8854
A48	-0.18873	-0.06846	0.12	16.666	0.136	0.06	0.18873	0.06846	0.128	57.266	3.1301
A49	-0.1943	-0.07112	0.123	16.393	0.142	0.061	0.1943	0.07112	0.132	56.295	3.9313
A50	-0.19452	-0.07307	0.121	16.666	0.147	0.06	0.19452	0.07307	0.133	57.225	4.504
A51	-0.19973	-0.07879	0.121	16.537	0.16	0.06	0.19973	0.07879	0.139	56.728	5.746313
A52	-0.19592	-0.07326	0.123	16.305	0.148	0.061	0.19592	0.07326	0.135	55.971	4.011359

A53	-0.12924	-0.10114	0.028	71.174	0.472	0.014	0.12924	0.10114	0.115	245.011	4.5882
A54	-0.19924	-0.07319	0.126	15.867	0.147	0.063	0.19924	0.07319	0.136	54.452	4.5742
A55	-0.20197	-0.08385	0.118	16.932	0.173	0.059	0.20197	0.08385	0.143	58.051	6.5128
A56	-0.19911	-0.08026	0.119	16.828	0.164	0.059	0.19911	0.08026	0.14	57.722	4.8802
A57	-0.20318	-0.08309	0.12	16.654	0.171	0.06	0.20318	0.08309	0.143	57.098	7.0693
A58	-0.20078	-0.07403	0.127	15.779	0.149	0.063	0.20078	0.07403	0.137	54.143	7.9534
A59	-0.20649	-0.08749	0.119	16.807	0.182	0.06	0.20649	0.08749	0.147	57.588	8.7182
A60	-0.20343	-0.0891	0.114	17.493	0.187	0.057	0.20343	0.0891	0.146	59.947	5.738843
A61	-0.20161	-0.08034	0.121	16.492	0.164	0.061	0.20161	0.08034	0.141	56.56	7.896724
A62	-0.20566	-0.09046	0.115	17.361	0.19	0.058	0.20566	0.09046	0.148	59.479	7.322061
A63	-0.20906	-0.9436	0.115	17.437	0.201	0.057	0.20906	0.9436	0.152	59.706	6,885,152
A64	-0.20208	-0.08273	0.119	16.757	0.17	0.06	0.20208	0.08273	0.142	57.458	7.146557
A65	-0.20281	-0.07841	0.124	16.077	0.158	0.062	0.20281	0.07841	0.141	55.14	6.4384
A66	-0.20228	-0.08865	0.114	17.601	0.186	0.057	0.20228	0.08865	0.145	60.323	5.781916
A67	-0.216	-0.10732	0.109	18.403	0.24	0.054	0.216	0.10732	0.162	62.922	14.096941
A68	-0.21417	-0.10863	0.106	18.95	0.247	0.053	0.21417	0.10863	0.161	64.796	11.432168
A69	-0.21174	-0.10049	0.111	17.978	0.219	0.056	0.21174	0.10049	0.156	61.518	10.405029
A70	-0.21278	-0.10616	0.107	18.758	0.239	0.053	0.21278	0.10616	0.159	64.158	8.369632
A71	-0.21536	-0.10261	0.113	17.738	0.224	0.056	0.21536	0.10261	0.159	60.674	11.618009
A72	-0.21092	-0.10336	0.108	18.594	0.23	0.054	0.21092	0.10336	0.157	63.619	4.738791
A73	-0.22269	-0.12231	0.1	19.924	0.296	0.05	0.22269	0.12231	0.172	68.017	11.170304
A74	-0.21172	-0.08609	0.126	15.92	0.176	0.063	0.21172	0.08609	0.149	54.534	1.465302
A75	-0.21147	-0.08291	0.129	15.557	0.169	0.064	0.21147	0.08291	0.147	53.304	0.423353
A76	-0.21145	-0.08474	0.127	15.784	0.173	0.063	0.21145	0.08474	0.148	54.075	0.58532
A77	-0.21881	-0.09267	0.126	15.855	0.192	0.063	0.21881	0.09267	0.156	54.259	2.576745
A78	-0.21074	-0.08867	0.122	16.384	0.184	0.061	0.21074	0.08867	0.15	56.118	5.564601
A79	-0.21355	-0.09223	0.121	16.485	0.193	0.061	0.21355	0.09223	0.153	56.438	6.487938
A80	-0.2131	-0.08322	0.13	15.399	0.169	0.065	0.2131	0.08322	0.148	52.755	3.3119

A81	-0.21074	-0.08867	0.122	16.384	0.184	0.061	0.21074	0.08867	0.15	56.118	5.564601
A82	-0.21896	-0.08017	0.139	14.41	0.161	0.069	0.21896	0.08017	0.15	49.358	1.575972
A83	-0.21909	-0.08476	0.134	14.889	0.172	0.067	0.21909	0.08476	0.152	50.979	2.526615
A84	-0.22004	-0.08112	0.139	14.397	0.163	0.069	0.22004	0.08112	0.151	49.305	1.247826
A85	-0.21943	-0.08396	0.135	14.763	0.17	0.068	0.21943	0.08396	0.152	50.552	1.894465
A86	-0.22902	-0.09166	0.137	14.56	0.187	0.069	0.22902	0.09166	0.16	49.794	4.054143
A87	-0.22579	-0.09104	0.135	14.842	0.186	0.067	0.22579	0.09104	0.158	50.772	3.123206
A88	-0.2293	-0.09772	0.132	15.2	0.203	0.066	0.2293	0.09772	0.164	51.957	4.147995
A89	-0.23203	-0.0994	0.133	15.08	0.207	0.066	0.23203	0.0994	0.166	51.529	2.726773
A90	-0.22876	-0.09775	0.131	15.266	0.203	0.066	0.22876	0.09775	0.163	52.185	4.046045
A91	-0.2317	-0.09912	0.133	15.085	0.206	0.066	0.2317	0.09912	0.165	51.551	2.738735
A92	-0.23899	-0.11254	0.126	15.817	0.244	0.063	0.23899	0.11254	0.176	53.968	7.155734
A93	-0.23853	-0.1062	0.132	15.114	0.225	0.066	0.23853	0.1062	0.172	51.596	4.177414
A94	-0.21811	-0.0834	0.135	14.847	0.169	0.067	0.21811	0.0834	0.151	50.844	1.902522
A95	-0.21882	-0.08173	0.137	14.588	0.165	0.069	0.21882	0.08173	0.15	49.965	1.962341
A96	-0.21131	-0.07744	0.134	14.94	0.167	0.067	0.21131	0.07744	0.15	51.167	3.670759
A97	-0.21463	-0.07868	0.136	14.711	0.158	0.068	0.21463	0.07868	0.147	50.411	3.413007
A98	-0.20234	-0.07135	0.131	15.268	0.143	0.065	0.20234	0.07135	0.137	52.394	1.350056
A99	-0.2103	-0.0757	0.135	14.859	0.152	0.067	0.2103	0.0757	0.143	50.944	2.979299
A100	-0.21945	-0.08661	0.133	15.056	0.176	0.066	0.21945	0.08661	0.153	51.543	4.573589
A101	-0.2183	-0.08608	0.132	15.126	0.175	0.066	0.2183	0.08608	0.152	51.791	5.21
A102	-0.21153	-0.07678	0.135	14.842	0.154	0.067	0.21153	0.07678	0.144	50.878	3.9318
A103	-0.20809	-0.0756	0.132	15.095	0.152	0.066	0.20809	0.0756	0.142	51.764	4.0997
A104	-0.20054	-0.07516	0.125	15.952	0.152	0.063	0.20054	0.07516	0.138	54.731	3.284125
A105	-0.21252	-0.07935	0.133	15.018	0.16	0.067	0.21252	0.07935	0.146	51.469	2.288808
A106	-0.19419	-0.09966	0.095	21.157	0.228	0.047	0.19419	0.09966	0.147	72.496	3.2105
A107	-0.17932	-0.06186	0.117	17.027	0.124	0.059	0.17932	0.06186	0.121	58.568	1.418
A108	-0.1984	-0.08793	0.11	18.104	0.186	0.055	0.1984	0.08793	0.143	62.07	7.788

A109	-0.19916	-0.08073	0.118	16.888	0.165	0.059	0.19916	0.08073	0.14	57.925	7.730996
A110	-0.19563	-0.07556	0.12	16.657	0.153	0.06	0.19563	0.07556	0.136	57.17	2.488399
A111	-0.20244	-0.09098	0.111	17.944	0.193	0.055	0.20244	0.09098	0.147	61.487	5.579154

- نلاحظ من خلال الجدول أن قيم HOMO و LUMO في أصباغ الآزو بنزين متقاربة، حيث أن المركب A18 لديه أكبر طاقة HOMO (-0.17625ev) فهو نيكليوفيلي قوي ، في نفس الوقت المركب A73 لديه طاقة LUMO منخفضة (0.12231 ev) إذا فهو الكتروليفيلي قوي
- تظهر النتائج أن هناك اختلافاً طفيفاً في فرق الطاقة للجزيئات حيث أعلى فارق للطاقة كان في المركبين A1 و A46 (0.144ev) أما بالنسبة لأدنى فارق للطاقة كان للجزيء A53 (0.028ev) يرجع هذا الاختلاف في فارق الطاقة إلى تغيير المستبدلات هذا يتماشى مع عمل شيكا راوا . [2] عندما يكون فرق الطاقة ΔE (HOMO-LUMO) عالي فان الجزيء يكون اقل فعالية (النشاط التفاعلي) و عندما يكون ΔE منخفض بالتالي يكون أكثر فعالية في التفاعل.

- ΔE يقيس صلابة كثافة الإلكترون و يحدد القبول الجزيئي في الجزيئات ذات الصلابة العالية (ΔE العالية) و يطلق عليها الجزيئات الصلبة (η) أما الجزيئات ذات الصلابة المنخفضة (ΔE المنخفضة) تسمى الجزيئات اللينة (δ). [3]

-حسب النتائج المتحصل عليها في الجدولين (IV - 5) (IV - 6) فإنه يمكن القول أنه كلما نقصت ΔE فإننا نلاحظ زيادة في كل من : العزم القطبي (μ)، الاستقطابية (Polarizability) ، الحجم الجزيئي V ، عدد الالكترونات المنقلة (ΔN) و كذلك الوضعية الاستوائية (الاستقرارية).

بالنسبة لهذه الأخيرة فإنه حسب المقارنة بين هياكل المركبات المستعملة وجد أن الوضعية Cis هي أكثر استقرارا . بينما تزداد الكهروسالبية (χ) مع زيادة الفرق في الطاقة ΔE .

المرحلة الثانية: دراسة العلاقة الكمية بنية-خاصية (QSPR).

IV-5- نتائج الانحدار الخطي MLR:

في هذه المرحلة تم تطبيق تحليل تقنية MLR باستعمال برمجية Moby digs، حيث تم تقسيم المركبات المستعملة و التي عددها 111 إلى مجموعة التدريب تحتوي على 84 مركب و مجموعة الاختبار بها 27 مركب الجدول (IV-8). و لاختيار الواصفات لأفضل نموذج تم التحقق المتقاطع بطريقة (LOO) و كان عددها في نموذج QSPR النهائي هو 4 واصفات و هذا على أساس حجم مجموعة البيانات و معامل التحديد R^2 و المعامل المعدل R_{adj}^2 ، و اختبار الأهمية F و الخطأ القياسي S. و لتطوير نموذج QSPR يجب حساب مجموعة من الواصفات الخاصة بكل مركب بالإضافة إلى القيمة التجريبية للخاصية المدروسة و لاختيار الواصفات المناسبة من بين عدد كبير من الواصفات المستخدمة ، يتطلب منها قادرا على التمييز بين المعاملات الاحصائية. باستخدام البرنامج الإحصائي Moby digs . نتيجة الحساب الاحصائي للنموذج الأولي و النهائي متمثلة في المعادلتين (1) و (2) على الترتيب.

النموذج الأولي

$$\lambda_{\max} = 0.37 \text{ volume} - 18.25\Delta E + 2966.98 \omega - 7696.93 \chi - 16.14 \text{ Nrotb} \quad (1-IV)$$

$$R^2 = 88.73 \quad R_{adj}^2 = 88.01 \quad Q_{LOO}^2 = 85.55 \quad Q_{EXT}^2 = 89.89$$

$$n = 84 \quad n_{ext} = 27s, s = 16.01 \quad F = 122.8$$

النموذج النهائي

$$\lambda_{\max} = 734.65 + 0.20 \text{ volume} + 2307.52 \omega - 5871.32 \chi - 9.03 \text{ Nrotb} \quad (2-IV)$$

$$R^2 = 92.42 \quad R_{adj}^2 = 92.02 \quad Q_{LOO}^2 = 91.24 \quad Q_{EXT}^2 = 88.85$$

$$n = 81 \quad n_{ext} = 27s, s = 12.39 \quad F = 231.53$$

حيث: R^2 : معامل التحديد ، R_{adj}^2 معامل التحديد المعدل ، Q_{LOO}^2 معامل التنبؤ ، Q_{EXT}^2 التحقق

الإحصائي الخارجي ، n عدد المركبات لمجموعة التدريب ، n_{ext} عدد المركبات لمجموعة الاختبار ،
 s الخطأ المعياري ، F اختبار فيشر .

- بعد عدة عمليات إحصائية تحصلنا على النموذج الأولي، و للحصول على نموذج أفضل بمعاملات إحصائية جيدة استخدمنا طريقة الاستبعاد (outlier)، تم الاستغناء على المركبات التالية: **A53**، **A73**، **A106**، حيث لاحظنا أنهم يتميزون بأكبر فرق بين قيمة الخاصية التجريبية و المتوقعة، ثم كررنا عملية الإحصاء ب 108 مركب و تحصلنا على النموذج النهائي.

- الاختلاف الصغير بين R^2 و R_{adj}^2 و Q_{LOO}^2 و التي هي (92.42 ، 92.02 ، 91.24) على الترتيب يوفر معلومات حول قوة النموذج الذي يعد شديد الأهمية [4].
- كلما زادت نسبة F ، كان النموذج يتنبأ بشكل أفضل بقيم الخاصية في مجموعة التدريب.
تشير نسبة F الكبيرة البالغة 231.53 إلى أن معادلة النموذج تقوم بعمل ممتاز في التنبؤ بالقيم القصوى λ_{\max} [5].

- بناءً على قيمة التحقق الإحصائي الخارجي (Q_{EXT}^2) يمكن القول أن النموذج قادر على التنبؤ الجيد للمركبات التي لم تشارك في حساب النموذج [4].

- يدل المعامل السالب لعدد الروابط الدوارة Nrotb في النموذج على أن زيادة عدد الروابط الدوارة تؤدي إلى نقصان في الخاصية المدروسة.
- كما يشير المعامل الموجب للحجم في النموذج أن الزيادة في الحجم تؤدي إلى زيادة في الخاصية المدروسة .
- كما يشير المعامل الموجب للطبيعة الالكتروفيلية (w) في النموذج أن الزيادة في هذا المعامل يصاحبها زيادة في الخاصية المدروسة.
- من خلال النموذج نلاحظ أن الزيادة في معامل الكهروسالبية (χ) يؤدي إلى النقصان في الخاصية المدروسة.
- يظهر الجدول (IV-7) عدد و نوع الواصفات المختارة للنموذج النهائي حيث نجد 4 واصفات و هي على التوالي: الحجم، الطبيعة الالكتروفيلية، الكهروسالبية و عدد الروابط الدوارة بالإضافة إلى: معامل الانحدار (Regression Coeff)، خطأ معامل الانحدار (Errors Reg.Coeff)، مجال الثقة 95% (Conf.Intervals) ومعامل الانحدار المعياري (StdReg.Coeff).

الجدول (IV-7): خصائص الواصفات المختارة في أفضل نموذج MLR

Descripteur	Regression Coeff.	Errors Reg. Coeff.	Conf.Intervals (%95)	Std. Reg. Coeff.
Intercept	734.65142	60.63034	121.2607	-
Volume	0.19928	0.05154	0.10308	0.50298
w (ev)	2307.51593	195.995	391.9899	1.45364
X (ev)	-5871.3163	439.9187	879.8374	-1.45746
Nrotb	-9.03051	2.68259	5.36519	-0.35156

- يظهر الجدول (IV-8) قيم λ_{max} المحسوبة من المعادلة (2) لمجموعة التدريب و الاختبار حيث يشمل القيم التجريبية و المتوقعة بالإضافة الى كل من الخطأ المتوقع (Err.Pred)، الخطأ المعياري المتوقع (Std.Err.Pred)، و قيم \hat{h} التي يرسم بها محور الفواصل X لتحديد القيمة الحرجة h^* في مجال تطبيق النموذج (AD). و تحسب هذه القيمة بالعلاقة التالية:

$$h^* = 3(m+1)/n \quad (3 - IV)$$

حيث: m تمثل عدد واصفات النموذج. n تمثل عدد مركبات مجموعة التدريب

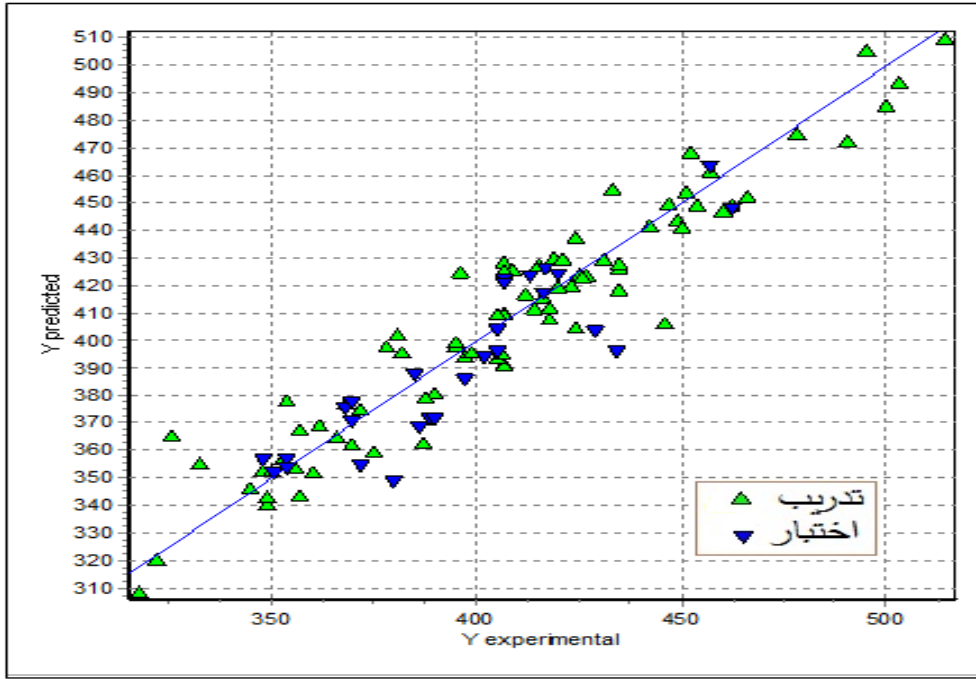
الجدول (IV-8): قيم λ_{max} التجريبية و المتوقعة.

Composes	Y Exp.	Y-Pred	Hat	Err.Pred.	Std.Err.Pred.
1	318	308.79	0.104	-9.21	-0.78
2	415	427.62	0.077	12.62	1.06
3	414	411.36	0.046	-2.64	-0.22
4	407	410.23	0.048	3.23	0.27
5	407	391.23	0.168	-15.77	-1.4
6	397	393.94	0.063	-3.06	-0.25
7	399	395.8	0.035	-3.2	-0.26
8	382	395.7	0.092	13.7	1.16
9	390	380.71	0.028	-9.29	-0.76
10	348	352.53	0.056	4.53	0.38
11	345	346.19	0.052	1.19	0.1
12	333	355.18	0.045	22.18	1.83
13	457	461.42	0.142	4.42	0.38
14	431	429.32	0.026	-1.68	-0.14
15	435	418.45	0.059	-16.55	-1.38
16	407	428.64	0.056	21.64	1.8
17	407	409.46	0.036	2.46	0.2
18	419	430.15	0.038	11.15	0.92
19	427	423.6	0.022	-3.4	-0.28
20	451	453.73	0.059	2.73	0.23
21	447	449.69	0.04	2.69	0.22
22	454	449.33	0.039	-4.67	-0.38
23	462	449.08	0.056	-12.92	-1.07
24	466	452.2	0.045	-13.8	-1.14
25	407	390.82	0.107	-16.18	-1.38
26	405	409.51	0.066	4.51	0.38
27	435	426.62	0.108	-8.38	-0.72

28	409	426.13	0.039	17.13	1.41
29	416	415.63	0.058	-0.37	-0.03
30	433	455.23	0.047	22.23	1.84
31	357	367.67	0.038	10.67	0.88
32	353	357.16	0.046	4.16	0.34
33	368	376.93	0.035	8.93	0.73
34	356	353.87	0.051	-2.13	-0.18
35	354	378.23	0.035	24.23	1.99
36	326	365.66	0.102	39.66	3.38
37	322	320.21	0.09	-1.79	-0.15
38	412	416.66	0.037	4.66	0.38
39	407	425.13	0.045	18.13	1.5
40	418	412.08	0.037	-5.92	-0.49
41	418	407.77	0.038	-10.23	-0.84
42	424	404.71	0.045	-19.29	-1.59
43	421	429.54	0.031	8.54	0.7
44	425	424.39	0.032	-0.61	-0.05
45	423	420.1	0.016	-2.9	-0.24
46	435	428.13	0.033	-6.87	-0.56
47	449	444.05	0.04	-4.95	-0.41
48	420	419.59	0.026	-0.41	-0.03
49	442	441.6	0.024	-0.4	-0.03
50	450	441.03	0.035	-8.97	-0.74
51	426	423.46	0.021	-2.54	-0.21
52	446	406.28	0.076	-39.72	-3.33
53	500	485.45	0.1	-14.55	-1.24
54	514	509.58	0.155	-4.42	-0.39
55	490	472.56	0.063	-17.44	-1.45
56	495	505.2	0.12	10.2	0.88
57	478	475.39	0.134	-2.61	-0.23
58	503	493.92	0.091	-9.08	-0.77
59	405	393.65	0.093	-11.35	-0.96
60	395	397.88	0.096	2.88	0.24
61	395	399.61	0.074	4.61	0.39
62	406	395.32	0.077	-10.68	-0.9
63	412	416.88	0.045	4.88	0.4
64	396	424.98	0.09	28.98	2.45
65	349	340.55	0.045	-8.45	-0.7
66	349	343.33	0.065	-5.67	-0.47
67	350	352.59	0.045	2.59	0.21
68	357	343.53	0.06	-13.47	-1.12
69	360	352.36	0.053	-7.64	-0.63
70	366	365.18	0.066	-0.82	-0.07
71	370	362.42	0.075	-7.58	-0.64
72	378	397.72	0.125	19.72	1.7

73	372	375.18	0.108	3.18	0.27
74	388	379.22	0.036	-8.78	-0.72
75	387	363.06	0.042	-23.94	-1.97
76	375	359.59	0.035	-15.41	-1.27
77	362	369.29	0.032	7.29	0.6
78	381	402.26	0.041	21.26	1.75
79	460	447.32	0.127	-12.68	-1.09
80	452	468.09	0.044	16.09	1.33
81	424	437.56	0.075	13.56	1.14
composes	Y Exp.	Y-Pred	Hat	Err.Pred.	Std.Err.Pred.
82	397	385.69	0.066	-11.31	-0.94
83	405	395.91	0.078	-9.09	-0.76
84	402	393.79	0.098	-8.21	-0.7
85	389	371.05	0.072	-17.95	-1.5
86	348	356.38	0.075	8.38	0.7
87	407	421.92	0.063	14.92	1.24
88	405	403.54	0.053	-1.46	-0.12
89	385	387.46	0.068	2.46	0.21
90	417	426.11	0.031	9.11	0.75
91	413	423	0.056	10	0.83
92	407	420.47	0.059	13.47	1.12
93	429	402.9	0.029	-26.1	-2.14
94	462	447.56	0.033	-14.44	-1.18
95	416	416.77	0.052	0.77	0.06
96	434	395.85	0.138	-38.15	-3.32
97	351	351.5	0.052	0.5	0.04
98	368	374.88	0.07	6.88	0.58
99	370	370.26	0.082	0.26	0.02
100	354	356.21	0.041	2.21	0.18
101	354	353.3	0.045	-0.7	-0.06
102	372	354.51	0.037	-17.49	-1.44
103	380	348.45	0.051	-31.55	-2.61
104	386	368.39	0.051	-17.61	-1.46
105	390	371.39	0.048	-18.61	-1.54
106	370	377.31	0.084	7.31	0.62
107	420	423.74	0.062	3.74	0.31
108	457	462.78	0.079	5.78	0.49

- في الرسم البياني الشكل (IV -2)، تتبع النقاط عمومًا نمطًا خطيًا، مما يشير إلى أن النموذج قد تم تعديله بشكل صحيح مع البيانات (مجموعة التدريب و الاختبار). أي أن هناك تقارب بين القيم التجريبية و المتوقعة.



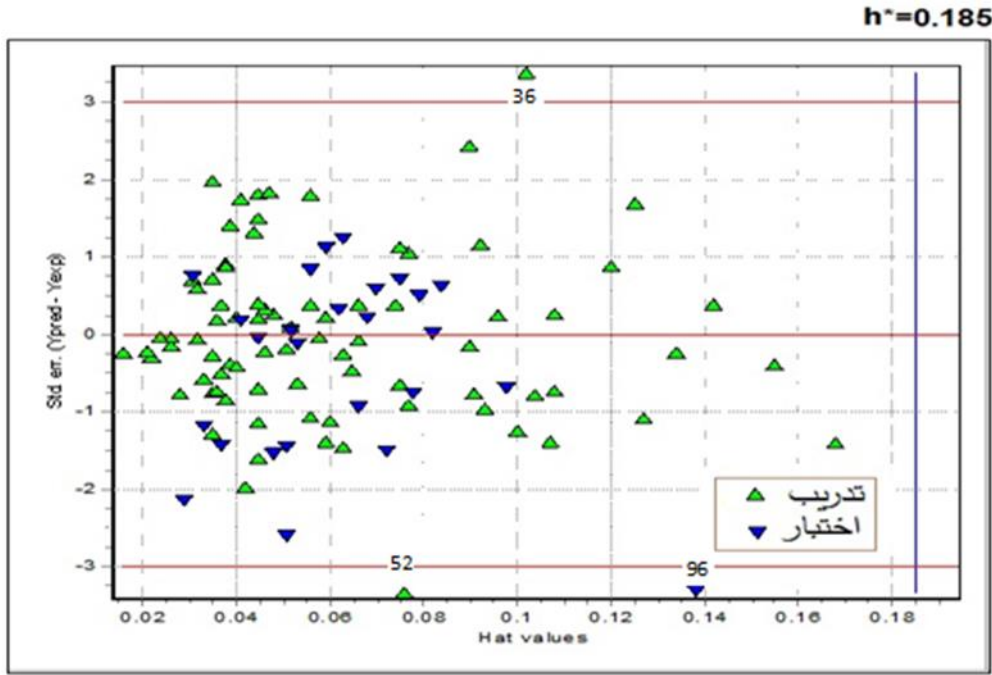
الشكل (IV-2): رسم بياني لقيم λ_{max} المتوقعة مقابل القيم التجريبية.

IV-6- مجال التطبيق للنموذج (AD):

يجب الإشارة إلى أنه بغض النظر عن مدى قوة نموذج QSPR وأهميته و التحقق من صحته، فلا يمكن توقع التنبؤ بشكل موثوق بخاصية النموذج، لذلك قبل استخدام نموذج QSPR لفحص المركبات، يجب تحديد مجال تطبيقه و يمكن اعتبار التنبؤات للمركبات التي تقع في هذا المجال فقط موثوقة. تم تحليل AD للنموذج المحسوب MLR في مخطط ويليامز (Williams) الموضح في الشكل (IV-3). هناك ثلاث قيم متطرفة على محور Y مع فروق معيارية أعلى من ± 3 ، المركبات (36 و 52) في مجموعة التدريب و المركب (96) في مجموعة الاختبار و هذا حسب الجدول (IV-8) يمكن أن تؤدي إزالة هذه القيم المتطرفة الثلاثة إلى التغيير في النتائج [5].

نظراً لقدرته التنبؤية العالية، يمكن استخدام النموذج المقترح لفحص قواعد البيانات الحالية أو الهياكل الكيميائية الافتراضية لتحديد المركبات العضوية ذات الامتصاص الأقصى المطلوب. في هذه الحالة،

سيكون مجال التطبيق بمثابة أداة قيمة لتصفية الهياكل الكيميائية «المختلفة» [5].



الشكل (IV - 3): مخطط ويليامز (Williams)

استنتاج

في هذه المرحلة، تم تطبيق طريقة QSPR على التنبؤ بأقصى امتصاص (λ_{max}) من أصباغ الأزو بنزين حيث تم تطوير نموذج خطي ذي اربع واصفات بواسطة MLR، مع R^2 92.42% و Q_{LOO}^2 91.24% و 12.39 s لمجموعة التدريب مع العديد من تقنيات التحقق من الصحة و اختبارات التوزيع العشوائي و التحقق من خلال مجموعة الاختبار توضح موثوقية النموذج المقترح. و من خلال عدد الواصفات المكونة للنموذج و قوة ارتباطها بالخاصية المدروسة بالاضافة إلى الفرق الصغير بين قيمتي R^2 و Q_{LOO}^2 فإن النموذج المقترح تنبئي و يمكن استخدامه لتقدير أقصى امتصاص (λ_{max}) لأصباغ الأزو بنزين أخرى [5].

المراجع

- [1] **B. Buttingsrud, B.K. Alsberg, A. Per-Olof**, Quantitative prediction of the absorption maxima of azobenzene dyes from bond lengths and critical points in the electron density, Department of Chemistry, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), 7491 Trondheim, Norway, (2007).
- [2] **H. Shikarawa, E.J. Louis, A.G. MacDiarmid, C.K. Chiang, A.J. Heeger**, Chem. Comm. 1977, 578.
- [3] **W.H. Meyer, H. Kiess, B. Binggeli, E. Meier, G. Harbeke**, Polymer for use in information storage. Synth. Met. (10) 1985, 225–259.
- [4] **M.B. Amel**, modelisation de quelques proprietes (cteh, s, pv, koc(w)) controlant l'evolution dans l'environnement d'une serie d'herbicides universite badji mokhtar-annaba, Faculte des Sciences Departement de Chimie. 2006.
- [5] **J. Xu, L. Wang, L. Liu, Z. Bai, L. Wang**, QSPR Study of the Absorption Maxima of Azobenzene Dyes .Bull. Korean Chem.Soc.2011, Vol.32, No. 11.

خاتمة عامة

خاتمة عامة

ان الهدف من هذا العمل هو دراسة تأثير طبيعة هياكل مركبات أصباغ الآزو بنزين و المتمثلة في الوصفات الجزيئية على الخاصية المدروسة أقصى امتصاص (λ_{max}) باستعمال طريقة QSPR و هذا من اجل بناء نموذج رياضي جيد يعبر على مدى الارتباط بين المتغيرات المستقلة (الوصفات) و المتغير التابع (λ_{max}) .

بعد استعمال البرمجيات **Gaussian 09**، **Hyperchem** و الموقع (swissadme) للحصول على الوصفات الجزيئية الضرورية لإجراء الحسابات الإحصائية بتطبيق تقنية الانحدار الخطي المتعدد MLR . و وفقا للنتائج التحليلية و قيم المعاملات الإحصائية (R^2 ، R_{adj}^2 ، Q_{Loo}^2 ، Q_{EXT}^2) و بناءً على التوزع الخطي للقيم التجريبية و التنبؤية في المنحنى الممثل في الشكل (2-IV) و مدى صلاحية النموذج المحسوب حيث يبين هذا الأخير قدرة تنبئية كبيرة للخاصية أقصى امتصاص (λ_{max}) .

بعد النتائج المتحصل عليها يمكن استعمال هذا النموذج للتنبؤ بمركبات أصباغ الآزو بنزين أخرى خارج مجموعة المعطيات المستعملة.

الحمد لله