رقم الترتيب:.....
رقم التسلسل:.....

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر– الوادي–

كلية العلوم الدقيقة

قسم الكيمياء

مذكرة تخرج لنيل شهادة ماسترأكاديمي في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد:

آمنة مأمون

خيرة حشاشن

تحت عنوان:

دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية - الكيميائية لمشتقات الإندولينون

نوقشت يوم:2020/09/30

أمام لجنة المناقشة:

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الأستاذ	
نور الدين تامة	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي	رئيسا
بلقاسم سويعي	أستاذ مساعد قسم " أ"	جامعة الوادي	ممتحنا
عائشة كراسع	أستاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي	مؤطرا

السنة الجامعية: 2020/2019

بسم الله الرحمن الرحيم

إهداء

الحمدلله الذي بنعمته تتم الصالحات، الحمد لله ما تناهى دربٌ ولا ختم جهد ولا تمَّ سعيٌ

إلا بفضله، ثم الحمدلله على التمام، الحمدلله حتى يبلغ الحمد منتهاه.

إلى الذي وهبني كل ما يملك حتى أحقق له آماله ..إلى من كان يدفعني قدما إلى الأمام لنيل المبتغى..إلى من حصد الأشواك من دربي إلى أبي الغالي "لخضر".

إلى من أرضعتني الحب والحنان إلى من غمرتني فيض الطمأنينة والأمان إلى من سقتني ينابيع الراحة والاهتمام إلى من كان دعاءها سر نجاحي أمي الغالية "إلهام".

إلى جدي العزيز والى جدتاي حفظهم الله ورعاهم وأدام عليهم الصحة والعافية.

وإلى أفراد أسرتي، سندي في الدنيا ولا أحصي لهم فضل إخوتي وأخواتي :أيمن, محمد, نوران, خلود, بسام.

و إلى عماتي وأعمامي وخالاتي وأخوالي وجميع أبنائهم.

إلى صديقاتي رفيقات دربي من داخل الجامعة و خارجها:خيرة, لبنى، اميمة،ثوريا، حبيبة، امال, اسماء، شهرة، نسرين، دنيا، هناء،مروة، نورة، عايشة،.. .

إلى الأستاذة المشرفة الدكتورة:كراسع عائشة.

والكل أساتذتي الكرام الذين أناروا دروبنا بالعلم و المعرفة.

وإلى كل من ذكرهم قلبي ولم يكتبهم قلمي.

آمـنة

إهداء

الحمد لله عز وجل على مَنِه وعونه لإتمام هذا العمل

اهدي ثمرة جهدي هذا

إلى ملاكي في الحياة إلى الينبوع الذي لا ميل العطاء إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها إلي أغلى إنسانة" أمي الحبيبة"

إلى من علمني العطاء بدون انتظار إلى من سعى وشقي لأنعم بالراحة والهناء الذي لم يبخل بشيء من أجل دفعي إلى طريق النجاح القلب الكبير "أبي الغالي" **أطال لله في عمره .**

إلى سندي و قوتي وملاذي بعد الله إلى من آثروني على أنفسهم إخوتي وأخواتي: منصور، سميرة، عايدة، عمر، صباح، محمد الأمين،إسماعيل، شيماء.

إلى من تحلو بالإخاء وتميزوا بالوفاء والعطاء إلى ينابيع الصدق الصافي إلى من معهم سعدت إلى من كانوا معي على طريق النجاح والخير صديقاتي

إلى من وقف على المنابر وأعطى من حصيلة فكره لينير دربي أساتذتي الكرام

إلى زملائي وزميلاتي طلبة دفعة ماستر 2020.

إلى الذين كانوا عون لي في بحثي هذا ونور يضئ الظلمة التي تقف أحيانا بطريقي.

خيرة

شكر وتقدير

الشكر والحمد لله سياج النعم الذي قدرنافي مواصلة دراستناوإكمال جهدنا المتواضع, الذي هو ثمرة لجهود بذلت لمساعدتنا في إتمامها، لذا نجد أنفسنا ملتزمين لتقديم عرفان الجميل لكل من ساهم في إبداء أو تقديم أي رأي أو مشورة ولكل من أحيوا قلوبنا بنور علمهم.

فإن واجب الوفاء يدعونا ونحن ننهي رسالتنا هذه بأن نتقدم بشكر للأستاذة المشرفة **كراسع عائشة** رغم هذا الوباء والعراقيل إلا أنها كانت رمزا للعطاء والنصح والإرشاد، أدام الله عليها الصحة والعافية ومنحها الرقي والتقدم إلى أعلى المراتب .

كما نتوجه بأرقى عبارات الشكر والتقدير إلى أعضاء لجنة المناقشة الأستاذ **تامة نور الدين**، والأستاذ **سويعي بلقاسم** لقبولهم مناقشة مذكرتنا، كما تتسع دائرة شكرنا إلى كل أساتذة قسم الكيمياء لما بذلوه من جهود خلال مسارنا الجامعي، ومخبريات كلية العلوم الدقيقة وكل من ساهم في إنجاز هذا البحث من قريب أو بعيد.

وأخيرا نود أن نشكر أسرناعلى ماقدموه لنا من دعم معنوي ومادي.

آمـنة، خيرة

الملخص:

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الفيزيائية و الكيميائية لمركب 2-oxindole و مشتقاته بواسطة طرق النمذجة الجزيئية.

في البداية قمنا بنمذجة نواة 2-oxindole بالطرق الكمية التالية: PM_3، Ab initio/MP_2 / 6-31G*و DFT/B3LYP/6-31G*، بواسطة برنامج Gaussian 09و قمنا بمقارنة النتائج المحسوبة للمعايير البنيوية بالقيم التجريبية لمركب الأندول توصلنا إلى تحديد الطريقة الأنسب وهي MP_2 / 6-31G* التي واصلنا بها الدراسة الإلكترونية و الكمون الكهروستاتيكي و مخطط الطاقة.... وبنفس الطريقة تم حساب طاقات المدرات الحدودية (HUMO/LUMO) بالنسبة للمشتقات وذلك لتحديد الفعالية الكيميائية و الميول الكيميائي لهم .

وأخيرا قمنا بدراسة العلاقة الكمية بنية /فاعلية (QSAR) بواسطة برنامج HyperChem، فوجدنا أن هذه المركبات تتمتع بتوافر بيولوجي فموي جيد و تتثبت بشكل جيد على المستقبلات البيولوجية.

الكلمات المفتاحية: 2-oxindole، النمذجة الجزيئية، MP_2، DFT، QSAR.

Résumé

Le but de ce travail est d'étudier les propriétés physiques et chimiques du 2-Oxindole et de ses dérivés par modélisation moléculaire. Tout d'abord, nous minimisons le noyau 2-Oxindole par les méthodes suivantes: PM3, Ab initio / MP2 // 6-31G * et DFT / B3LYP / 6-31G *, via le logiciel Gauss 09 pour comparer, et comparé les résultats de calcul avec l'indole Les valeurs expérimentales des paramètres structuraux déterminent la méthode la plus appropriée, à savoir MP2 / 6-31G *, et utilisent cette méthode pour calculer les paramètres électroniques et l'énergie du potentiel électrostatique du noyau de base ... et calculer l'énergie orbitale ultime du dérivé (HUMO / LUMO)) Pour déterminer sa réactivité chimique et ses propriétés chimiques

Enfin, nous avons étudié la relation quantitative structure / activité (QSAR) par les méthodes suivantes: Logiciel HyperChem, nous avons constaté que ces composés ont de très bons La biodisponibilité orale a été établie sur les biorécepteurs.

Mots clés: 2-Oxindole, modélisation moléculaire, MP_2, DFT, QSAR.

المحتوى	الصفحة
الإهداء	I
شكر وتقدير	III
الملخص	IV
الفهرس	V
قائمة الأشكال	VIII
قائمة الجداول	IX
قائمة المختصرات	X
مقدمة عامة	1
الجزء النظري	
المحور الأول: عموميات حول Indolin-2-One و مشتقاته	
1. مقدمة	6
2. تعريف مركب 2-oxindole/Indolin-2-One	6
3. طرق التحضير 2-oxindole/Indolin-2-One	7
4. الخواص الفيزيائية	10
5. الفعالية الكيميائية	10
1.5. تفاعل على موضع C3	10
1.1.5. تفاعل تكاثف Knoevenagel	10
2.1.5. تفاعل مع الكحولات	11
2.5. تفاعل على ذرة النتروجين N	11
1.2.5. تفاعل مع مركبات الهالوجين	11
2.2.5. تفاعل مع الكحولات	12
3.2.5. تفاعل مع الالسينات	12
3.5. تفاعل على أوكسجين الكربونيل	12
4.5. تفاعل على حلقة البنزن	13
1.4.5. تفاعل الاسيلة	13

2.4.5.تفاعل هيدروكسيد OH	13
6. الفعالية البيولوجية لبعض مشتقات Indolin-2-One	14
1.6. كعوامل للفيروس HIV	14
2.6.كعوامل مضادة للسرطان	14
3.6.كعوامل مضادة للالتهابات	14
4.6.كعوامل مضادة للبكتيريا	15
المحور الثاني: النمذجة الجزيئية	
1. مقدمة	20
2. ميكانيك الكم	20
1.2. معادلة شرودنغر Schrödinger	20
2.2. تقريب بورن-أوبنهايمر (l'approximation Born-Oppenheimer)	21
3.2.معادلات هارتري-فوك (Équations de Hartree-Fock)	22
3. الطرق النظريات المستعملة في الكيمياء الحسابية	22
1.3. الطرق الكمية	22
1.1.3. طريقة الحل الشامل Ab –initio	22
2.1.3. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة (DFT)	24
2.3. الطرق نصف التجريبية	24
3.3.طرق ميكانيك الكم	26
1.3.3. انواع طرق ميكانيك الجزيئية	27
4. تطبيقات الكيمياء الحسابية	28
1.4. البنية الجزيئية Molecular Structure	28
2.4. الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity	28
3.4. المطيافيات	28
5. المدارات الجزيئية الحدودية LUMO وHOMO	28
6. العلاقة بنية- فاعلية (QSAR)	29
1.6. بعض خصائص QSAR	29

الجزء التطبيقي	
المحور الثالث: النتائج والمناقشة	
1. الأجهزة والبرامج المستعملة	39
1.1.الأجهزة	39
1.2.البرامج	39
2. طريقة العمل	40
3. الدراسة البنيوية لنواة 2-oxindol	40
4. طاقة المركب 2-oxindol	44
5. تحليل كثافة ميلكان Mulliken لذرات النواة الأساسية 2-oxindol	45
6. سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي (MESP)	46
7. الدراسة الإلكترونية لمشتقات 2-oxindol	47
8.دراسة خصائص QSAR لمشتقات 2-oxindol	51
خاتمة عامة	57
الملاحق	60

قائمة الأشكال

الشكل (II-1)	: توضيح للمدارات الجزيئية HOMO وLUMO	29
الشكل(III -1)	: تمثيل 2- oxindol بواسطة برنامج ChemDraw	41
الشكل(III-2)	: منحى بياني يمثل القيم التجريبية بدلالة قيم DFT	44
الشكل(III-3)	: منحى بياني يمثل القيم التجريبية بدلالة قيم MP_2	44
الشكل (III-4)	: المنحنى يمثل مراحل التحسين بدلالة الطاقة الكلية	45
الشكل(III-5)	: يمثل سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي	47
الشكل (III-6)	: المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 06	50
الشكل (III-7)	: المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 02	50

قائمة الجداول

الجدول (III -1)	: أطوال الروابط	41
الجدول (III -2)	: يلخص قيم الزوايا الثلاثية	42
الجدول (III -3)	: يلخص قيم الزوايا الرباعية	42
الجدول (III-4)	: قيم شحن الذرات لمركب 2-oxindol	45
الجدول (III-5)	: يمثل مشتقات 2-oxindol	48
الجدول(III-6)	: قيم الطاقات المدارات الحدودية HOMO وLUMO والعزم القطبي لمشتقات 2- oxindol	49
الجدول (III-7)	: خصائص QSAR لمشتقات2-oxindol	51

قائمة المختصرات

DMSO	:	Dimethylsulfoxyde
DMF	:	Dimethylformamide
DFT	:	DensityFunctionalTheory.
INDO	:	Intermediate Neglect of Differential Overlap.
SAM1	:	Semi-Ab-Initio Model 1.
AM1	:	Austin Model 1.
PM3	:	ParameterizedMethod 3.
CNDO	:	Complete Neglect of Differential Overlap.
HF	:	Hartree-Fock.
HOMO	:	HighestOccupiedMolecular Orbital.
LUMO	:	LowestUnoccupiedMolecular Orbital.
QSAR	:	Quantitative structure-activityrelationships.
ΔE	:	HOMO-LUMO energy gap.
B3LYP	:	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr
MM	:	Mécanique Moléculaire
R^2	:	Coefficient de determination
MESP	:	Molecular Electrostatic surface Potential
SAG	:	Surface area grid
MV	:	molar volume
HE	:	énergie d'hydratation
Log P	:	Cofficient de Partage
MR	:	molar réfractivité
Pol	:	Polarisabilité

مقدمة عامة

الكيمياء الحاسوبية هي شعبة جديدة تزامن ظهورها مع تطور ميكانيكا الكم في أوائل القرن العشرين وزادت شعبيتها مع التحسينات في تقنيات الحاسوب، كما تعد نقطة تداخل بين علوم الحاسوب وعلوم الكيمياء لإعطاء حلول سريعة وعاجلة 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 والحصول على أفضل النتائج وأكثر دقة[2].

تعرف الدراسة باستعمال برامج النمذجة الجزيئية على أنها علم يهتم بتطبيق الأسس النظرية والرياضية في حل المسائل. كما أنها إحدى تطبيقات هذا العلم حيث يمكن من خلالها التنبؤ وإيجاد عدة خصائص[2]، كتقديم معلومات حول هندسة وشكل الجزئي،وبعض الخصائص الفيزيوكيميائية (الشحنة و الإستقطابية، الحجم والسطح الجزيئي ..) بالإضافة إلى طاقة الجزيئات[3]،كما تهتم النمذجة الجزيئية في ميدان الكيمياء العضوية بالفاعلية و البنية الجزيئية، حيث يستعملها الصيادلة المهتمين بالعلاقة بنية–فاعلية[4].

تشتمل المركبات الحلقية غير المتجانسة على العديد من المواد الكيميائية الحيوية الضرورية للحياة، و أكثر الحلقات الغير المتجانسة شيوعًا هي تلك التي تحتوي على حلقات من خمسة أو ستة أعضاء وتحتوي على ذرات غير متجانسة من النيتروجين (N) أو الأكسجين (O) أو الكبريت (S)[5].

نظرا لتعدد الأنشطة البيولوجية للمركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين و الأكسجين حيث احتلت هذه المركبات مكاناً مرموقاً في تصميم وتشييد العديد من المركبات الكيميائية التي يمكن استخدامها كمضادات للميكروبات والفيروسات والسرطان ومنها ماهو مستخدم بنجاح علاجيا[6]. وبناءاً على ما تقدم, واستكمالاً لجهودنا في البحث عن مركبات جديدة لها تأثير دوائي فعال، فقد تم التخطيط في هذا المشروع البحثي دراسة مجموعات متنوعة من المركبات العضوية تحتوي كلها بصفة أساسية على مركبات حلقية غير متجانسة يوجد بها النيتروجين من بينهم الإندولينون. وقد تمت دراسة التركيب الكيميائي لمركب الإندولينون ومشتقاته عن طريق الدراسة الجزيئية قصد التعرف على الخصائص الفيزيوكيميائية من خلال طرق مختلفة للنمذجة.

ولأجل تسهيل الدراسة قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى ثلاث فصول:

- الفصل الأول بعنوان عموميات حول Indolin-2-One و مشتقاته وكان عبارة عن دراسة نظرية للمركب ومشتقاته حيث تطرقنا لطرق تحضيره وخواصه الفيزيائية و الكيمائية وأيضا تم التطرق لفعاليته الكيميائية والبيولوجية.

- الفصل الثاني اخذ عنوان النمذجة الجزيئية وكان أيضا عبارة عن دراسة نظرية للنمذجة الجزيئية ومختلف طرقها والبرامج المستعملة فيها.
- الفصل الثالث كان بعنوان النتائج و المناقشة حيث تم فيه عرض و تحليل نتائج الدراسة الهندسية و الإلكترونية (شحنات ميليكان و خريطة الكمون الكهروستاتيكي) لــنواة الاوكسيندول و كذلك قمنا بدراسة المدارات الحدودية الجزيئية لسبعة من مشتقات الاوكسيندول و أخيرا تطرقنا لدراسة العلاقة بنية–فاعلية لهاته المشتقات.

المراجع :

[1]CHEM, E. N.C.H., HyperChem Computational Chemistry, 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]Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. Eur. J. Org. Chem. 2011: p. 6821-6841.

[4]D. HARKATI.; Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013: pp.1,28-29,35,37;40-41-42-43.

[5]R. O. Bora, B. Dar, V. Pradhan and M. Farooqui, Mini. Rev. Med. Chem. (2013): p. 7-13.

[6] J.L.Whatmore;E.Swann;P.Barraja; J. J.Newsome;M. Bunderson; H. D.Beall; J. E.Tooke; C. J. Moody, *Angiogenesis* 2002: p. 45-51. http://dx.doi.org/10.1023/A:1021528628524.

الجزء النظري

المحور الأول:

عموميات حول Indolin-2-One و مشتقاته

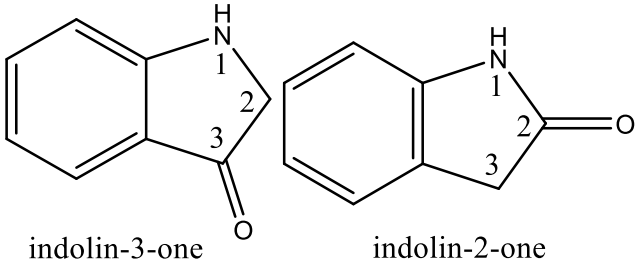
1. مقدمة:

تُعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بإمكانياتها الدوائية التي يمكن استغلالها في تركيب الجزيئات النشطةالجديدة بيولوجيًا. علاوة على ذلك، أصبحت الكيمياء غير المتجانسة في الوقت الحاضر أكثر تقدمًا في تطوير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة[01].

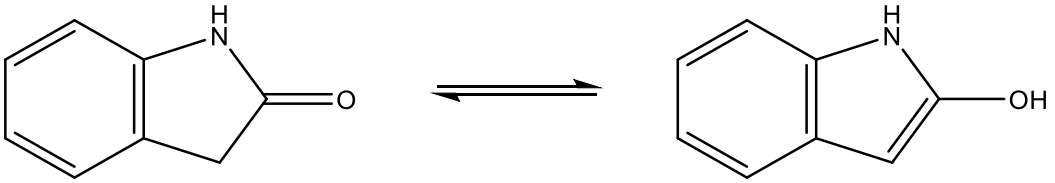
مشتقات الاندول مثل الاندولين والايزاتين و الايزواندول والاندولينون وهي مركبات مفيدة دوائيا وقد تم التحقيق فيها بشكل مكثف للأنشطة البيولوجية المختلفة، بسبب تطبيقها الواعد في الكيمياء الطبية[01].

الإندولينون هي فئة من مشتقات الإندول (indol) التي توجد فيها وظيفة الكاربونيل إما في الموضع 2 أو 3 من الحلقة وهي أيزوميرات موضعية، واعتمادا على موضع وظيفة الكاربونيل يطلق عليهم:

2-اوكسيندول (Indolin-2-One) أو 3-اوكسيندول (Indolin-3-One)



2. تعريف مركب 2-oxindole/Indolin-2-One:



2-Oxindole
(1,3-Dihydro-2 *H*-indol-2-one)

1*H*-indol-2-ol
(2-Hydroxy-1 *H*-indole)

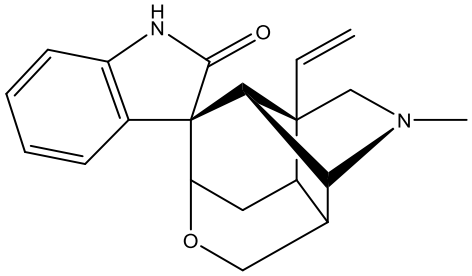
(1) (2)

مركب2-oxindole عبارة عن حلقة غير متجانسة من النيتروجين مع وظيفة كربونية في الموضع 2 من حلقة البيرول الملتصقة مع حلقة بنزن، ولديها شكلان محتملان هما: اللاكتام (lactam) و اللاكتيم (lactim).

شكل(2) lactim غير مستقر ولا يمكن اكتشافها حتى في درجات الحرارة المنخفضة، في حين أن شكل (1) lactam مستقر تمامًا.

الكربون 3 من 2-اوكسيندول يكون طبيعته حامضي حيث يتخلص بسهولة من الأيونات، ويستقر من خلال عمليه الرنين، يتفاعل بسهولة مع العناصر المحبة للماء مثل: الألكيل والهاليدات.

تتواجد حلقة 2-اوكسيندول في العديد من قلويدات الأوكسيندول النشطة صيدلانياً مثل جيلسيمين (gelsemine) الذي يتواجد في نبات مزهر من جنسGelsemium[02].



Gelsemine

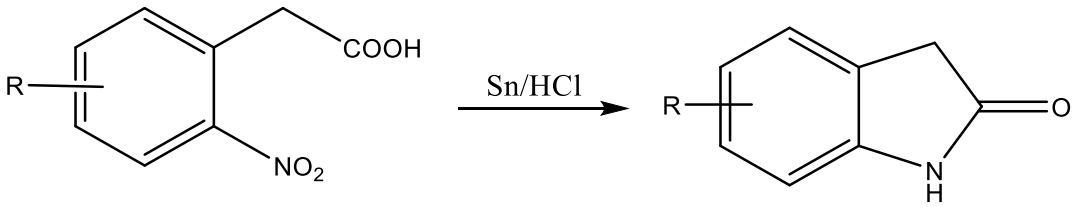
3. طرق التحضيرIndolin-2-One/2-oxindole:

هناك عدة طرق لتحضير 2-oxindole نذكر منها :

1.3. طريقة بايرBayer:

هذا التفاعل اكتشف أول مرة من طرف العالمVon Bayerسنة 1878 عن طريق ارجاع

2-(2-nitrophenyl)aceticacid مع Sn-HCl أو Fe-AcOH تليها تحليق (cyclization) ينتج مشتق لـ Indolin-2-One[03] (التفاعل 1).

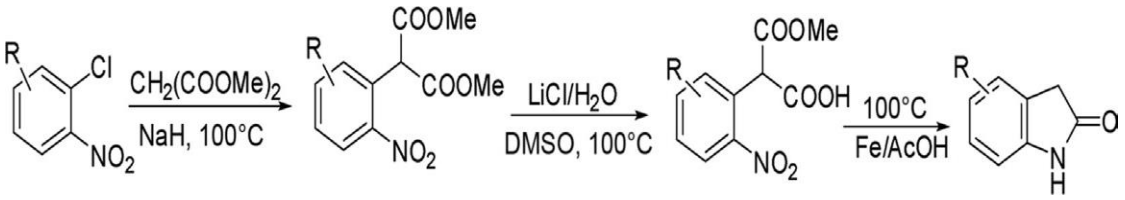


(التفاعل 1)

2-(2-nitrophenyl)acetic acid

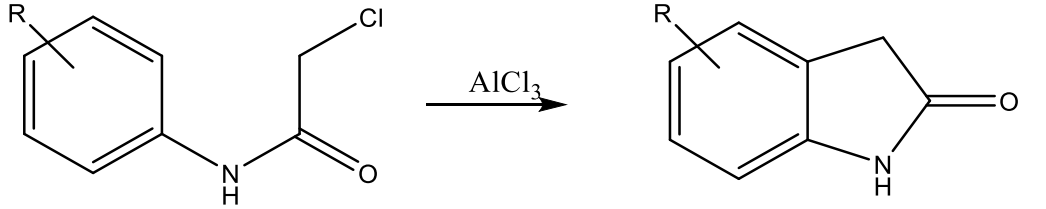
indolin-2-one

2.3. بوجود مستبدل أو عدمه على 2-Chloronitrobenzen في تفاعله مع ثنائي المثيل ملونات في وجود NaH عند 100C° أعطى ناتج مستبدل، وفي حالة التحلل المائي الجزئي لمجموعة الاستر مع LiClفي وجود الماء معDMSO عند 100C°، يليه تحلق اختزالي في وجود Fe-AcOH عند 100C° ينتج مشتق لـIndolin-2-One[04][05] (التفاعل 2).



(التفاعل 2)

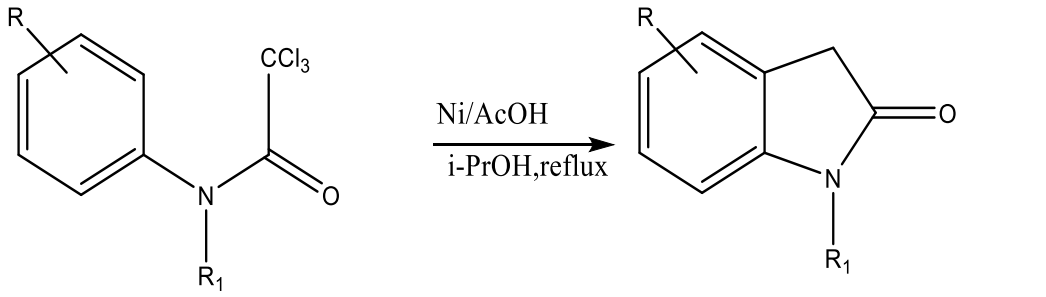
3.3. التحلق داخل الجزيئة chloroacetanilide مستبدلة أو غير مستبدلة عن طريق التسخين مع $AlCl_3$ اللامائية ينتج مشتق للـ Indolin-2-One[06] (التفاعل 3).



(التفاعل 3)

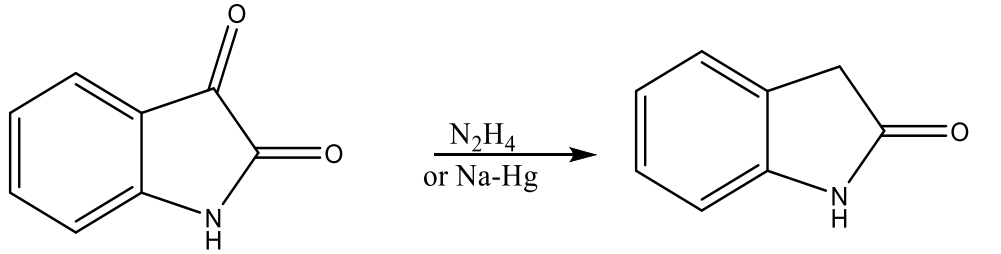
2-chloro-*N*-phenylacetamide indolin-2-one

4.3. تشارك آلية الجذور الحرة في تحويل N-aryltrichloroacetanilide الى2-oxindole في وجـــــود مسحوق النيكلNi في ايزوبروبانول وحمض الخل في درجة حرارة الغليان[02] (التفاعل 4).



(التفاعل 4)

5.3. عند مــزج1*H*-indol-2,3-dione (isatin)وهيدرازين98%وإرجاع لمدة 30 دقيقة نتحصل على Indolin-2-One[07] (التفاعل 5).

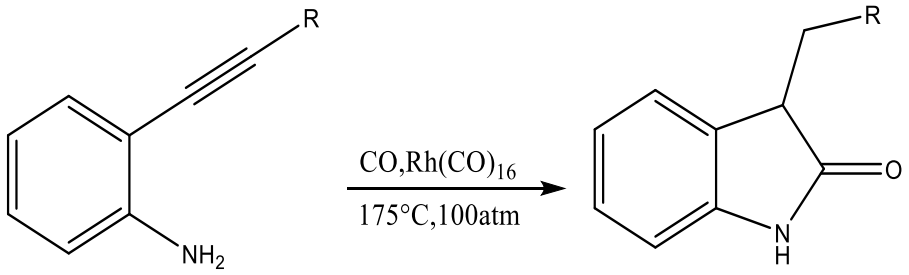


(التفاعل 5)

indoline-2,3-dione indolin-2-one

6.3. تفاعل *o*-alkynylaniline مع أولأكسيد الكربون في وجود محفز الروديوم تحت الضغط العالي تحدث عملية التحليق الذاتي لتعطي مشتق للـIndolin-2-One:

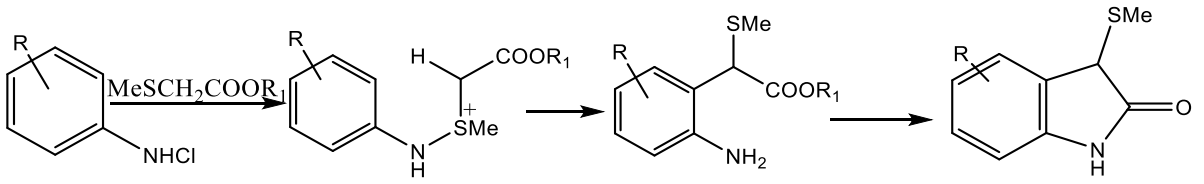
(3-R,1,3-dihydro-2H-indol-2-ones)[08] (التفاعل 6).



(التفاعل 6)

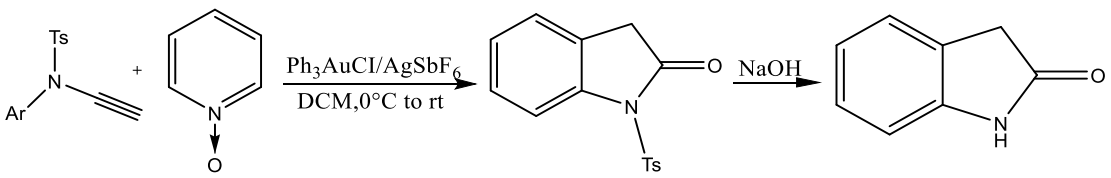
7.3. تحضير غراسمان Grassman :

هو تفاعلN-chloroarylamine مع استر (alkylsulfanyl)-α-باستخدام الكلور أوhypochloriteيعطي نايتجا وسيطا يخضع لإعادة ترتيب تليها تحليق (cyclization)، ومنه ينتج مشتقات من الشكل التالي:3-methylsulfanyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones[09] (التفاعل 7).



(التفاعل 7)

8.3. التفاعل المحفز لـــــN-aryl-N-ethynyl-4-benzenesulfonamideو pyridine-N-oxide في DCM عند 0 درجة مئوية إلى درجة حرارة الغرفة أعطت باستخدام محفز (الذهب)1-Tosylindolin-2-one، الذي تم تحلله بسهولة بواسطة هيدروكسيد الصوديوم المائي لـ 2-oxindole[10] (التفاعل8).



(التفاعل 8)

4. الخواص الفيزيائية[11]:

ونذكر بعض الخواص الفيزيائية لمركب Indolin-2-One كالتالي:

- ✓ **الصيغة المجملة** C_8H_7NO
- ✓ **الوزن الجزيئي** 133.5 g/mol
- ✓ **المظهر** مسحوق اصفر برتقالي
- ✓ **نقطة الانصهار (الذوبان)** 125-122 C°
- ✓ **نقطة الغليان** 313C°
- ✓ **الكثافة** 1.32 g/Cm^3
- ✓ **ضغط البخار** 0.0005(C°25)
- ✓ **كثافة البخار** 4.6
- ✓ **حرارة التبخير** 55.4 Kj/mol
- ✓ **الذوبانية في الماء** لا يذوب في الماء

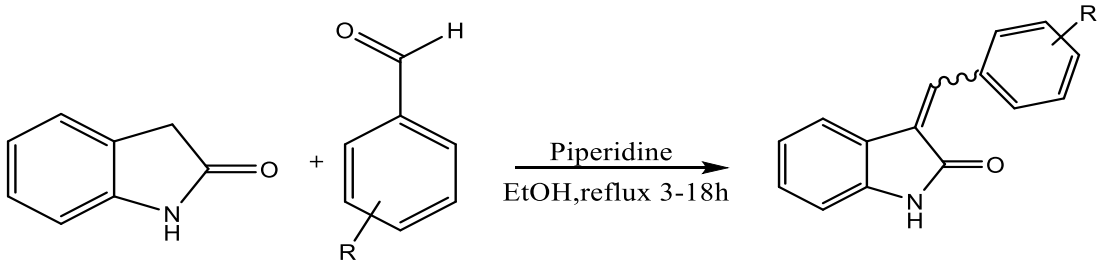
5. الفعالية الكيميائية:

1.5. تفاعل على موضع C3:

الاوكسيندول لديه ذرتا هيدروجين حامضيان في الكربون رقم 3 اللتان يمكنهما أن تتفاعلا معا أو بشكل منفصل.

1.1.5. تفاعل تكاثف Knoevenagel:

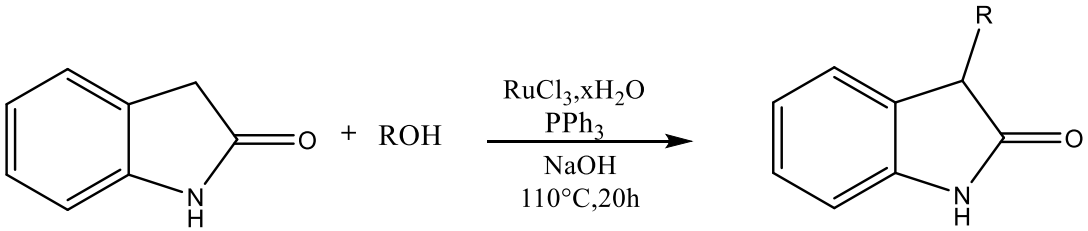
تفاعل تكاثف الاوكسيندول و مشتقات البنزالدهيد في وجود piperidine تم التقرير عن هذا التفاعل من طرف Wahl وBagard سنة 1909[12][13]، هذا التفاعل أيضا يحدث تحت شروط الارتداد في الايثانول EtOH في وجود وغياب Piperidine[14][15] (التفاعل 9).



(التفاعل 9)

2.1.5. تفاعل مع الكحولات:

الألكلة أحادية تحدث في موقع 3 للاوكسيندول مع الكحول بواسطة المحفز RuCl3.xH2O و PPh3 في وجود هيدروكسيد الصوديوم[16]. ويتم هذا التفاعل أيضًا باستخدام مركب سداسي كلوريد الإيريديوم كعامل محفز فعال في ظروف حرارية أو بالموجات القصيرة الخالية من المذيبات[17][18] (التفاعل 10).



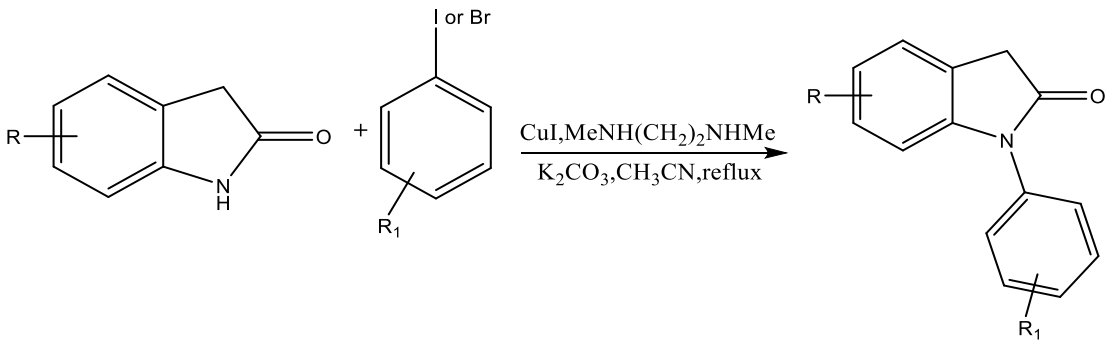
(التفاعل 10)

(71-92%)

2.5. تفاعل على ذرة النتروجين N :

1.2.5. تفاعل مع مركبات الهالوجين:

تفاعل الاوكسيندول مع أريل البروميد أو اليوديد في وجود يوديد النحاس و مركب-N,N′ dimethylethylenediamine كعامل محفز أريل اليوديد يعطي أعلى نتائج ووقت أقصر من أريل البروميد المقابل[19] (التفاعل 11).



(التفاعل 11)

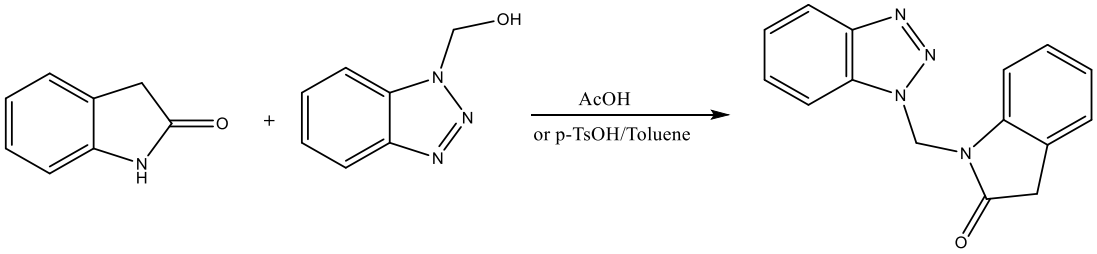
- حيث يمكن للجذور R_1 ,R أن تكون:

aryl bromides
R = H, 5-Cl, 6-Ph, 5-Me
R^1 = H, 3-CO_2Me, 4-CF_3, 3,4-Cl_2, 4-Pr, (2-F, 4-Me), 3,4-Me_2, 4/5=OCH_2O

aryl iodides
R = H, 5-F, 6-Cl, 6-CF_3, 6-CO_2Me, 6-Br
R^1 = 3,5-Me_2, 3,4-Me_2, 3-CO_2Me

2.2.5.تفاعل مع الكحولات :

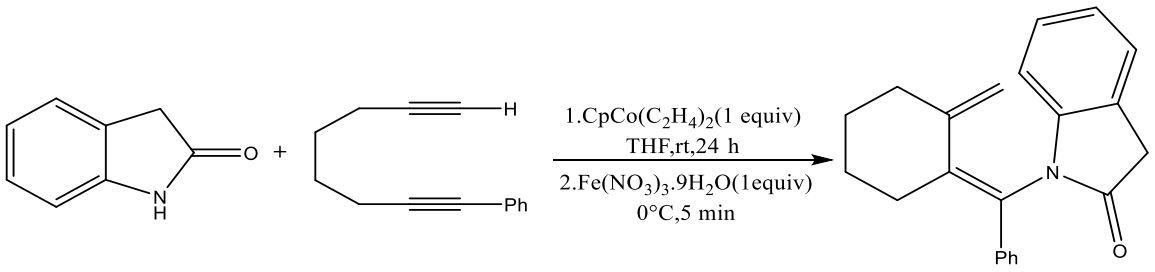
تفاعل الاوكسيندول مع 1-(hydroxymethyl)benzotriazole في وسط حمضي (حمض الخل) أوفي التولوينفي وجود حمض p-toluenesulfonicacidأعطى ناتج بنسبة جيدة (التفاعل 12).



(التفاعل 12)

3.2.5. تفاعل مع الالسينات:

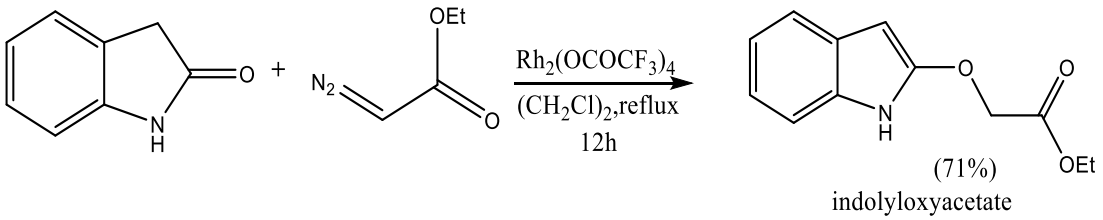
الاوكسيندول في وجود معقد cobaltocyclopentadiene يتفاعل مع α,ω-diynes ليعطي dienamide جديد[20](التفاعل 13).



(التفاعل 13)

3.5. تفاعل على أوكسجين الكربونيل:

تتفاعل الاكسندول (مجموعة الكاربونيل) مع diazoacetic esters في وجود المحفز Rh (II) لتعطي أسترات indolyloxyacetate المشتقة من شكل الاندول المقابل[21](التفاعل 14).



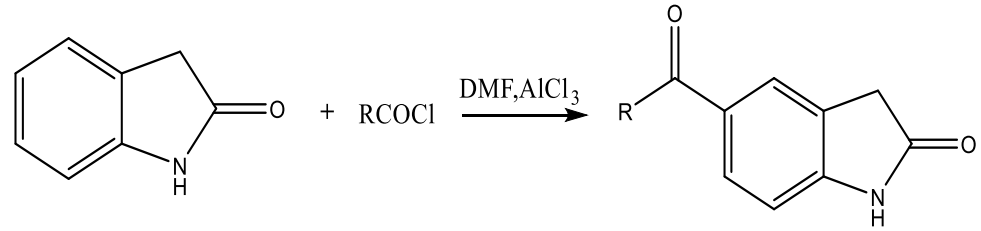
(التفاعل 14)

4.5. تفاعل على حلقة البنزن:

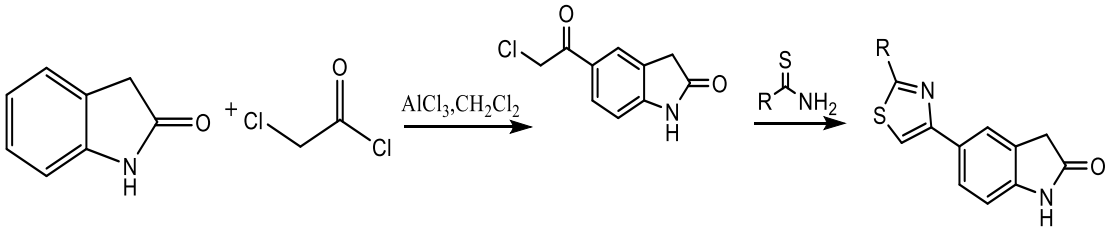
1.4.5. تفاعل الاسيلة :

✓ تم الحصول على أسيل انتقائي للاكسيندول باستخدام مجموعة متنوعة من كلوريد الأسيل و كذلك كلوريد الألومنيوم المذاب في DMF (التفاعل 15).

✓ و كذلك, أسيلة الأكسيندول مع كلورو أسيتيل كلوريد أعطى بسهولة مشتقات سيتون 5-كلوروميثيل التي عولجت بالثيورياس و الثيوأميدات لإعطاء الأوكسيندول 5- ثيازول وظيفي[22](التفاعل 16).



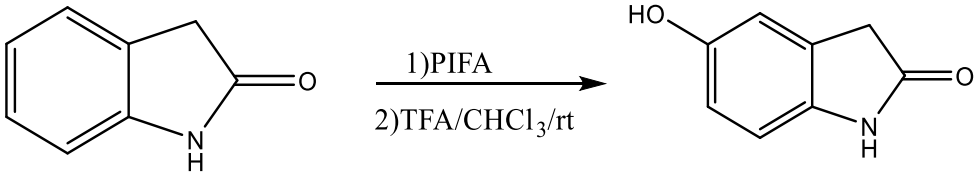
(التفاعل 15)



(التفاعل 16)

2.4.5. تفاعل إضافة هيدروكسيل OH:

تفاعل الاوكسيندول مع phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) في وجود حمض ثلاثي فلور و أسيتيك أدخلت مجموعة هيدروكسيل على حلقة البنزن للاوكسندول[23] (التفاعل 17).



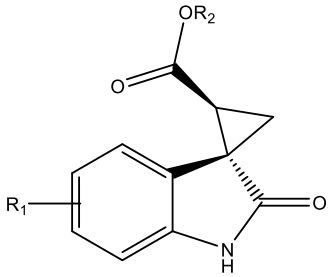
(التفاعل 17)

6. الفعالية البيولوجية لبعض مشتقات Indolin-2-One:

1.6. كعوامل مضادة للفيروسHIV:

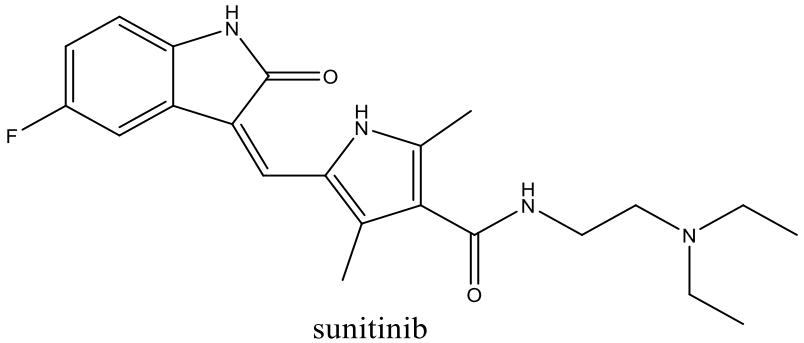
تستخدم بعض مشتقات Indolin-2-One لمنع تكرار فيروس نقص المناعة البشرية ومكافحة العدوى التي تسببها سلالات فيروسHIV المقاومة للأدوية والحساسة للعقاقير والطفرات[24].

وتعمل هذه المركبات كمثبطات النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشري غير-نوكليوزيد (NNRTIs) والتي تعد من بين أكثر الفئات شيوعًا من الأدوية الموصوفة للعلاج المضاد للفيروسات[25]، و تكون آلية عملهم عن طريق الالتحام الفعال لموقع NNRTI الخاص بفيروس HIV-1.



2.6. كعوامل مضادة للسرطان:

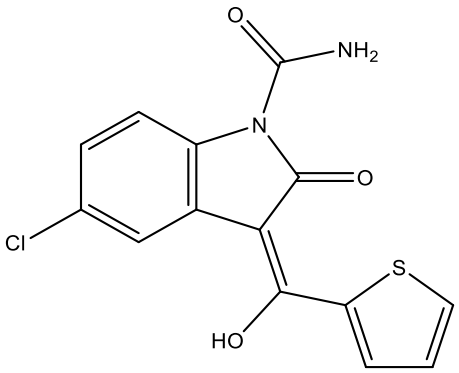
كما تبين أنلبعض مشتقات Indolin-2-Oneنشاط مضاد للأورام عن طريق تثبيط مستقبلات التيروزينكيناز مثل CDK,VEGF-R,PDGF-R. أحد الأمثلة الأكثر أهمية هو sunitinib الذي تم استخدامه على نطاق واسع في علاج أورام المعدة والأمعاء ، وسرطان الخلايا الكلوية المنتشر[26].



sunitinib

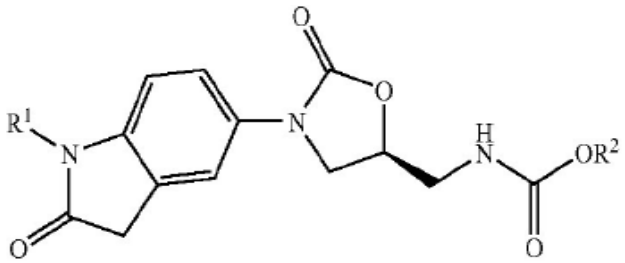
3.6. كعوامل مضادة للالتهابات:

تُستخدم مشتقات الأوكسندول في تحسين أعراض الأمراض المزمنة مثل التهاب المفاصل العظمي والتهاب المفاصل الروماتيزمي[27][28]،مثال: الدواءTenidap



4.6. كعوامل مضادة للبكتيريا:

تعتبر مشتقاتoxazolidinone،Oxindoleكمضاد للجراثيم عن طريق تثبيط تخليق البروتين الجرثومي، وهي أحدث فئة اصطناعية من مضادات الميكروبات، تستخدم كعوامل مضادة للجراثيم و أيضا لعلاج العديد من الالتهابات الخطيرة التي تسببها الأمراض البيطرية والبشرية وسلالات مقاومة متعددة من البكتيريا[29]، من الأمثلة:



المراجع:

[1] G. Kaur, R. Singh. *Int. J. Pharm.Sci.* (2014), 6-8.

[2] V. J. Ram, A.Sethi, M.Nath, R.Pratap. Five-Membered Heterocycles. 2019, 149-478.

[3] A. V. Baeyer. Chem. Ber. (1878), 11-582.

[4] T.V. RajanBabu; B. L .Chenard; M. A. J. Petti, Org. Chem. 1986, 51-1704.

[5] G. J.Quallich; P. M. Morrissey, Synthesis 1993, 51.

[6] M. W.Rutenberg; E. C. Horning, Org. Synth. Coll. 1963, IV, 620.

[7] I. Gruda, J. Can, Chem. 1972, 18-50.

[8] A. H. Jackson, Chem. Ind. 1965, 1652.

[9] K.Hirao; N.Morii;T .Joh; S.Takahashi, Tetrahedron Lett. 1995, 36-6243.

[10] P. G.Gassman; D. P.Gilbert; T.-Y. J. Luh, Org. Chem. 1977, 42-1340.

[11] L.-Q.Yang; K.-B.Wang; C.-Y. Li, J. Eur. Org. Chem. 2013, 2775.

[12]https://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB6160645_EN.htm.11/03/2020 :2030:25.

[13] A .Wahl; P. Bagard, Bull. Soc. Chim. 1909, 5- 1033.

[14] A .Wahl; P.Bagard, Compt. rend. 1910, 149- 132.

[15] S.Ölgen; E.Akaho;D.Nebioglu, Farmaco 2005, 60, 497-506. http://dx.doi.org/10.1016/j.farmac.2005.01.015 PMid:15927182.

[16] W.Zhang;M.-L. Go, Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 2077-2090. http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.12.052 PMid:19200740.

[17] T.Jensen ; , R. J. Madsen, Org. Chem. 2009, 74, 3990-3992. http://dx.doi.org/10.1021/jo900341w PMid:19371090.

[18] R.Grigg; S.Whitney; V.Sridharan; A.Keep; A. Derrick, Tetrahedron 2009, 65, 4375-4383. http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2009.03.065.

[19] G.Liu ; T.Huang; Y.Zhang;X.Liang; Y.Li; H. Li, Catal. Commun. 2011, 12, 655-659.

[20] D. P.Phillips; A. R.Hudson; B.Nguyen; T. L.Lau; M.H. McNeill; J. E.Dalgard; J.-H.Chen; R. J.Penuliar; T. A.Miller; L.Zhi, Tetrahedron Lett. 2006, 47, 7137-7138.

[21] J.Busch-Petersen ; E. J. Corey, Org. Lett. 2000, 2, 1641-1643.

[22] K.Lackey; M.Cory; R.Davis ; S. V.Frye; P. A.Harris ; R. N.Hunter;D. K. Jung ; O. B.McDonald ; R. W.McNutt ; M. R. Peel;R. D.Rutkowske; J. M.Veal; E. R. Wood, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 223-226.

[23] N.Itoh,; T.Sakamoto; E.Miyazawa; Y. J. Kikugawa, Org. Chem. 2002, 67, 7424-7428.

[24] He Y et al. Oxindoles with Anti-HIV Activity. US20027205328 (2002).

[25] Tao J et al. Design, synthesis and biological evaluations of noveloxindoles as HIV-1 non- nucleoside reverse transcript taseinhibitors, Part I. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.2006; 16; 2105–2108.

[26] Barbara VS et al. Synthesis of ferrocenyloxindole compounds with potential anticancer activity, J BrazChem Soc. 2008; 19(7):1244-1247.

[27] Jr. Melvin, and S.Lawrence, Oxindole anti-inflammatory agents. US4686224 (1987).

[28] Saul BK. 3-Substituted 2-oxindole-1-carboxamides as analgesic and anti-inflammatory agents. US4556672 (1985).

[29] Vara Prasad VN, Gary L and Mikhail G. OxindoleOxazolidinone as Antibacterial Agent. US0229348 (2006)

المحور الثاني:

النمذجة الجزيئية

1.مقدمة :

الكيمياء الحاسوبية هي فرع من الكيمياء التي تستخدم محاكاة الحاسوب[1] للمساعدة في حل المسائل الكيميائية، وهي إحدى فروع الكيمياء النظرية[2] تهدف إلى ابتكار تقريبات رياضية فعالة لحل مسائل الكيمياء النظرية بأسرع وقت وأقل كلفة.

وتكمن أهمية الكيمياء الحاسوبية في تداخلاتها مع مختلف العلوم الأخرى حيث شملت الكيمياء النظرية وميكانيك الكم و الترموديناميك ...وغيرها. ولسهولة طرق الكيمياء الحاسوبية تم استخدامها للوصول إلى مكتسبات إضافية حول المركبات التي تتم معالجتها في المختبر، فهي تساعد على فهم[3] المشكلة بشكل كامل ومعالجتها بطرق حسابية بسيطة بدلا من الوسائل التجريبية، حيث يمكن من خلالها تحديد التغيرات التي تطرأ على مختلف المركبات الكيميائية والوصول إلى نتائج جيدة.

وتهدف أيضا إلى التنبؤ ببنية وفاعلية الجزيئات (التفاعلات)، ويمكن تقسيم طرق النمذجة الجزيئية إلى ثلاث[4]فئات:

- طريقة ميكانيك الكم
- طريقة النصف تجريبية
- طريقة التجريبية

2.ميكانيك الكم :

1.2. معادلة شرودنغ Schrödinger:

إن معادلة شرودنغ Schrödinger هي نقطة الانطلاق لأية مناقشة في ميكانيك الكم، والنموذج الكامل للمعادلة المتعلقة بالزمن (01) والمعادلة التي لا تعتمد على الزمن (03) على التوالي[5] [6] [7]:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial \mathrm{t}} = -\frac{i}{\hbar}\hat{\mathrm{H}}\Psi \qquad (01)$$

في هذه المعادلة تعني Ψ دالة موجية تصف النظام الكمومي (نظام صغري مثل حجم الذرة).

$\hbar$: ثابت بلانك المخفض.

$\hat{\mathrm{H}}$: معامل هاميلتون يصف الطاقة الكلية لكل دالة موجية معتبرة .

معادلة شرودنغ(02) المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية تحت تأثير مجال[8]:

$$i\hbar\frac{\theta}{\theta \mathrm{t}}\,\Psi(r,t) = \frac{-\hbar^2}{2\mathrm{m}}\nabla^2\Psi(r,t) + \mathrm{V}(r,t)\Psi(r,t) \quad (02)$$

حيث أن:

m :كتلة الجسيم. V: تأثير حقل خارجي.

$\hbar$: ثابت بالانك مقسوم على2π. t:الزمن

$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$. r: حيث المتجه r=xi+yj+zk.

تتكون المعادلة من جزئين : الجزء الأول $\frac{-\hbar^2}{2m}\nabla^2$ وهو يمثل مؤثر طاقة الحركة للجسيم، والجزء الثاني $V(r,t)$ وهو يمثل مؤثر الطاقة الكامنة للجسيم في المجال التوافقي (مثل مجال نواة الذرة) المجال التوافقي موصوف بالدالة $V(r,t)$ التي تعتمد على الزمن t والمكان r.

وتتعامل معاملة شرودنغر مع الجسيم (إلكترون مثلا) الذي يتحرك في مجال نواة (مشحونة) على أنه في هيئة دالة موجية $\Psi(r,t)$:معتمدة على الزمن والموقع، حيث يعطي حل المعادلة صفات الجسيم وما يمكن له أن يمتلك من طاقة .

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \qquad (03)$$

عندما يؤثر معامل هاميلتون على الدالة الموجية Ψ فربما تكون النتيجة متناسبة طردياً مع نفس الدالة الموجية، فإذا كانت كذلك فتكون Ψ حالة مستقرة، ويعطي ثابت التناسب E طاقة الحالة Ψ .ولحل هذه المعادلة يجب إيجاد قيمة كل من E و Ψ.

2.2. تقريب بورن-أوبنهايمر (l'approximation Born–Oppenheimer):

إن حساب الطاقة ودالة الموجة داخل الجزيئات حسب معادلة شرودنغر هي عملية شبه مستحيلة، وسعيا إلى تسهيل حسابها ينص هذا التقريب على أنه يمكن إلى حد كبير إهمال التفاعلات داخل الذرة بين النواة والالكترونات بسبب ضخامة الفرق بين كتلتي الإلكترون والنواة وبالتالي بالإمكان افتراض أن النواة بالنسبة للإلكترون هي في حالة سكون[5].

يمكن استخدام تقريب بورن–أوبنهايمر لإيجاد المؤثر هاملتون الالكترونات، والذي يهمل الطاقة الحركية للنواة، وذلك وفق المعادلة التالية:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla_i^2 + \sum_I \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J e^2}{r_{IJ}} - \sum_I \sum_i \frac{Z_I e^2}{r_{iI}} + \sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (04)$$

ويستخدم الهاملتون في معادلة شرودنغر لوصف حركة الالكترونات في مجال نواة ثابتة:

$$\hat{H}^{elec}\Psi^{elec} = E^{eff}\Psi^{elec} \qquad (05)$$

وحل هذه المعادلة ينتج عنه حل للدالة E^{effc} (دالة الكمون النووي)التي تعتمد على التنسيق النووي ووصف أسطح الطاقة الكامنة للنظام.

3.2. معادلات هارتري–فوك (Équations de Hartree–Fock)

في معظم حسابات البنية الالكترونية، نحاول عادة احتساب مدارات الجزيء ولكن بالنسبة للعديد من مسائل الأجسام لا يوجد هناك أي حل صحيح، لذا تقدم لنا نظرية التغيير آلية تساعد على تقرير ما إذاكانت الدالة الموجية المقترحة هي أفضل من الاخرى (التي تملك الطاقة الأدنى). يمكن الحصول على معادلات الهارتري–فوك (HF) من خلال إدخال هذا الشرط في العبارة الجبرية للطاقة، يأخذ محدد فوك fi الشكل التالي [5]:

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^{N}\{J_i(1) - K_j(1)\} \qquad (06)$$

يأخذ محدد فوك fi لنظام الطبقة المطبقة الشكل التالي:

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^{N/2}\{2\,J_i(1) - K_j(1)\} \qquad (07)$$

تأخذ معادلات هارتري–فوك بشكل القيمة ذاتية الأساسية:

$$f_i x_i = \delta_i x_i \qquad (08)$$

3. الطرق النظريات المستعملة في الكيمياء الحسابية:

1.3. الطرق الكمية:

1.1.3. طريقة الحل الشامل Ab –initio:

كلمة Initio Abهي كلمة لاتينية و تعني (من البداية)[9]، تعتمد هذه الطرق أساسا على نظريات ميكانيكا الكم و حلولها من البداية(الاعتماد على ثوابت فيزيائية كشحنة وكتلة الإلكترون, سرعة الضوء..)[10][11]، أي أنها تعتمد على حل معادلة شرودنغر التي تصف حركة الإلكترون داخل الجزيء، وعند حلها يتم الحصول على طاقة و دالة موجية في شكل معادلة رياضية تعبر عن التوزيع الالكتروني داخل الجزيء[12], الذي يمكننا من التعرف على

العديد من خصائص الجزيء كحساب قطبية الجزيء (المواضع المحبة للنوى والمواضع الفقيرة المحبة للالكترونات), طاقة التأين, حساب البنية الفراغية الجزيئية.... [10] [11].

معادلة شرودنغر هي ركيزة من ركائز الكيمياء النظرية و الحاسوبية, إلا أنها غير قابلة للحل إلاللأنظمة وحيدة الإلكترون, لذلك يستوجب إدخال عدة تقريبات رياضية يتم من خلالها إهمال التأثير المتبادل بين الالكترونات من أجل حل معادلة شرودنغر، والتي تكتب على النحو التالي[13] [14]:

$$\hat{\mathrm{H}}\Psi(r) = E\Psi(r) \qquad (09)$$

يتم في هذه الطريقة تقسيم معادلة شرودنغر متعددة الالكترونات إلى عدة معادلات بسيطة وحيدة الإلكترون ينتج عن حلها دالة موجية تدعى (المدار) وطاقة تسمى طاقة (المدار)، وبمقارنة طرق Ab Initio مع طرق الميكانيكا الجزيئية من حيث السرعة نجد أن هذه الطريق أبطأ بكثير من طرق الميكانيكا الجزيئية, أما من حيث الدقة فتكون أدق.

نظرا لعدم مراعاة التأثير المتبادل بين الالكترونات تم تطوير عدد من النظريات والطرق التي تنطلق من طريقة هارتري و فوك تقوم بإضافة الترابط الإلكتروني, لتحسين وتدقيق طرق الحساب والوصول إلى نتائج أكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة أو الشكل الفراغي للجزيء, و منهذه الطرق نذكر[13][14]:

- MCSCF: Multi-Configurational Self-Consistent Field.

في هذه الطريقة تتم عملية تحسين المدارات للاستخدام مع الدالة موجية متعددة, تكون أكثر دقة مقارنة بحساباتCI، كما تستخدم للتنبؤ بطاقة الترابط.

- GVB: The Generalized Valence Bond method.

طريقة رابطة التكافؤ المعممة (GVB) هي طريقة مصغرة من MCSCF حيث تعتمد على زوج من المدارات لكل رابطة جزيئية.

- CI: Configuration Interaction.

من الممكن أن تنشأ دالة موجات CI وتبدأ بحسابات MCSCF بدال 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 CC:

(Coupled Cluster وطريقة(MPn: Mùller-Plesset Perturbation Theory)
(Theory

حيث n تمثل ترتيب التصحيح[3].

2.1.3. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة (DFT):

وهي طريقة عرفت اهتماما كبيرا في أواخر الثمانينات وحتى في وقتنا الحاضر[15]، حيث في نظرية دالة الكثافة كل خصائص الحالة الأساسية في نظام الجسيمات تتفاعل مع بعضها البعض من حيث الكثافة الإلكترونية، أما تاريخيا فتعود جذور نظرية دالة الكثافة (DFT) لنموذج الذي وضعه توماس وفرمي في عام (1927) ومع ذلك لاحظ أن نظرية دالية الكثافة أنشئت فعلا مع ظهور النظريات الأساسية لهونبرغ وكونها أكثر دقة في عام (1964)[16] .

وتعرف الدالة الوظيفية بأنها دالة ينتج عن حلها دالة أخرى أي دالة فتعتبر الطاقة تابع لدالة الكثافة[17][3]وتعتمد هذه الطريقة على معادلة شرودنغر[18]، كمثيلاتها من طرق initio Ab و الطرق الشبه تجريبية, إلا أنها تستخدم التوزيع الإلكتروني المباشر(دالة الكثافة الالكترونية) بدلا من الدالة الموجية[19][20].

يمكن التعبير عن الطاقة الالكترونية بمعادلة Sham-Kohn:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} (10)$$

E^T طاقة الحركية الناجمة عن حركة الإلكترونات.

E^V طاقة الكامنة تشمل تفاعلات(نواة-إلكترون)، (نواة-نواة).

E^J تنافر إلكترون-إلكترون.

E^{XC} يمثل تبادل طاقة ميكانيك الكم التي تمثل مدار الإلكترون وديناميكية طاقة الربط ويرجع ذلك لحركة مشتركة للإلكترونات أحادية.

E^Jو E^Vو E^T تمثل الطاقة الكلاسيكية لتوزيع الإلكترون باستثناء تنافر(نواة - نواة)يمثل وظيفة كثافة الإلكترون[21][22].

2.3. الطرق نصف التجريبية :

تعتمد طريقة الحساب في الطرق الشبه عملية على معادلة شرودنغر, لذلك تعد من الطرق الشبيهة إلى حد كبير لطرقAb Initio، إلا أن في هذا النوع من الحسابات يتم حل معادلة شرودنغر بمعاملات تجريبية, حيث يتم

استبدال التكاملات المعقدة في طرقAb Initio بمعاملات وتكاملات تجريبية تسحب من قاعدة بيانات التكاملات ذات نتائج عالية الدقة كحسابات الطرق ذات المستوى العالي مثلDFT[13][14].

لكن من أجل جعل الحسابات أقل استهلاكا للوقت، يتم حساب مواقع إلكترونات التكافؤ فقط (ليس كل الالكترونات)[5].

يمكن عرض الطريقة النصف التجريبية حسب الاعتبارات التالية:

- MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

الذي يأخذ في الاعتبار التنافر بين أزواج الإلكترونات وبين الإلكترونين فيما بينهما[23].

- ZINDO: Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap.

تسمى هذه الطريقة بطريقة المنظار الطيفي، حيث تعتمد هذه الطريقة على Huckel للالكتروناتπ، يتم استخدامها لنمذجة الأنظمة المعدنية الانتقالية، أما في حالة استخدامها لتحسين الهندسة الجزيئية فإنها لا تعطي نتائج ايجابية[3].

- INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

الذي يتضمن تكاملات التنافر الإلكترونية أحادية بين المدار الذري من نفس الذرة[24].

- SAM1:Semi-Ab-Initio Model 1.

وتحسب تكاملات بين إلكترونين باستخدام مجموعة أساس G-STO 3القياسية[25].

- AM1:Austin Model 1.

تهدف إلى القضاء على المشاكل التي تصادف من طريقة MNDO ويمكن أن يحدد بعض الخصائص التي لا يمكن تأسيسها تجريبيا[26]، وهي طريق سريعة جدا شائعة لنمذجة المركبات العضوية حيث تعطي نتائج أكثر دقة على خالف بقية الطرائق شبه التجريبية. تستخدم لتحسين طاقات التنشيط وتوقع الهندسة الجزيئية. وتكون أكثر دقة لطاقات رابطة الهيدروجين[3].

- PM3: Parameterized Method 3.

وهو نموذج قوي من نماذج NDDO يستمر استخدامه على نطاق واسع[27]، تستخدم هذه الطريقة تقريبا نفس المعادلات المستعملة في AM1 ، وهي أكثر دقة منها وخاصة في حساب الزوايا رابطة الهيدروجين، كما تستخدم لحساب الخصائص البنيوية, الطاقة الكلية, حرارة التشكل[28]،و قد تؤدي بعض خصائص مجوعة PM3 إلى سلوكيات غير طبيعية لا تزال قيد المعالجة[27].

3.3. طرق الميكانيكا الجزيئية :

تعتبر هذه الطرائق من أبسط الطرائق المستخدمة و أسرعها و لكنها في المقابل تعطي نتائج أقل دقة مقارنة مع طرائق ميكانيكا الكم، تكمن أهميتها في سرعتها و يتم استخدامها للمركبات ذات البنية الكبيرة نسبيا مثل البروتينات و الستيرويدات و غيرها[3]، في هذه الطرائق يتم النظر إلى الجزيئات على أنها مجموعة من الكرات المتصلة مع بعضها البعض بواسطة النوابض، و بالتالي عند معرفة الطوال الطبيعي (المستقر) بين ذرتين و قيمة الزاوية و الطاقة اللازمة للشد أو الحني لهذه الرابطة (النابض) عندها يمكن حساب طاقة هذه المجموعة من النوابض و الكرات، أي بمعنى آخر يتم تغيير البنية الفراغية للجزيء حتى الحصول على أقل طاقة ممكنة (أي تهيئة البنية الفراغية و تحسينها)[12].

لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطى الطاقة لتفاعل مثل دالة المسافة، الزاوية أو الشحنة[29][30].

يعبر عن الطاقة الفراغية الكلية بمجموع طاقات التفاعل كما توضحه المعادلة التالية:

$$E_{steric\ energy} = E_{str} + E_{bend} + E_{tor} + E_{VdW} + E_{qq} \qquad (11)$$

E_{str} طاقة استطالة الرابطة، E_{bend} طاقة الانحناء و E_{tor} طاقة الالتواء، E_{VdW} طاقة فاندر فالس, E_{qq} الطاقة الكهربائية الساكنة.

$$\boldsymbol{E_{stericenergy} = E_{tot}}$$

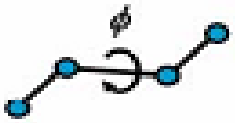
$$= \sum_{bonds} k_r(r - r_{eq})^2 + \sum_{bonds} k_\vartheta(\vartheta - \vartheta_{eq})^2 + \sum_{bonds} \frac{V_n}{2}[1 + cos(n\Phi - \gamma)]$$

$$+ \sum_{i<j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^{6}} + \sum_{i<j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon R_{ij}} \qquad (12)$$

$$E_{str} = \sum_{bonds} k_r(r - r_{eq})^2$$

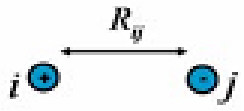
$$E_{bend} = \sum_{bonds} k_\vartheta(\vartheta - \vartheta_{eq})^2$$

$$E_{tor} = \sum_{bonds} \frac{V_n}{2}[1 + cos(n\Phi - \gamma)]$$



$$E_{VdW} = \sum_{i<j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^{6}}$$

$$E_{qq} = \sum_{i<j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon R_{ij}}$$



1.3.3. أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية:

تختلف طرائق الميكانيكا الجزيئية باختلاف حقول القوة، فحقل القوة هو عبارة عن مجموعة من المعاملات و المعادلات التي تصف الذرات و العلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات)، و بالتالي تم تطوير الكثير من هذه الطرائق و منها التالي[12]:

- AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

تهدف في المقام الأول لدراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات والنيوكليوتيدات[29].

- CHARMM: Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics.

تستخدم عادة في الدراسات البيولوجية والصيدلانية[30].

- OPLS: optimized potential for liquid simulations.

هو الأفضل في استنساخ الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة[31].

- MMFF: Merck Molecular Force Field.

تستخدم في الأصل لمحاكاة ديناميات الجزيئية، كما شهدت استخداما كثيرا لتحسين بنية المركبات[32].

- UFF: Universal Force Field.

تعني القوة العالمية تستخدم في معالجة المركبات غير العضوية, تستخدم أربعة شروط للتكافؤ. باستثناء الكهرباء[33].

- Dreiding: The Dreiding force field.

له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات والسوائل بكميات كبيرة، وأيضا تستخدم لنمذجة الجزيئات[34].

الفرق بينها هو شكل الدالة المحددة للطاقة و المعاملات الأساسية المستخدمة. تم تهيئة هذه الطرائق بحيث تكون ملائمة للاستخدام في مجموعة من المركبات أكثر من غيرها[12].

4. تطبيقات الكيمياء الحسابية :

يمكن من خلال الكيمياء الحسابية إيجاد (توقع أو تكهن، بالنسبة للمركبات الجديدة و المجهولة) الطاقة الجزيئية و البنية الفراغية، الطاقة و البنية الفراغية للحالات الانتقالية، طاقة الرابطة و طاقة التفاعل، المدارات الجزيئية، عزوم ثنائية القطب (متعددة الأقطاب)، الشحنات الذرية، ترددات الاهتزازات، مطيافيةRAM، IR،خصائص الـ RMN ،الاستقطاب، خصائص الكيمياء الحرارية و طريقة التفاعلو آلية التفاعل.

1.4.البنية الجزيئية Molecular Structure:

يمكن ايجاد البنية الجزيئية عند نقاط الاتزان ويمكن من خلال معرفة الحالة الانتقالية و طاقة المواد الداخلة والخارجة وتوقع سرعة تفاعل ما.

2.4.الفعالية الكيميائية ChemicalReactivity:

من خلال معرفة اماكن تموضع الالكترونات في الجزيء يمكن ايجاد المواقع المحبة للنوى و المواقع المحبة للالكترونات ,كما يمكن حساب شحنات الذرات منفردة و حساب العزم ثنائي القطب (او العزم متعدد الاقطاب)،بالاضافة الى الخصائص الحرارية مثل طاقة جيبسوالانتالبيه .

3.4.المطيافيات:

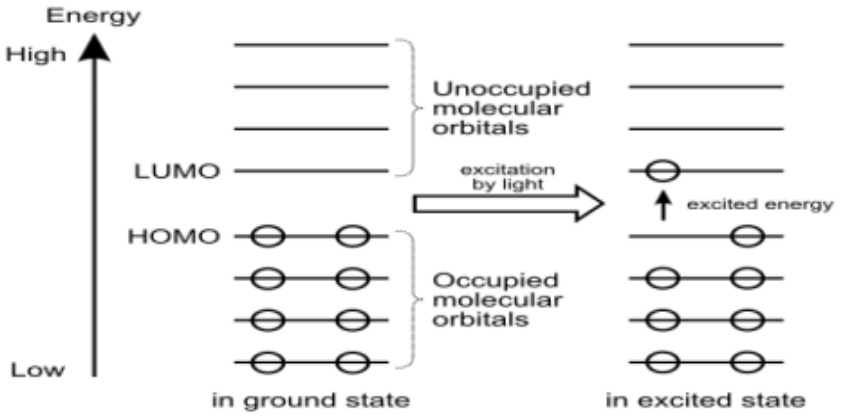
وخاصة IR, RMN, UV, RAMN يمكن توقع و حساب مطيافيات مختلفة للمركبات المجهولة و الجديدة[35][36].

5. المدارات الجزيئية الحدودية LUMO وHOMO:

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

HOMO:هو أعلى مدار جزيئي مشغول بالالكترونات.

LUMO:هو أدنى مدار جزيئي غير مشغول بالالكترونات.



الشكل(II-1):توضيح للمدارات الجزيئية HOMO وLUMO

يوضح الشكل(II -1) المدارات الجزيئية حيث أن كل دائرة تمثل إلكترون في المدار الجزيئي وعندما يمتص الإلكترون طاقة كافية فإنه يقفز من مدار HOMO إلىLUMO[37].

بالإضافة إلى ما ذكر، فإن هناك مفهوم إضافي وهو المدار الجزيئي المشغول فرديا SOMO وهو يمثل حالة خاصة من HOMO،يستخدم للإشارة إلى المدارات الجزيئية نصف المشغولة في حالة الجذور الحرة[38].

6. العلاقة بنية– فاعلية (QSAR) :

تعتبر دراسة العلاقة الكمية بنية – فاعلية (QSAR) ذات أهمية كبيرة في الكيمياء الحديثة والكيمياء الحيوية لأنها تبحث عن تحويل مركبات ذات خواص مرغوبة باستخدام الحدس الكيميائي والخبرة في العمليات الحسابية حيث تتميز أساليب QSARبافتراضين فيما يتعلق بالعلاقة بين البنية الكيميائية والفاعلية الحيوية للمركبات. الأولى هي أنها تسمح بالأخذ من القياسات الكمية للخواص الهيكلية الخاصة بالنشاط البيولوجي للمركب, وهذه الخواص يمكن أن تكون فيزيائية كيميائية مثل معامل التقسيم أو البنية الفراغية.....أما الافتراض الثاني هو الوصف الرياضي لعلاقة النشاطية البيولوجية المرغوب تحسينها[39].

1.6.بعض خصائص الـ QSAR:

- **معامل التجزئة:** هو عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة, وتقرب الوسط إلى جسم الكائن الحي ونشاطه البيولوجي فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية أقل قدرة على تمريرالأغشية الدهنية والمواد التي تتراكم بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية وبالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. لمعامل التجزئة تأثير كبير على الذوبان

والامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز الأدوية, وقدر هانش وليو Léo et Hunch أن الجزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية[39].

إن أفضل طريقة لتقدير قدرة المركب على الذوبان في الوسط المائي والوسائط العضوية هو قياس درجة الإحساس بالذوبان ويقدر ذلك بحساب توزع الدواء بين وسط مائي وعضوي مكون من مذيب الاكتانول.

$$\log p = \frac{[c]_{octanol}}{[c]_{Eau}}$$

$[c]_{octanol}$ هو تركيز المادة المذابة في الطور العضوي (أوكتانول), $[c]_{Eau}$هوتركيز المادة المذابة في الطور المائي.

- **القطبية:** هي تعبير عن التوزيع الإلكتروني في المادة وهي ضرورية لربط أو إطلاق المادة (الجزيئات الضخمة) في أغشية الكائن الحي وبالتالي تحدد ما إذا كانت الاستجابة البيولوجية قد تحدث أم لا[39].
- **التركيب الفراغي:** قد يؤثر التركيب الفراغي على إمكانية التفاعل مع الجزيئات الكبيرة للكائن الحي, حيث يجب أن يكون الحجم والشكل مناسبين بالمستقبل أو الإنزيم قبل أن يحدث الإجراء البيولوجي[37].
- **السطح الجزيئي:** هو عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الواقعة محيطيا, وهو ما يفسر سطح التلامس المستقبليLigand [42,41].
- **مساحة الشبكة:** هي طريقة شبكية وهي الطريقة الأسرعوالأكثر تقريبًا. بغض النظر عن المنطقة التي يمكن الوصول إليها بالمذيبات[43], في هذه الطريقة يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة[44].
- **الحجم الجزيئي:** هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة والضغط العاديين. حسابه مشابه جًدا لحساب السطح, يتم تعريف الحجم بالعالقة التالية[45]:

$$\mathrm{V} = \frac{\mathrm{w}}{\mathrm{d}}$$

w:الكتلة الجزيئية، d: الكثافة .

- **الانكسارية المولية:** إن الانكسار هو حالة خاصة من الحجم الجزيئي, لأن الانكسارية هي جودة الانكسار للجسم, فهي تستخدم في الكهرباء الإشعاعية في علم الأحياء[46].

في الكيمياء, يعتبر الانكسار الجزيئي معيارًا مهما لقياس العامل الاستاتيكي, فمن المهم في الحالة التي تكون فيها المستبدلة تمتلكπإلكترونات أو ثنائيات حرة يتم تعريف الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية[39]:

$$MR = V\frac{n^2 - 1}{n^2 + 1}$$

v : حجم الجزيئة, n:معامل الانكسار.

- **الاستقطاب**: الاستقطاب في الجزيء هو السهولة التي تتشوه 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 مهًما جًدا في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية[39]:

$$p(e) = \varepsilon_0 \ \alpha E$$

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

المراجع الأجنبية:

[3] D. Young, Computationalchemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley& Sons.(2004).

[4] Dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/…/chapitre2-Mostffaoui-Larbi.pdf, 20-02-2020.

[6] I. N. Levine, Quantum Chemistry, 5th Edition. USA, New Jersey, Prentice-Hall, Inc (2000).

[7] Æ. Frisch, and M. J. Frisch, Gaussian 98 User's Reference, 2nd Edition. U. S. A.: Gaussian, Inc (1999).

[8] E.schrodinger. the physical review. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. Vol.28, No.6.

[9] P. E. G. Lewars, Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics, Ontario: Springer.(2011).

[10] W. J. Hehre, Ab initio molecular orbital theory. Accounts of Chemical Research (1976), 9(11), 399-406.

[11] H. F. Schaefer III, Quantum chemistry: the development of ab initio methods in molecular electronic structure theory. Courier Corporation. (2012).

[12] E.G. Lewars, Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. (2016).

[13] F.Jensen, Introduction to computational chemistry. Johnwiley& sons. (2017).

[14] W. Koch and M. Holthausen. A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed, Weinheim: Wiley VCHVerlag GmbH. (2001).

[15] E. Wimmer, "Electronic Structure Methods", Dordrecht, Kluwer, (1997).

[16] J. A. S. D. Sholl, Density functional theory: a practical introduction John Wiley & Sons (2011).

[17] D.Sholl, &J. A. Steckel, Density functional theory: a practical introduction. John Wiley & Sons (2011).

[18] J. K. L. J. W. Andzelm, Density functional methods in chemistry: Springer Science & Business Media, (2012).

[19] C. W . Bauschlicher Jr , & H . Partridge , A modification of the Gaussian-2 approach using density functional theory. The Journal of chemical physics, (1995), 103(5), 1788-1791.

[20] J. K.Labanowski, &J. W. Andzelm, (Eds.). Density functional methods in chemistry. Springer Science & Business Media. (2012).

[21] R.G. Parr, and W. Yang, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, in International Series of Monographs on Chemistry, R. Breslow, J.B. Goodenough,J.Halpern, and J.Rolinson, Eds. Oxford University Press,USA, New York (1989).

[22] D. Joubert, Ed. Density Functionals: Theory and Applications, Springer-Verlag, Germany, Heidelberg, DE (1998).

[23] M. J. S. Dewar, G.L. Glady, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. (1978).106, 6771 .

[24] W.P. Anderson, T. Cundari, R. Dargo, M.C. Zerner,Inorg.Chem. 29, 1 (1990).

[25] M. J. S. Dewar, C. Jie and J. Yu, Tetrahedron. 49, 5003 (1993).

[26] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healey and J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc.107, 3902 (1985).

[27] J.J.Stewart ,Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. Journal of computational chemistry, 10(2), 221-264. (1989).

[28] HyperChem (Molecular Modelling System) Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA. (2000).

[29] URL - http://www.amber.ucsf.edu/amber/amber.html

[30] URL - http://www.lobos.nih.gov/Charmm

[31] HyperChem 5.0 user manuals, Hypercube, Inc., FL (1996).

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

[33] T. A. Halgren, J. Computational Chem. (1996).17, 490.

[34] Http://www.igc.ethz. ch/GROMOS/index.

[35] E. G. Lewars , Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. (2016).

[36] P. A. Kollman, Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. Accounts of ChemicalResearch, (1996).29(10), 461-469.

[37] W.Boussebaa, Contribution à l'ètudeantioxydante et l'ètude de structure-activitè de quelques derivesdithioliques, universitèkasdimerbehouargla, Dèpartement sciences de matière, 2012, p64.

[39] The Danish Environomental Protection Agency, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and pesticides, pesticides Research No. 94 (2004).

[40] N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling ofDetoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thioneDerivatives,International journal of chemical research (2012).vol 4, pp. 134- 139.

[41] H.Kubinyi, G.Folkers, C.Yvonne Martin, 3D QSAR in Drug Design Springer,(**1998**).

[42] 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).

[43] HyperChem help

[44] OvidiuIvanciuc, 3D QSAR MODELS, Department of Organicchemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica"of Bucharest, Romania.

[45] Y. Cohen, Pharmacologie moléculaire, Masson, (1978).

[46] site internet, formules-physique.com.

المراجع العربية :

[1] م. ع. م. عطاء الله، اثر توظف المحاكاة الحاسوبية والعروض التوضيحية على تنمية مهارات استخدام شبكات الحاسوب لدى طلاب جامعة الأقصى، الجامعة الإسلامية- جامعة غزة، عمادة الدراسات العليا، (2015)،19.

[2] ا. جوش، رسائل إلى الكيمياء شابة، دارالمحررالأدبي للنشر والتوزيع، (2020)، 42.

[5] س.باكوبن و أ. هوده (تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية) مركز أبحاث الشرق الأوسط للجينات والتقنية البيولوجية، رأس نحاش، قضاء بترون، لبنان.

[38]ص.عويسي, مذكرة ماستر، الدراسة البنيوية والفيزيوكيميائية للمركب N-فينيل بنزان كربوهيدرازونويل كلوريد, جامعة الشهيد حمه لخضر- الوادي,2017.

الجزء التطبيقي

المحور الثالث:

النتائج و المناقشة

1. الأجهزة والبرامج المستعملة :

يتطلب أداء العمليات الحسابية للنمذجة برامج مناسبة تتراوح البرمجيات التي تستخدم في النمذجة الجزيئية بين البرامج الجزئية البسيطة التي تؤدى إلى مهمة واحدة فقط وبرامج شديدة التعقيد التي تقوم بدمج العديد من الطرق المختلفة[1]، وفي هذه الدراسة تطرقنا إلى سلسة من الوسائل والبرامج:

1.1. الأجهزة:

تم استخدام جهاز كمبيوتر من نوع msi، الموجود بكلية العلوم الدقيقة قسم الكيمياء المخبر01، ذو الخصائص التالية:

المعالج Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2620 v3@ 2.40 GHz، سعة القرص الصلبHDD 500GB، الذاكرةMemory installée (RAM):64Go بنظام تشغيل ويندوزWindows10.

1.2. البرامج:

❖ برنامج **Gaussian09 W**[2]: أحد البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحسابية (يوجدأكثر من خمسين برنامج) و منها(Spartan, ORCA, GAMESS) يمكنه العمل في نظام التشغيل ويندوز و لينوكس و يوجد منه نسخ لمعمارية 32 bit ومعمارية 64 bit.

❖ برنامج **GaussView 5.0.8** : التابع لبرنامج Gaussian (إنتاج نفس الشركة) من خلال هذا البرنامج نستطيع إدخال بيانات الحسابات من معلومات عن الشكل الفراغي والشحنة وطريقة العمل المتبعة ونوع العمل المراد تنفيذه، بالإضافة إلى ذلك مهمة هذه البرامج إظهار النتائج و الرسوم البيانية و الفراغية و حتى الحركية (في حالة الاهتزازات و آليات الفاعلات) و غيرها من النتائج. وقد تم العمل بالإصدار السادس ونظام التشغيل64-بت.

❖ برنامج **Hybercham**: هو أحد البرامج المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، وهو قادر على رسم الجزيئة ببعدين وثلاثة أبعاد وبإحداثيا تخطية وصولا إلى أفضل شكل مستقر للجزيئة[3][4].

❖ **برنامج ChemDraw15.1**: برنامج يستخدم لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية الأبعاد والصور الفراغية المختلفة، كما يشتمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط والكثافة الكترونية[5].

2. طريقة العمل:

1- نقوم برسم كل مركب في مساحة عمل برنامج ChemDraw (الملحق 1)، أو إذا توفر لدينا الاسم بقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس البرنامج .ثم نقوم بحفظه بالامتداد (mol.)و ذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى.

2- نفتح ملفات (mol.) بواسطة برنامج gaussview5.0.8 فتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل للبرنامج نقوم بإتباع خطوات محدد (الملحق 1) لتحقيق هدف النمذجة بالطريقة المناسبة و ثم يبدأ برنامج Gaussian09تلقائيا بالحساب(الملحق 1).

ملاحظة

نختار نوعية العمل (Opt+ freq) المتوفرة في البرنامج للتأكد من وصولنا إلى النقطة الحدية الدنيا (البنية الأكثر استقرار)، فوجود قيمة سالبة واحدة فقط تعني حالة انتقالية Saddle Point، وجود أكثر من قيمة سالبة تعني وجود عدة حالات انتقالية (Points SaddleOrder-Higher).

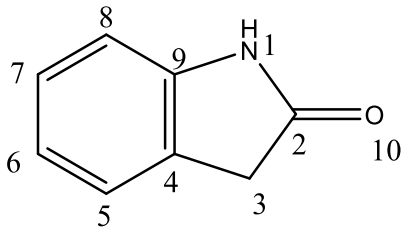
3- ثم نعيد نفتح ملفات (mol.) مرة أخرى بواسطة برنامج Hyperchem8.0.3 (الملحق 1) فتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل ثم نقوم بتحسين البنى بواسطة طريقة +MM و PM3 ثم نسحب خصائص QSAR بالذهاب إلى الأمر compute ثم QSAR properties.

3. الدراسة البنيوية لنواة oxindol –2:

بواسطة برنامج Gaussian 09 نقوم بحساب أطوال الروابط لنواة oxindol -2 (الشكل III -1)و مقارنتها بالقيم التجريبية لنواة الأندول قصد انتقاء الطريقة النظرية التي تعطي نتائج قريبة للنتائج التجريبية و ذلك لإتمام الدراسات الأخرى بها، و كذلك حساب قيم الزوايا الثلاثية والرباعية، النتائج موضحة في الجداول (3-III،2-III،1-III).

وقد تمت النمذجة باستخدام الطرق التالية:

- PM_3
- .Ab-intio/MP_2/6-31G*
- .DFT/B3LYP/6-31G*



الشكل(III -1): تمثيل 2- oxindol بواسطة برنامج ChemDraw

الجدول (III -1): أطوال الروابط

Ab-intio/ MP_2	DFT/B3LYP	القيمة (PM_3) (^0A)	القيم التجريبية	الرابطةa-b
6-31G (d)	6-31G (d)		[6]	
1.3859	1.3878	1.4263	1.43	N1-C2
1.3998	1.4011	1.4228	1.39	N1-C9
1.0135	1.0105	1.0084	1.00	N1-H11
1.5332	1.5403	1.5297	1.36	C2-C3
1.2232	1.2143	1.2059	1.23	C2-O10
1.5028	1.5087	1.5015	1.44	C3-C4
1.3888	1.3867	1.3804	1.37	C4-C5
1.4046	1.407	1.4328	1.45	C4-C9
1.4013	1.4029	1.4102	1.38	C5-C6
1.3979	1.3958	1.3937	1.37	C6-C7
1.3998	1.4007	1.4074	1.39	C7-C8
1.3905	1.39	1.3872	-	C8-C9

الجدول (III –2): يلخص قيم الزوايا الثلاثية

Ab-intio/MP_2	DFT/B3LYP	القيمة (PM_3)	القيم التجريبية	الرابطة
6-31G (d)	6-31G (d)	(^0A)	[6]	a-b-c
112.7542	112.8075	107.3392	107.40	C2-N1-C9
106.0603	106.0417	108.931	111.50	N1-C2-C3
103.9157	103.7824	102.7129	105.50	C2-C3-C4
118.9487	119.2567	118.3755	114.60	C4-C5-C6
120.5415	120.3363	121.0435	124.80	C5-C6-C7
121.1545	121.1525	121.2242	119.70	C6-C7-C8
117.4384	117.6357	117.5031	116.40	C7-C8-C9

الجدول (III –3): يلخص قيم الزوايا الرباعية

MP_2/Ab-intio	DFT/B3LYP	القيمة (PM_3)	الرابطة	
6-31G (d)	6-31G (d)	(^0A)	a-b-c-d	
-0.0081	-0.003	9.8358	D(9,1,2,3)	**1**
-179.9965	-180.0013	-171.7177	D(9,1,2,10)	**2**
-179.9996	-179.9947	151.1685	D(11,1,2,3)	**3**
0.0119	0.007	-30.3851	D(11,1,2,10)	**4**
0.0051	-0.0013	-8.1925	D(2,1,9,4)	**5**
-179.9973	179.9989	174.701	D(2,1,9,8)	**6**
179.9963	179.9901	-150.526	D(11,1,9,4)	**7**
-0.0061	-0.0097	32.3675	D(11,1,9,8)	**8**
0.0076	0.0057	-7.636	D(1,2,3,4)	**9**
-179.9965	-180.0032	-176.9597	D(2,3,4,5)	**10**
-0.0048	-0.0066	2.6644	D(2,3,4,9)	**11**
179.9983	179.9927	179.4828	D(3,4,5,6)	**12**
-0.0003	-0.0036	-0.1082	D(9,4,5,6)	**13**
0.0002	0.0052	3.2794	D(3,4,9,1)	**14**
-179.9975	-180.0049	-179.3848	D(3,4,9,8)	**15**
179.9991	180.0022	-177.0559	D(5,4,9,1)	**16**
0.0014	0.002	0.2799	D(5,4,9,8)	**17**
0.000	0.0076	-0.0742	D(4,5,6,7)	**18**
-0.0007	-0.0101	0.0951	D(5,6,7,8)	**19**

20	D(6,7,8,9)	0.0694	0.0082	0.0016
21	D(7,8,9,1)	176.5552	-180.0045	-179.9993
22	D(7,8,9,4)	-0.2544	-0.0042	-0.002

تحليل و تفسير نتائج الدراسة البنيوية

- من الجدول (III -1)نلاحظ أن أطوال الروابط المحسوبة متقربة مع القيم التجريبية لدرجة التطابق في بعض الأحيان مثل طول الرابطة N1-C9 (1.3998) بطريقة MP_2 و قيمتها التجريبية (1.39) و كذلك طول الرابطة N1-H11 (1.0084) بطريقة PM_3 و قيمتها التجريبية (1.00).

كما نلاحظ أن الروابطC-C (الكربونية) تكون طويلة مقارنة بأطوال الروابط التي تحوي ذرات مخالفة مثل النتروجين حيث أن أقصر رابطة هي N1-H11 بالتقريب طولها المحسوب و التجريبي هو 1.00 وهذا راجع إلى الفرق في الكهروسالبية بين الذرتين، و أطول رابطة هيC3-C4 (1.44) و ذلك لأنها رابطة أحادية و لا تدخل في الفعل الميزوميري للمركب و هي أكبر من كل الروابط الكربونية.

أما بالنسبة للرابطة C=Oفطولها عادة يكون في حدود 1.23 A°[7] بالنسبة للمركبات الكربونيل. يمكننا أن نلاحظ أن طريقة MP_2 أعطت قيمة قريبة جدا 1.2232 .

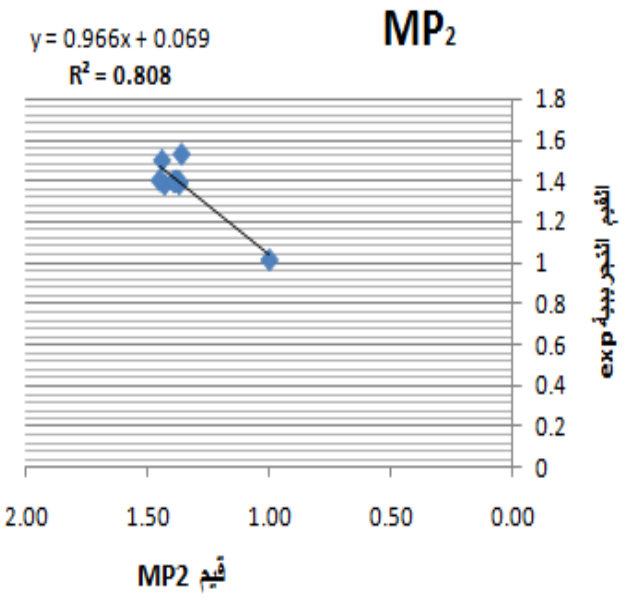
✓من الجدول (III-2) نلاحظ أن قيم الزوايا الثلاثية لحلقة البنزن أكبر منها في حلقة البيرولو ذلك لوجود ذرة النتروجين ذات الكهروسالبية العالية مقارنة بالكربون لذلك كان قيس الزوايا C2-N1-C9 و N1-C2-C3 في حدود 112 و 106 على التوالي و هما الأقل مقارنة بباقي الزوايا.

✓من الجدول (III -3) نلاحظ أن قيم الزوايا الرباعية تكون إما قريبة لـ0° أو 180° بالنسبة الطريقتين MP_2 و DFT مما يؤكد لنا أن البنية مستوية (هذا راجع للفعل الميزوميري).أما طريقة PM_3 فقيمها لا تدل على استوائية البنية لذلك سيتم استبعادها من المقارنة .

✓و نظرا للتقارب الملحوظ بين النتائج المحسوبة بالطرق MP_2, DFT فيما بينها ، و لزوم اختيار طريقة محددة تعطي نتائج قريبة و مشابهة للنتائج التجريبية ، قمنا بحساب معامل الترابط (R^2) لكل طريقة بواسطة برنامج Excelحيث أن:

حدود معامل الترابط يتراوح بين $0 < R^2 < 1$، كلما كان معامل التحديد قريب من 1 كلما كانت النتائج أكثر دقة[8].

فتحصلنا على النتائج الموضحة في الشكلين(III -2، III -3)حيث نجد أن الطريقة MP_2 لها معامل ارتباط(R^2=0.808) أكبر من معامل الطريقة DFT (R^2=0.802) . ومنه الطريقة MP_2 هي الطريقة التي سوف يتم متابعة الدراسات اللاحقة بها



الشكلIII-2: منحى بياني يمثل القيم التجريبية بدلالة قيم DFT

الشكلIII-3: منحى بياني يمثل القيم التجريبية بدلالة قيم MP_2

4. طاقة المركب 2-oxindol:

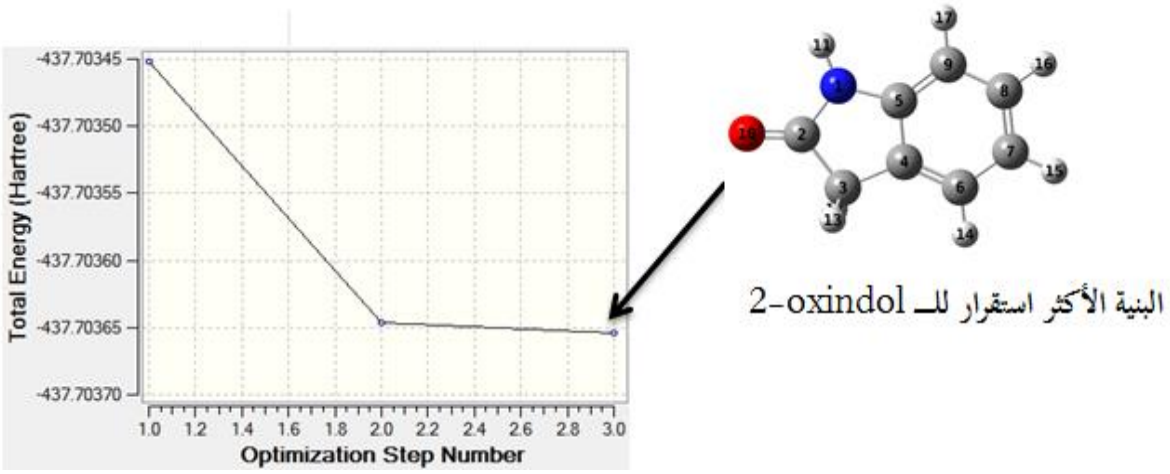
من خلال نتائج الدراسة البنيوية للمركب 2-oxindol فقد تم اعتماد الطريقة MP_2/ Ab-intio بالقاعدة 6-31G* كطريقة أحسن من الطرق الأخرى لأنها تعطي نتائج أقرب للنتائج التجريبية.

إن الحد الأدنى للطاقة معيار يحدد البنية التي يتبناها المركب 2-oxindol بالحصول على البنية الأكثر استقرارا كما في الشكل (III-4).

كما نلاحظ من خلال المنحنى الشكل (III-4) الذي يربط بين مراحل تحسين البنية و الطاقة الكلية لكل مرحلة، بأن المركب مر على ثلاثة مراحل حتى الوصول إلى الحد الأدنى للطاقة والتي وجدت قيمتها.

E_{tota}= -437.70365442 a.u.

ولقد تم التأكد من أن البنية أدناه هي الصغرى (minima) من خلال قيم التواتر للطيف الأشعة تحت الحمراء (الملحق1) حيث لاحظنا عدم وجود تواتر تخييلي (سالب).



الشكل (III-4): المنحنى يمثل مراحل التحسين بدلالة الطاقة الكلية

5. تحليل كثافة ميلكان Mulliken لذرات النواة الأساسية 2-oxindol:

تؤثر الشحنات الذرية على عزم ثنائي القطب، والاستقطاب الجزيئي، والبنية الإلكترونية، والسلوك الحمضي والقاعدي، والكثير من خصائص النظام الجزيئي و سطح الكمون الإلكتروستاتيكي[9] .

الجدول (III-4): قيم شحن الذرات لمركب 2-oxindol

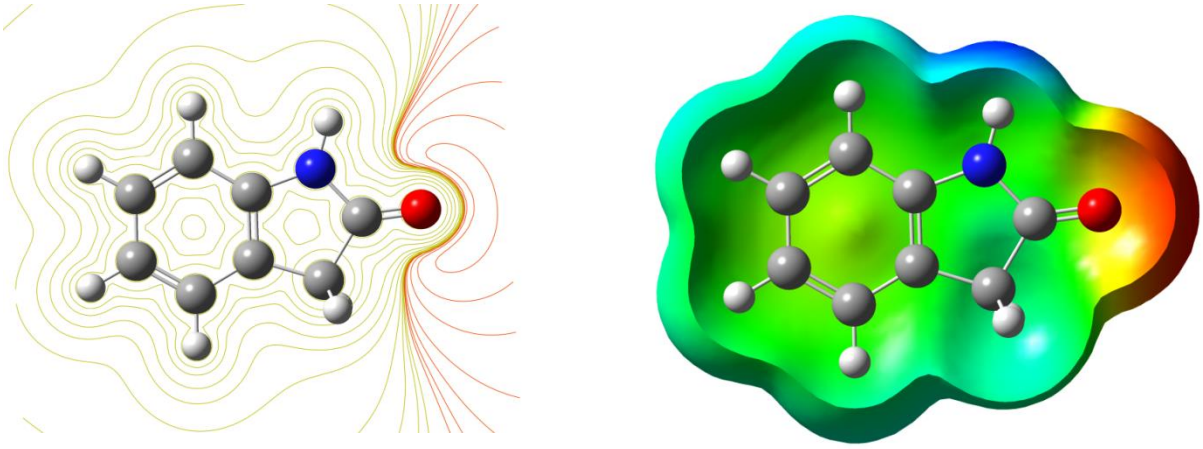
الذرات	الشحنة الذرية (Charge atomique)
N1	-0.852829
C2	1.044886
C3	-0.042026
C4	-0.046641
C5	0.026094
C6	-0.100592
C7	-0.009226
C8	-0.090135

C9	0.421725
O10	-0.773910
H11	0.228006

- من خلال الجدول(III-4)نلاحظ أن شحنة الذرات تتراوح بين 0.85289- و 1.044886، ومجموع قيم الشحن للذرات معدومة ، مما يدل على أن المركب غير مشحون (مستقر).
- تعتبر الذرات ذات الشحنة الموجبة (C2, C5, C9و كذلك ذرات H) أكثر عرضة للهجوم النكليوفيلي بينما الذرات الأخرى كلها ذات شحنة سالبة .
- للشحنات دور كبير في التأثير على الخصائص البنيوية التي سبق ذكرها مثل :
  - قصر طول الرابطة N_1-H_{11} الناتج عن التجاذب الشحني بين الذرتين.
  - طول الرابطة C_3-C_4 من خلال الجدول نلاحظ التشابه و تقريبا التساوي في قيمه الشحنتين للذرتين مما ينتج عليه تنافر و بالتالي زيادة في طول الرابطة.

6. سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي (MESP):

توضح الخرائط الإلكتروستاتيكية، والمعروفة أيضًا بخرائط الطاقة الإلكتروستاتيكية، أو السطوح الإلكتروستاتيكية، توزيعات الشحنة للجزيئات ثلاثية الأبعاد، حيث تمكننا من تصور توزيعات الشحنة للجزيئات وخصائص الشحنة المرتبطة بالجزيئات، كما تسمح لنا بتصور حجم وشكل الجزيئات في الكيمياء العضوية، لهذه الخرائط فائدة كبيرة في التنبؤ بسلوك الجزيئات خاصة المعقدة[10].



2D 3D

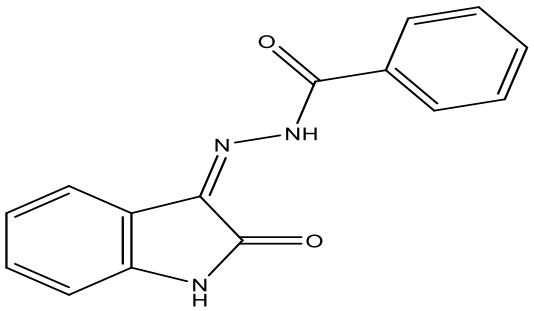
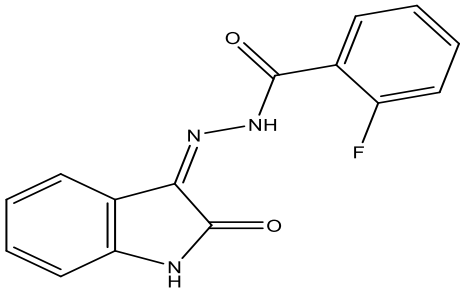
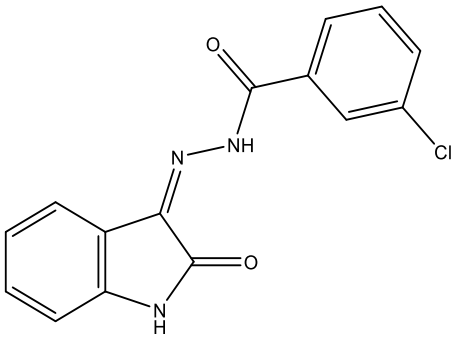
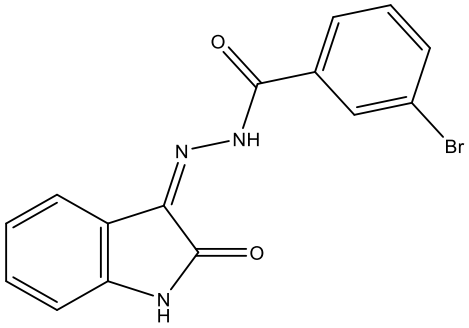
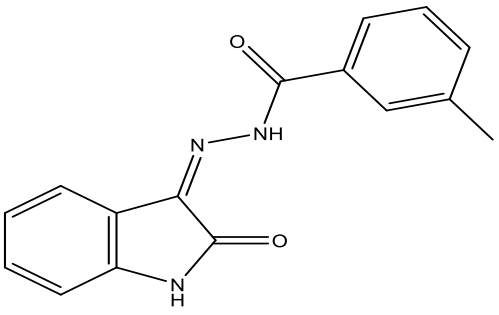
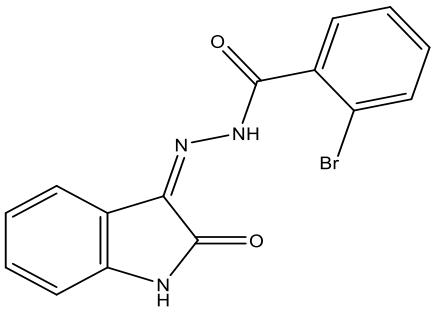
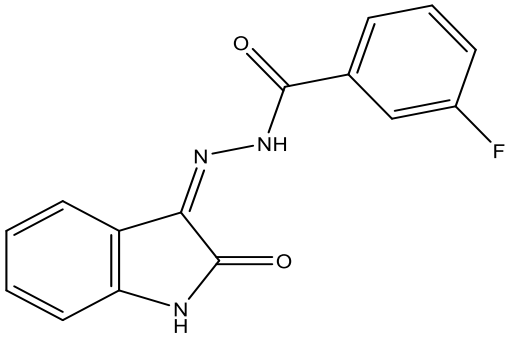
الشكل(III-5): يمثل سطح الكمون الإلكتروستاتيكي الجزيئي

- في خريطة الإلكتروستاتيكية 3D أعلاه (الشكل(III-5))حيث تعتبر أكثر وضوحا من 2D،تتميز المناطق ذات الكمون السالب باللون الأحمر أو الأصفر أو البرتقالي(لها كثافة إلكترونية كبيرة)، وعليه تكون هذه المواقع جاذبة للبروتونات، مثل ذرة الأكسجين و ذرات الكربون في حلقة البنزن و كذلك ذرة النتروجين جاذبة للبروتونات و تكون أكثر ميول للهجوم النيكليوفيلي.
- تتميز المناطق ذات الكمون الموجب باللون الأزرقالغامق أو البارد، وعليه تكون هذه المواقع (كل ذرات الهيروجين في المركب و خاصة المرتبطة بـN)تكون أكثر عرضة للهجوم النيكلوفيلي.
- أما المناطق ذات اللون الأخضر أو الأبيض فهي مناطق حيادية ذات كمون معدوم .

7. الدراسة الإلكترونية لمشتقات 2-oxindol :

بناءا على الدراسة السابقة و التي تبين لنا أن Ab-intio/ MP_2 بالقاعدة 6-31G* هي الطريقة الأحسن، فإننا سنعتمدها في هاته الدراسة على مشتقات 2-oxindol. حيث أن لدينا سبع مشتقات (الجدولIII-5)[7].

الجدول (III–5): يمثل مشتقات 2–oxindol

N^0	بنية المركب و إسمه	N^0	بنية المركب و إسمه
1	 N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide	2	 2-Fluoro-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide
3	 3-Chloro-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide	4	 3-Bromo-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide
5	 3-Methyl-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide	6	 2-Bromo-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide
7	 3-Fluoro-N'-(2-oxoindolin-3-ylidene)benzohydrazide		

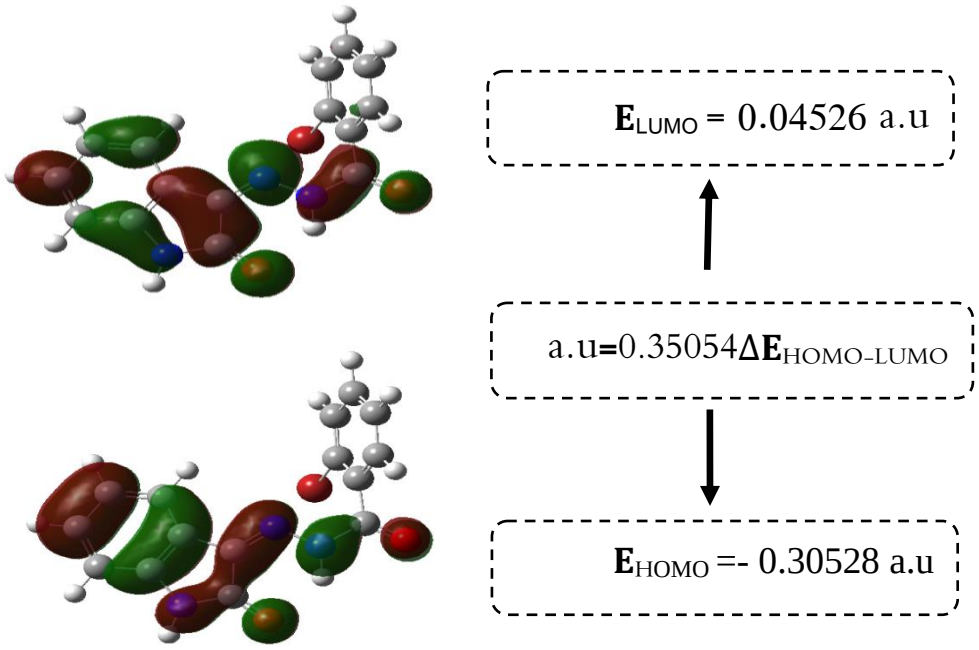
سنقوم في هذه الدراسة بحساب قيم طاقات المدارات الحدودية (LUMO وHOHO) لمشتقات **2-oxindol**والفرق في الطاقة (ΔE) الذي يعتبر مؤشر مهم جدا لتحديد تفاعلية المركبات في الكيمياء، وكذلك العزم القطبي.

الجدول(III-6): قيم الطاقات المدارات الحدودية HOMOوLUMO والعزم القطبي لمشتقات 2- oxindol

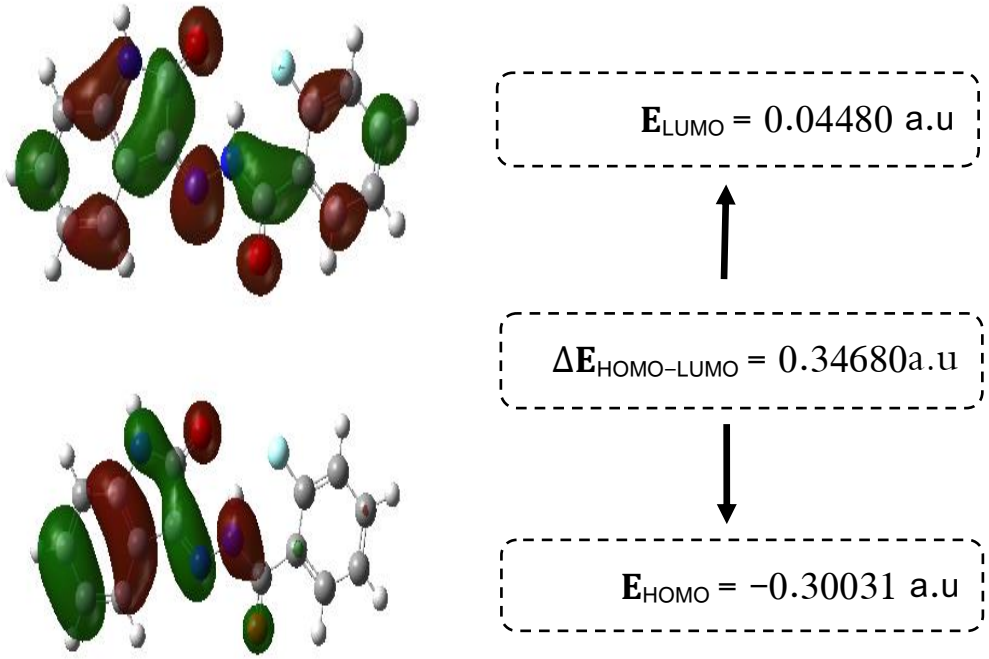
المركبات	E_{HOMO} (a.u)	E_{LUMO} (a.u)	ΔE (a.u)	μ (Debye)
1	-0.30336	0.04480	|0.34816|	4.3056
2	**-0.30031**	**0.04649**	**|0.34680|**	**2.8490**
3	-0.30740	0.04003	|0.34743|	3.6645
4	**-0.30747**	**0.03992**	|0.34732|	3.6837
5	-0.30263	0.04536	|0.34799|	4.5191
6	-0.30528	0.04526	**|0.35054|**	**5.5751**
7	-0.30697	0.04033	|0.34730|	3.6835

- نلاحظ من خلال الجدول (III-6)أن أكبر قيمة لطاقة HOMO هي(-0.0031a.u) الخاصة بالمركب(02) هذا يعنى أن له ميول نيكليوفيليأقوى من المركبات الأخرى،وأقل قيمة طاقة له كانت (0.30747)الخاصة بالمركب(04).
- أما بالنسبة لطاقة LUMO فقد كانت أقل قيمة له هي (0.03992a.u) الخاصة بالمركب(04) أي أن له ميول الكتروفيلي اكبر من مركبات الأخرى.
- أما أكبر فرق في الطاقة بينهما كانت قيمته 0.35054 والخاصة بالمركب(06) الشكل(III-6)،وأقل فرق قيمته 0.34680الخاصة بالمركب(02)الشكل (III-7)وهذا يعنى أن لديه فعالية كبيرة في التفاعل.

من خلال الشكل نلاحظ أن توزع المدارين بالنسبة للمركب 06 هو نفسه (أي على نفس الذرات) مما يعني عدم وجود انتقال للإلكترونات بينهما كما نلاحظ عدم دخول حلقة البنزن و ذرة البروم في التوزيع الإلكتروني للمدارين



الشكل (III-6): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 06



الشكل (III-7): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 02

- ✓ أما بالنسبة للمركب الثاني فنلاحظ فرق في التوزيع الإلكتروني للمدارين، ففي مدار LUMO التوزع شمل تقريبا كل ذرات المركب بينما في HOMOباستثناء حلقة البنزن.مما يدل على وجود حركة و انتقال للإلكترونات داخل المركب.
- ✓ أما بالنسبةللعزم القطبيفهو الخاصية التي يمكن قياسها من توزيع الشحنة الكهربية لجزئ ما من خلال قياس مدى عدم انطباق مركز التوزيع الإلكتروني في الجزئي على مركز توزيع الشحنة النووية الموجبة[11]، فنلاحظ من خلال الجدول(III-6) أناكبر قيمةكانت 5.5751 للمركب (06)، وأقل قيمة كانت 2.8490 الخاصة بالمركب (02)،و من خلال بنى المركبات الجدول نلاحظ وجود العديد من الذرات ذات الكهروسالبية العالية مما يفسر لنا هاته القيم الكبير نوعا ما للعزم القطبي.

8. دراسة خصائص QSAR لمشتقات 2-oxindol:

تم هذه الدراسة على مشتقات 2-oxindol بواسط برنامج HyperChem، حيث قمنا بحساب الخصائص الفيزيو-كيميائية التالية: المساحة السطحية (SAG)، الحجم المولي (MV)، طاقةالتميه (HE), معامل التقسيم (التجزئة) الأوكتانول / الماء (logP)، الانكسارية المولية (MR)،الاستقطاب (Pol) والوزن الجزيئي (MW).

الجدول (III-7): خصائص QSAR لمشتقات2-oxindol

المركبات	المساحة A^{02}	الحجمالمولي A^{03}	طاقةالتمييه Kcal/mol	Log $P_{o/w}$	الانكساريةالمولية A^{03}	الإستقطاب A^{03}	الكتلة amu
01	467.66	758.75	-8.95	0.67	81.89	28.63	265.27
02	487.05	779.91	-8.64	1.22	73.59	28.54	283.26
03	484.40	798.59	-8.57	0.45	86.60	30.56	299.72
04	498.99	823.15	-8.80	0.72	89.42	31.26	344.17
05	486.77	806.39	-7.83	0.83	86.17	30.47	279.30
06	489.77	808.57	-8.92	0.72	89.42	31.26	344.17
07	471.36	767.44	-8.63	0.07	82.01	28.54	283.26

❖ في ضوء هذه النتائج،تبين أن:

- الاستقطابية والانكسار المولي يزداد نسبيًا مع الحجم والوزن الجزيئي التي تمت دراستها، والتي تعطي علاقة بين الاستقطاب والانكسارية المولية والحجم الجزيئي[12][13]،كما هو موضح في المركب 04 والمركب 06 اللذان يملكان اكبر قيمة من الاستقطابية والانكسار المولى والوزن الجزيئي على التوالي($89.42A^3$)،($31.26A^3$)،(344.17amu) .
- بالنسبة لطاقة التمييه نلاحظ من الجدول(III-7) أن أكبر طاقة تميه بالقيمة المطلقة هي طاقة المركب الأول (8.95Kcal/mol) وأقل طاقة للمركب الخامس(7.83 Kcal/mol). وكذلك نلاحظ أن قيم طاقات التمييه متقاربة وذلك بسبب وجود نفس المواقع المانحة للهيدروجين (NH لنواة الأساسية وNH للجذر)، وكذلك نفس عدد المواقع الساحبة (C=O للنواة الأساسية وC=O للجذر وN لنواة الأساسية وN للجذر). ومنه نرجع الفرق في القيم إلى تأثير المستبدلات المانحة مثلCH3 في المركب 05 و الساحبة مثل Cl, F, Br.

حيث أن في الأوساط الحيوية(biologiques milieus) الجزيئات القطبية تحاط بجزيئات ماء،وتتشكل روابط هيدروجينية بين جزيء الماء وهذه الجزيئات. المواقع المانحة للبروتونات ترتبط مع ذرة الأكسجين لجزيء الماء و المواقع المستقبلة للبروتونات ترتبط مع ذرة الهيدروجين. هذه الجزيئات المميهة تحف ولو جزئيا قبل أو عند تفاعلها. هذه التفاعلات ذات الطاقة الضعيفة،وهي التي نلاحظها خصوصا بين المرسلات و المستقبلات، وهي في العموم تفاعلات عكوسة[14].

إن الرابطة الهيدروجينية التي يشكلها الموقع المانح للبروتونات مع ذرة الأكسيجين لجزيء الماء تكون أقوى من تلك التي يشكلها الموقع الساحبة للبروتونات مع ذرة الهيدروجين لجزيء الماء. ومنه أكبر طاقة إماهة للمركب 01 وعليه يكون له تثبت أفضل على المستقبلات، وبالتالي أكثر فعالية.

- الترتيب التنازلي لـlogP كالأتي: المركب 02>المركب 05> المركب 06=المركب 04> المركب 01> المركب 03> المركب 07.

من أجل التوافر البيولوجي الفموي الجيد، يجب أن يكون (3>logP>0), بالنسبة إلىlogP إذا كان مرتفع جدًا، يكون للدواء قابلية منخفضة للذوبان. وإذا كان logP منخفض جدًا، يصبح الدواء لديه صعوبة اختراق في الأغشية الدهنية[16].

ومنه معامل التجزئة الأكبر هي للمركب الثاني بقيمة (1.22)يليها المركب الخامس بقيمة(0.83) أي أن هذه الجزيئات هي أكثر المنتجات امتصاصًا والتي تبدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية.

أما المركبات التيكان لها معامل الفصلالأقل المركب السابع بقيمة(0.07) يليها المركب الثالث بقيمة(0.45) بحيث هذه المركبات هي من المواد الكارهة للماء أكثر فعندما يكون معامل الفصل أصغر فإنه يوافق تقبل معدي أفضل .

- بالنسبة إلى اكبر مساحة سطحية كانت للمركب الرابع (04) بقيمة (A^{02} 498.99) ، بينما سجلت اقل قيمة لدى المركب الأول (01) بقيمة (A^{02} 467.66)، وكذلك الأمر بالنسبة لخاصية الحجم حيث سجلت اكبر قيمة للمركب الرابع بقيمة بقيمة (A^{03} 823.15)، بينما اقل قيمة سجلت للمركب الأول(01).

يمكن ملاحظة أن قيم الاستقطاب تتناسب بشكل عام مع قيم المساحة والأحجام.

المراجع الأجنبية:

[2] M.J Frisch,et al. Gaussian 09, Revision B.01Gaussian, Inc2009.

[3] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, EL 32601; USA, (2007).http://www.hyperchem.com.

[5] D. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems, (2004).

[6] L. A.Philips, D. H. J. Levy, Chem. Phys 1986; 85: p1327-1332.

[7] PDBeChem: Ligand Dictionary (PDB Ligand Chemistry - chemical component dictionary)

[8] B. N. Solomonov, A. I. Konovalov, V.B. Norikov, V.V.Borbachuk, S.A. Neklyudov*, J. Gen. Chem.* (1985).55, 1681 .

[9] D.A.Smith, B.C. Jones, and D.K. Walker, Design of drugs involving the concepts and theories of drug metabolism and pharmacokinetics. Medicinal research reviews, 1996. 16(3): p. 243-266.

[10] P.-O. Lowdin, Advances in quantum chemistry. Academic Press 1979,Vol. 11..

[12] N. I. Zhokhova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, A. N. Zefirov, N. S. Zefirov, Russ. Chem. (2003).52: 1061

[13] R. Mignani, A. Petrucci, F. Cardone, Quantum Matter;(2014). 3: 219

[14] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. J.Dibi, Soc. Alger. Chem. 2004. 14.27.

[15] Fahn and S. Can. J. Neural Sci. 14, 528, 1987.

المراجع العربية:

[1] س.باكوبن, أ. هوده, (تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية) مركز أبحاث الشرق الأوسط للجينات والتقنية البيولوجية، رأس نحاش، قضاء بتروت، لبنان.

[4] ر.زواري أحمد ، رسالة ماجستير، دراسة البرمترات المحبة للماء والكارهة على السطح المشترك (محب للماء/ كاره للماء للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة، 2005, جامعة ورقلة.

[11] و.غ. محمد, و.م.السعيطي, أسس الكيمياء العضوية, الجماهيرية العربية الليبية الشعبية الاشتراكية العظمى, ط1, 2008, 36.

خاتمة عامة

في هذا العمل تمت دراسة الخواص الفيزيوكيميائية لمركب 2-oxindole و لسبعة من مشتقاته باستخدام طرق النمذجة الجزيئية المختلفة. حيث تطرقنا إلى دراسة تفصيلية لهيكلة (البنى) النواة الأساسية، بواسطة برنامج Gaussian 09 تم من خلالها حساب أطوال الروابط و الزوايا، الثلاثية والرباعية بين الذرات ، وذلك من خلال استخدام ميكانيكا الكم بالطرق الثلاثة بالطرق التالية: PM_3، Ab initio (MP_2/ 6-31G*) و DFT (B3LYP / 6-31G*)، والغرض منها تحديد المعلومات الهيكلية والإلكترونية والحيوية المرتبطة بالمركب المدروس.

وقد تمت أكيد فعالية هذه الطرق من خلال مقارنة المعلومات البنيوية للمركب التي تم الحصول عليها بالطرق الثلاث السابق ذكرها، ومقارنتها بالقيم التجريبية لنواة الاندول حيث لوحظ أن أفضل طريقة كانت MP_2 لتقارب نتائجها مع القيم التجريبية، ومنها يتم العمل بها.

ومن خلال النتائج تم الحصول على البنية الأكثر استقرارا بالحصول على أدنى حد للطاقة، و أيضا تم حساب كثافة ميليكان، و سطح الكمون الالكتروستاتيكي بهدف التعرف على المواقع التي يمكن أن تحدث بها التفاعلات الكيميائية،ويظهر ذلك جليا في صور الكمون الالكتروستاتيكي مثلا: باللون الأحمر الكثافة الالكترونية للجهات المستقطبة للمستبدلات النكليوفيلية بينما باللون الأزرق للجهات التي تكون عرضة لهجوم الكتروفيلي.

أما بالنسبة لمشتقات 2-oxindol فقد تم دراسة نتائج حساب الطاقة للمدرات الحدودية (HUMO/LUMO) والفرق بينهما بالإضافة إلى العزم القطبي، حيث لوحظ أن اقل فرق طاقوي للمركب الثاني وهذا يدل على الفعالية الكيميائية الكبيرة لهذا المركب مقارنة بغيره.

واستعمل أيضا برنامج HyperChemحيث يعد برنامجاً تكميلياً لحساب باقي الخصائص الفيزيو-كيميائية (QSAR) علىمشتقات 2-oxindol كالمساحة السطحية, الحجم المولي, طاقة التميه، الانكسارية المولية, الاستقطاب ومعامل التجزئة logP التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات.

وقد وجد أن قيم الاستقطابية والانكسار المولي يزدادا نسبيًا مع الحجم والوزن الجزيئي، كما موضح في المركبين الرابع والسادس .

أكبر طاقة تميه بالقيمة المطلقة هي طاقة المركب الأول وعليه يكون له تثبت أفضل على المستقبلات، وبالتالي أكثر فعالية.

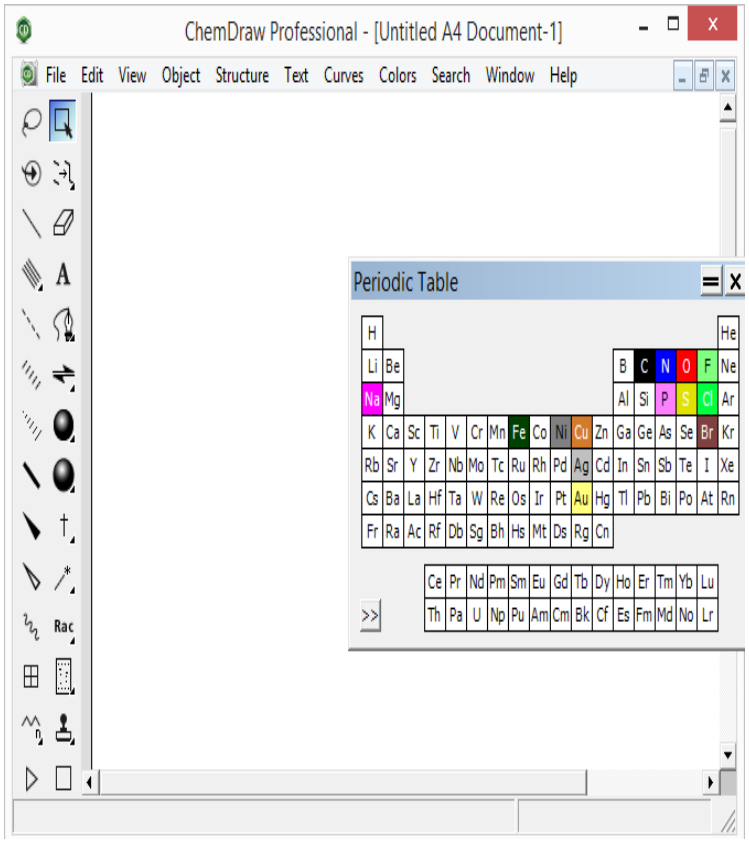
ومنه معامل التجزئة الأكبر هي للمركب الثاني بقيمة (1.22)يليها المركب الخامس بقيمة (0.83) أي أن هذه الجزيئات هي أكثر المنتجات امتصاصًا والتي تبدي قدرة مهمة للارتباط بالبروتينات البلازمية.

أما المركبات التي كان لها معامل التجزئة الأقل المركب السابع بقيمة (0.07) يليها المركب الثالث بقيمة (0.45) بحيث هذه المركبات تكون كارهة للماء أكثر فعندما يكون معامل الفصل أصغر فإنه يوافق تقبل معدي أفضل .

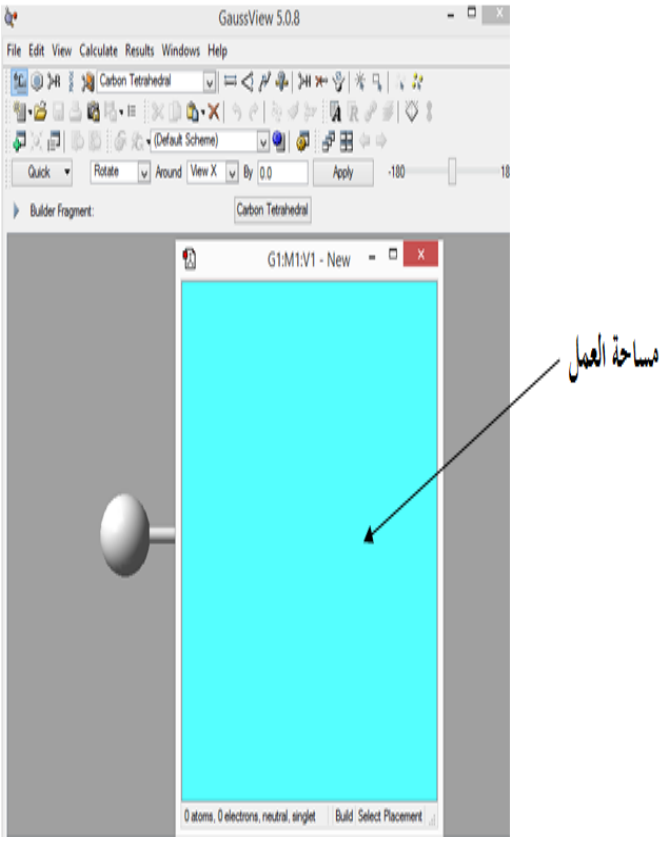
هذه المعلومات مهمة جدا حيث تظهر جليا أهمية الطرق النظرية، بواسطة برامج النمذجة الجزيئة فهي توفر الجهد والوقت وتحافظ علي البيئة وتعطي نتائج دقيقة وسريعة.

الملاحق

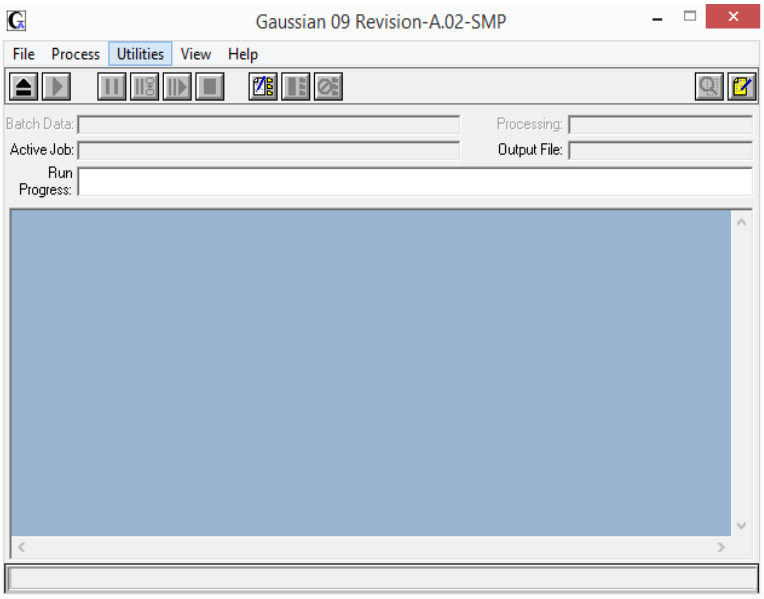
الملحق 01



الصورة 1: واجهة برنامجChemdrew



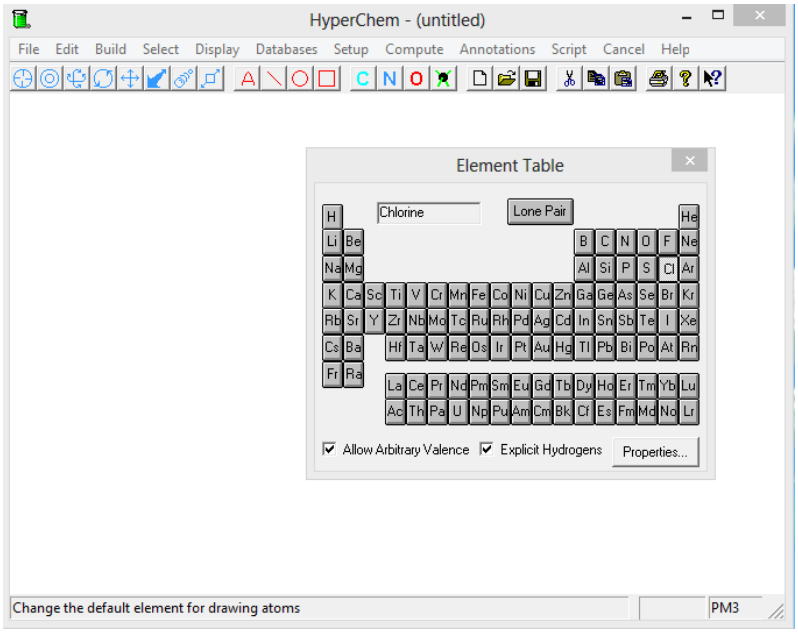
الصورة 2: واجهة برنامج5.0.8 Gaussview



الصورة 3: واجهة برنامج09 Gaussian

	Freq	Infrared
1	76.88	0.1664
2	196.90	1.5534
3	252.64	0.0082
4	310.26	1.6923
5	383.80	2.2348
6	419.74	54.9448
7	457.42	18.6541
8	497.72	1.7006
9	529.73	13.7978
10	546.55	70.5021
11	562.43	9.7088
12	608.76	2.0230
13	681.60	13.0939
14	730.77	61.3340
15	812.60	0.1231
16	833.20	0.9311
17	854.35	0.0000
18	872.90	0.5005
19	881.29	3.9727
20	917.12	15.1448
21	975.88	4.0673
22	1062.36	3.5261
23	1140.26	17.9054
24	1182.77	0.1572
25	1210.33	11.3405
26	1215.85	22.1572
27	1252.29	43.2446
28	1269.45	19.0071
29	1315.85	66.5847
30	1350.99	23.3344
31	1407.04	72.9408
32	1487.12	4.2541
33	1501.16	2.7827
34	1535.47	38.0817
35	1550.45	73.0948
36	1670.78	0.7537
37	1698.60	61.1538
38	1841.95	489.8839
39	3116.65	3.2281
40	3167.80	0.9642
41	3219.60	3.5856
42	3225.86	2.9381
43	3236.90	14.0820
44	3248.27	13.8476
45	3650.24	63.1780

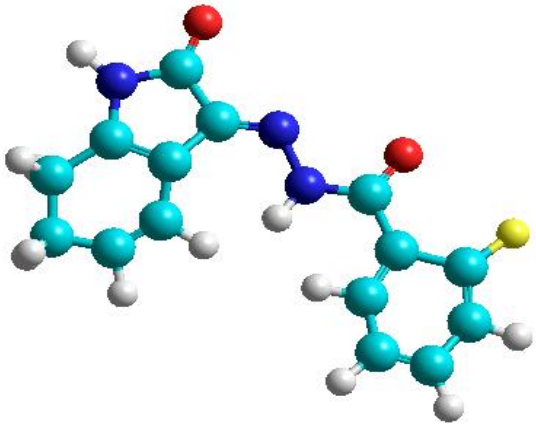
قيم التواتر للأشعة تحت الحمراء لمركب **2-oxindol**



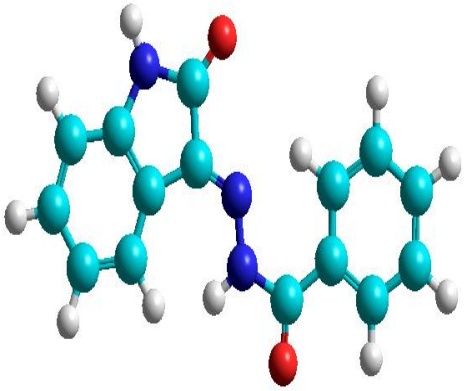
الصورة 4: واجهة برنامج HyperChem

الملحق 02

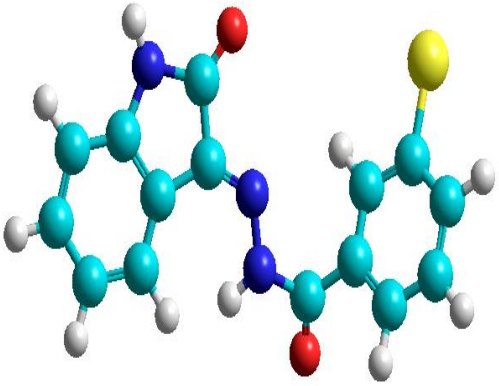
البنية 3D لمشتقات 2-oxindol



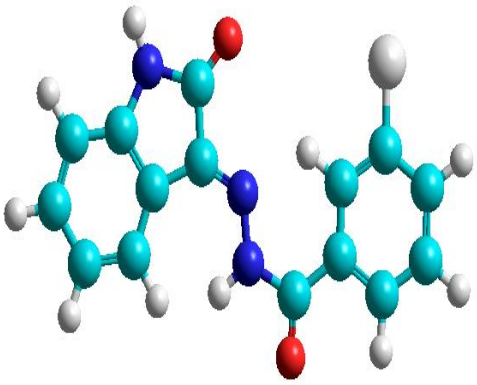
2



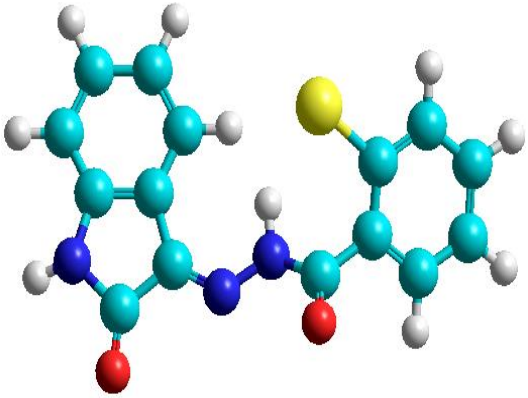
1



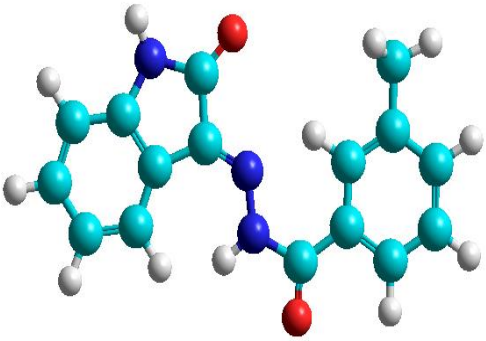
4



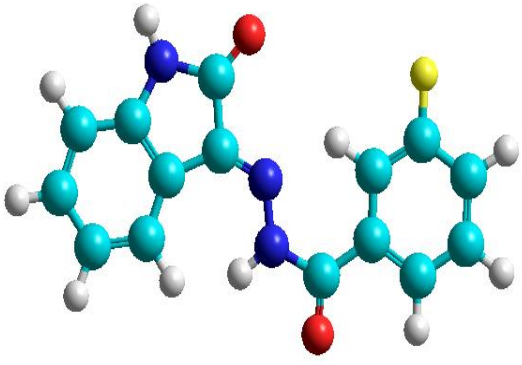
3



6



5



7