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 الماستر مهني في الكيمياء

تخصص: كيمياء تحليلية

من إعداد الطلبة:

ماريا هارون

وجدان حريز بلقاسم

تحت عنوان:

دراسة العلاقة الكمية بين البنية و الكيمياء الكهربية لإزاحة نصف الموجة التأكسدية لمركبات الإندوليزين بإستخدام MLR و ANN و الحركية الدوائية

Quantitative Structure-Electrochemistry Relationship Study of Half-Wave Oxidation Potential of Indolizines Using MLR and ANN and Pharmacokinetics

نوقشت يوم: 2025/05/29

أمام لجنة المناقشة المكونة من الأساتذة:

احمد محلو	أستاذ محاضر- أ	رئيسا	جامعة بالوادي
عمار حوات	أستاذ محاضر- ب	مناقشا	جامعة بالوادي
بلقاسم سويعي	أستاذ محاضر- أ	مشرفـا	جامعة بالوادي

الموسم الجامعي: 2025/2024

﴿ وَأَن لَّيْسَ لِلْإِنسَانِ إِلَّا مَا سَعَىٰ ﴾

الشكر والعرفان

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، والصلاة والسلام على سيدنا محمّد وعلى آله وصحبه أجمعين.

يطيب لي أن أتقدم بأسمى عبارات الشكر والامتنان إلى أستاذي المشرف بلقاسم سويعي، لما بذله من جهد متواصل، ودعم طوال فترة إعداد هذه المذكرة دون ان يبخل يوما من علمه ووقته وتوجيهاته السديدة، جعلك الله من الذين قال فيهم الله ورفعناه مكان عليا.

كما نتوجه بأرقى عبارات الشكر والتقدير الى أعضاء لجنة المناقشة، الأستاذ: احمد محلو بصفته رئيساً، والأستاذ: عمار حوات بصفته مناقشاً.

كما أتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى الطاقم الإداري العامل بالحاضنة، على ما قدموه لنا من مساعدة علمية ودعم معنوي خلال مشوارنا البحثي، فلهم منا كل التقدير والعرفان.

فجزى الله الجميع عنا خير الجزاء، ووفقهم لكل خير، وسدد خطاهم لما فيه رفعة للعلم والمعرفة.

الاهداء

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَـٰنِ ٱلرَّحِيمِ

وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ ٱلْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ ٱلْعَٰلَمِينَ

الحمد لله الذي يسر لنا البدايات وأكمل النهايات وبلغنا الغايات

الحمد لله ماتم جهد الا بعونه وماختم سعي الا بفضله

الحمد لله الذي بلغني هذا العلم واعانني على اكماله

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا

اهدي بكل حب ثمرة تخرجي الى نفسي العظيمة القوية التي تحملت كل العثرات رغم الصعوبات

الى الذي دعمني بلا حدود الى مصدر قوتي، اهدي ثمرة جهدي وفرحتي المنتظرة الى من ضلت دعواتها

تضم اسمي دائما، الى الذين لا طالما بهذا النجاح وها انا اتممت وعدي واهديه اليكما

"ابي وامي" الغاليين

الى روافد الوفاء الى نبع المحبة والحنان ورفيقاتي في التعب والسهر المؤنسات الغاليات

"اخواتي" العزيزات

الى من وهبني الله. نعمة وجوده في حياتي الي العقد المتين

"اخي العزيز"

الى من وقفو بجانبي كل ما اوشكت ان اتعثر الى من هونو تعب الطريق وشجعوني على المثابرة واكمال

مسيرتي "رفيقات العمر"

الى من كاتفتني ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح في مسيرتنا العلمية الى رفيقة المشوار

"وجدان"

واخيرا الى كل من ساندني وكان له دورا من قريب او بعيد في اتمام هذه الدراسة.

ماريا

الاهداء

بسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَـنِ ٱلرَّحِيمِ

وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ ٱلْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ ٱلْعَلَمِينَ

الحمد لله الذي يسر لنا البدايات وأكمل النهايات وبلغنا الغايات

الحمد لله ماتم جهد الا بعونه وماختم سعي الا بفضله

الحمد لله الذي بلغني هذا العلم واعانني على اكماله

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا

اهدي بكل حب ثمرة تخرجي الى نفسي العظيمة القوية التي تحملت كل العثرات رغم الصعوبات

الى الذي دعمني بلا حدود الى مصدر قوتي، اهدي ثمرة جهدي وفرحتي المنتظرة الى من ضلت دعواتها

تضم اسمي دائما، الى الذين لا طالما بهذا النجاح وها انا اتممت وعدي واهديه اليكما

"ابي وامي" الغاليين

الى رافد الوفاء الى نبع المحبة والحنان ورفيقتي في التعب والسهر مؤنستي الغالية

"اختي" الحبيبة

الى من وهبني الله نعمت وجودهم في حياتي الي العقد المتين

"اخوتي"

الى من كاتفتني ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح في مسيرتنا العلمية الى رفيقة المشوار

"ماريا"

واخيرا الى كل من ساندني وكان له دورا من قريب او بعيد في اتمام هذه الدراسة.

وجدان

فهرس المحتويات

الشكر والعرفان..... I
الاهداء..... II
فهرس المحتويات..... IV
فهرس الجداول..... VI
فهرس الأشكال..... VII
قائمة الرموز والاختصارات..... VIII
مقدمة العامة..... 2
المراجـــــع..... 4
الجزء النظري..... 5
الفصل الأول: عموميات حول مركب الاندوليزين والنمذجة الجزيئية..... 6
I-المقدمة:..... 7
II-الاندوليزين:..... 7
II-1- نبذة تاريخية:..... 7
II-2-تعريف الاندوليزين:..... 8
II-3-الخصائص الفيزيائية والكيميائية:..... 9
II-4-التفاعلات الكيميائية لتحضير مشتقات Indolizine:..... 10
II-5-التطبيقات والاستخدمات في الجانب الطبي:..... 11
III-عموميات حول النمذجة الجزيئية:..... 12
III-1-تعريف النمذجة لجزيئية:..... 12
III-2-طرق النمذجة الجزيئية:..... 12
III-3-الكيمياء الحاسوبية:..... 20
المراجع:..... 21
الفصل الثاني: طرق QSAR/QSPR والبرامج المستعملة..... 24
I-المقدمة:..... 25
II-نبذة تاريخية QSAR/QSPR:..... 25
III-تعريف QSAR/QSPR:..... 26

IV-تطبيقاتQSAR/QSPR: 26
V-مبداQSAR/QSPR: 26
VI-الواصفات الجزيئية: 28
VI-1-فئات الوصفات الجزيئية ذات الأبعاد: 28
VI-2-حساب الواصفات الجزيئية المتعلقة بهذا العمل: 30
VII- تقنية MLR وANN: 33
VII-1-تقنية الانحدار الخطي المتعدد(MLR) : 33
VII-2-تقنيةالشبكة العصبية الاصطناعية(ANN) : 35
VIII-المعاملات الاحصائية: 36
IX-البرامج المستعملة: 38
المراجع: 43
الجزء التطبيقي..... 48
الفصل الثالث: قاعدة البيانات..... 49
I-الاجهزة والبرامج المستعملة: 50
I-1-الاجهزة: 50
I-2-البرامج: 50
II-خطوات العمل التجريبية: 50
III-شرح طريقة العمل: 51
IV-انواع الوصفات المتحصل عليها: 55
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة 57
I-المقدمة: 58
II-النتائج والمناقشة: 59
المراجع: 77
خلاصة عامة..... 79
الملاحق..... 80
الملخص 82

فهرس الجداول

الجدول (1) : المتضمن المركبات من 1 الى 20..... 51

الجدول (2): المتضمن المركبات من 21 الى 48..... 52

الجدول (3): المركبات المضافة من 49 الى52..... 53

الجدول (4): واصفات برمجية HyperChem ومعانيها 55

الجدول (5): واصفات برمجية Gaussview ومعانيها. 55

الجدول (6): واصفات من الموقع SwissADME ومعانيها. 56

الجدول (7): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة بواسطة برمجية HyperChem 59

الجدول (8): نتائج الواصفات الجزيئية من موقع SwissADME 62

الجدول (9): خصائص الواصفات المختارة في افضل نموذج MLR محسوب..... 67

الجدول (10): قيم $E_{1/2}$ التجريبية والمتوقعة مع الاخطاء..... 68

الجدول (11): مقارنة بين القيم لاحصائية MLR وANN..... 72

الجدول (12): تقييم حركية الدوائية Pharmacokinetics لمركبات مشتقات الاندوليزين..... 74

فهرس الأشكال

الشكل (I-1): الكواشف (i) بروميد السيانوجين..... 8
الشكل (II-1): مخطط العلاقة الكمية بين البنية –خاصية..... 27
الشكل (II-2): رسم بياني توضيحي لنموذج MLR..... 34
الشكل (II-3): رسم توضيحي لشبكة طبقات ANN..... 36
الشكل (II-4): برمجية ChemDraw..... 38
الشكل (II-5) : برمجية GaussView 5.0..... 39
الشكل (II-6): برمجيةHyperChem 40
الشكل(II-7): برمجية MobyDigs..... 40
الشكل (II-8): برمجيةMolegro Data Modeller 41
الشكل(II-9): موقع SwissADME 42
الشكل(III-1): مخطط خطوات العمل 50
الشكل(III-2): بنية الصيغة المعتمدة للمركبات1الى 20 51
الشكل (III-3): بنية الصيغة المعتمدة للمركبات21الى 48 52
الشكل (III-4): بنية الصيغة المعتمدة للمركبات 49 الى 52 53
الشكل (IV-1): رسم بياني لقيم $E_{1/2}$ المتوقعة مقابل قيم التجريبية لMLR..... 70
الشكل (IV-2): مخطط ويليامز (Williams) 71
الشكل (IV-3): رسم بياني لقيم $E_{1/2}$ المتوقعة مقابل قيم التجريبية لANN..... 72
الشكل (IV-4): نموذج Boiled Egg لمركبات الاندوليزين 76

قائمة الاختصارات

الاختصار	المعنى باللغة الانجليزية	المعنى باللغة العربية
QM	Quantum mechanics	ميكانيك الكم
MM	Molecular Mechanics	ميكانيك لجزيئية
MD	Molecular Dynamics	الديناميك الجزيئية
HFA	Hartree-Fock Approximation	تقريب هارتي-فوك
DFT	Density Functional Theory.	نظرية الكثافة (الدالة) الوظيفية
SEM	Semi-Empirical Metod	طريقة شبه التجريبية
AM1	Austin Model 1	نموذج اوستن
PM3	Parameterized Method 3.	الطريقة البارامترية3
RM1	Recife Model 1	نموذج ريسيفي 1
MLR	Régression linéaire multiple	الانحدار الخطي المتعدد
ANN	Artificial Neural Network	الشبكة العصبية الاصطناعية
SAG	Surface Area Grid	مساحة السطح الجزيئي
HE	Hydration Energy	طاقة التمييه
TPSA	Topological Polar Surface Area	المساحة القطبية السطحية الطبولوجية
IE	Tautomerization Energy	طاقة التاين
EA	Electron Affinity	الفعالية الالكتروفيلية
AD	Applicability Domain	مجال التطبيق للنموذج
RMSE	Root Mean Square Error	جذر متوسط مربع الخطا
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	أعلى مدار جزيئي مشغول
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.	أدنى مدار جزيئي غير مشغول
QSAR	Quantitative structure-activity relationship.	العلاقة الكمية بين البنية والفعالية
QSPR	Quantitative structure-property relationship	العلاقة الكمية بين البنية والخاصية

المقدمة العامة

المقدمة العامة

تُعد الكيمياء الحسابية من اهم الفروع الحيوية في الكيمياء الحديثة[1]، حيث تتيح أدواتها وتقنياتها التنبؤ بالخواص الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية للجزيئات بناءً على مبادئ ميكانيكا الكم والديناميكا الجزيئية [2].ومن بين التطبيقات البارزة لهذه العلوم يبرز مجال النمذجة الجزيئية، الذي يسمح بدراسة والتنبؤ بسلوك الجزيئات والتفاعلات بينها عبر محاكاة دقيقة على المستوى الذري والجزيئي [3]. مما يساهم في اختصار الوقت والتكاليف وكذلك التنبؤ الامن لتفاعلات الكيميائية الخطيرة[4].

من بين التقنيات المستخدمة في هذا المجال تبرز تقنية العلاقة الكمية بين البنية والنشاطQSAR والعلاقة الكمية بين البنية والخاصيةQSPR ، والتي تُستخدم لدراسة المركبات والتنبؤ بسلوكها وخصائصها، بما في ذلك النشاط التفاعلي . يُعد التنبؤ بجهد نصف الأكسدة الموجية ($E_{1/2}$) لمشتقات الإندوليزين باستخدام تقنية QSER تحديًا نظرًا لتعقيد بنيتها الجزيئية والطبيعة غير الخطية لسلوكها الكهروكيميائي .قد لا تكون النماذج الخطية مثل الانحدار الخطي المتعدد(MLR) ، كافية لالتقاط هذه العلاقات المعقدة بشكل كامل .لذلك، هناك حاجة إلى أساليب أكثر تطورًا، مثل الشبكات العصبية الاصطناعية (ANN) لتحسين دقة التنبؤ. ونظرا لنشاط التفاعلي الذي تتميز بيه المركبات المدروسة ونظرا لتواجدها الواسع في الطبيعة [5] يكون من الضروري دراسة سلوكها التفاعلي وخصائصه وانشطتها الدوائية.

في دراستنا هذه تم تطبيق تقنيةQSER على 52 مشتقا من الاندوليزين حيث تم استعمال طرق النمذجة الجزيئية لتنبؤ بنصف جهد المؤكسد $E_{1/2}$ التي تُعد من الدراسات في الكيمياء الكهربائية حيث توفر هذه القيمة المتنبا بها عن طبيعة اكسدة مركب معين وهي مؤشر مهم في تقييم النشاط الالكتروني للمركب[6].تعتبر هذه الخاصية ضرورية في العديد من التطبيقات مثل تصميم الادوية ودراسة المواد العضوية الفعالة كهربائيا ..كما يُعتمد في التنبؤ بالخصائص الكهروكيميائية للمركبات المدروسة على تقنيات رياضية وإحصائية، حيث تُستخدم نماذج تحليلية لتحديد العلاقة بين البنية الجزيئية والخاصية الكهروكيمائية .ولقد تم الاعتماد في هذه الدراسة على تقنية الانحدار الخطي المتعدد (MLR) لما توفره من بساطة في التطبيق ووضوح في تفسير نتائج النماذج المتحصل عليها. ولتحسين اداء هذه النماذج يتم استخدام تقنية الشبكة العصبية الاصطناعية (ANN) التي تُعد من الأساليب الحديثة . وشملت هذه الدراسة حساب عدة واصفات جزيئية وذلك باستخدام برمجيات مثل , Gaussview

Hyperchem بالاضافة الى موقع SwissADME وهذا الاخير سمحا لنا بدراسة خصائص حركية الدوائية لمركبات المدروسة.

يرتكز هدف هذا العمل على التنبؤ بقيمة نصف جهد التاكسد $E_{1/2}$ لمجموعة مكونة من 52 مركب من مشتقات الاندوليزين وهذا بايجاد العلاقة الكمية بين البنية الجزيئية والخاصية الكهروكيميائية بتطبيق تقنيةQSER .هذا من جانب ومن جانب اخر اختبار الخصائص الدوائية والعلاجية للمركبات المدروسة.

من أجل تنظيم العمل وتيسير معالجة الإشكالية المطروحة في هذه المذكرة، تم تقسيم الدراسة إلى جزأين رئيسيين :جزء نظري وآخر تطبيقي، بحيث يتكامل كل منهما مع الآخر في تحقيق أهداف البحث .وقد تضمن كل جزء فصلين، على النحو التالي:

الجزء النظري:

- الفصل الاول: تطرقنا فيه الى التعرف على عموميات حول مركب الاندوليزين والنمذجة الجزيئية وطرقها.
- الفصل الثاني: تطرقنا فيه لتعرف على طرق QSAR/QSPR وكذلك البرامج المستعملة.

الجزء التطبيقي:

- الفصل الثالث: تطرقنا الى المركبات العضوية المكونة لقاعدة البيانات ثم شرح خطوات العمل التجريبية بالتفصيل.
- الفصل الرابع: تم عرض النتائج المتحصل عليها ومناقشتها

المراجـــــع

[1] Solà, M., F. De Proft, and F.M. Bickelhaupt, *Special collection: Computational chemistry*. 2019, Wiley Online Library. p. 814-816.

[2] Sadiku, M.N., S.M. Musa, and O.M. Musa, *Computational Chemistry.* 2017.

[3] Snurr, R.Q., C.S. Adjiman, and D.A. Kofke, *Foundations of molecular modeling and simulation*. 2016: Springer.

[4] Zhang, X. and J. Li, *Exploration of the Role of Computational Chemistry in Modern Drug Discovery.* Computational Molecular Biology, 2024. **14**.

[5] Nevskaya, A.A., et al., *Synthetic Strategies for the Construction of Indolizines and Indolizine-fused Compounds: Thienoindolizines and Indolizinoindoles.* Asian Journal of Organic Chemistry, 2023. **12**(10): p. e202300359.

[6] Noorizadeh, H. and A. Farmany, *Theoretical prediction for the half wave reduction potential of organic molecules.* Russian Journal of Electrochemistry, 2014. **50**: p. 579-586.

الجزء النظري

الفصل الأول

عموميات حول مركب الاندوليزين والنمذجة الجزيئية

I-المقدمة:

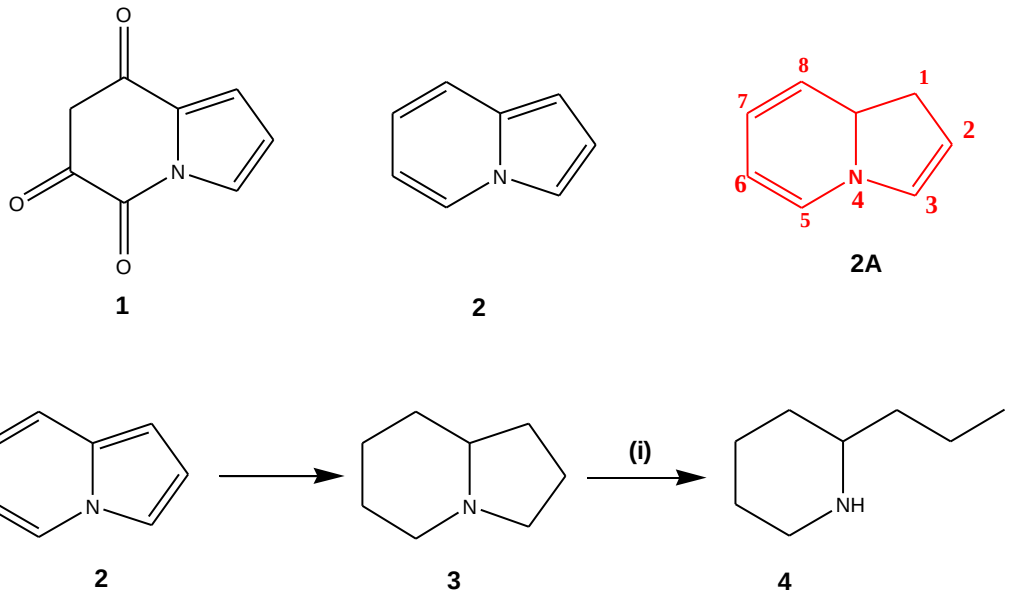
يُعد الإندوليزين من المركبات العضوية غير المتجانسة التي حظيت باهتمام متزايد في مجال الكيمياء، وذلك نظرًا لتركيبته البنيوية المميزة المكوَّنة من نظام حلقي مدمج يجمع بين البيرول والبيريدين [1].تم تطوير عدة طرق لتحضير هذا المركب، شملت تفاعلات حلقية وتفاعلات محفزة، وقد أظهرت هذه الأساليب كفاءة في الحصول على مشتقات متنوعة من الإندوليزين ذات انشطة بيولوجية متنوعة [2] كالنشاط المضاد للميكروبات والخلايا السرطانية والالتهابات .ولهذا السبب، يُنظر إلى هذا المركب كمرشح واعد في تصميم مركبات دوائية جديدة.ومع التطور المتميز في أدوات الحوسبة، أصبحت الكيمياء النظرية والحسابية ركيزة أساسية لفهم السلوك الجزيئي على المستوى الذري [3].وتُعد النمذجة الجزيئية من أبرز هذه الأدوات، إذا تتيح دراسة الخصائص البنيوية العديدة باستخدام تقنيات محاكاة متقدمة .وتعتمد هذه النمذجة على ثلاث منهجيات رئيسية :ميكانيك الكم لدراسة السلوك الإلكتروني، وميكانيك الجزيئات لوصف التفاعلات بطريقة مبسطة، إضافة إلى الديناميك الجزيئي الذي يسمح بتتبع حركة الجزيئات عبر الزمن .تتيح هذه المناهج المختلفة للباحثين اختيار الأداة الأنسب تبعًا لطبيعة النظام المدروس، مما يسهم في تعزيز دقة الفهم والتنبؤ بسلوك المركبات في مختلف التطبيقات العلمية[4].

II- الاندوليزين:

II-1-نبذة تاريخية:

تم اكتشاف الإندوليزين لأول مرة عام 1890على يد الكيميائي الإيطالي" أنجيلي", الذي قام بتحضير الإيمين-أنهيدريد (1) المشتق من حمض البيرويلبيروفيك، وأطلق على المركب غير المشبع بالكامل اسم بيريندول (2) لاحقًا، في عام 1912، تمكن "شولتز" , من تحضير هذا المركب (2) لأول مرة من خلال معالجة 2-ميثيل بيريدين بـ أنهيدريدالأسيتيك عند درجات حرارة تتراوح بين 200-220°C، مما أدى إلى تكوين مركب بلوري عديم اللون يُعرف باسم بيكوليد. كشفت التحاليل الكيميائية أن هذا المركب يتميز بقاعدية ضعيفة، مما أثار تساؤلات حول كونه مشتقًا حقيقيًا من البيريدين كما أظهر المركب سلوكًا كيميائيًا مشابهًا لكل من البيرولات والإندولات، وكانت صيغته الجزيئية (C_8H_7N) مطابقة لصيغة الإندول والإيزوإندول. بناءً على هذه الخصائص، حدد "شولتز" بنية المركب باعتباره بيرول وبيريدين (2) وأطلق عليه اسم بيروكولين، لكنه اعتمد لاحقًا اسم بيريندول الذي اقترحه "أنجيلي". تم التأكيد على صحة هذه البنية التي اتقرحها شولتز من قبل "ديبلز وألدر" حيث أثبتا وجود أربعة روابط مزدوجة من خلال الاختزال التحفيزي لمركب البيروكولين إلى مشتق

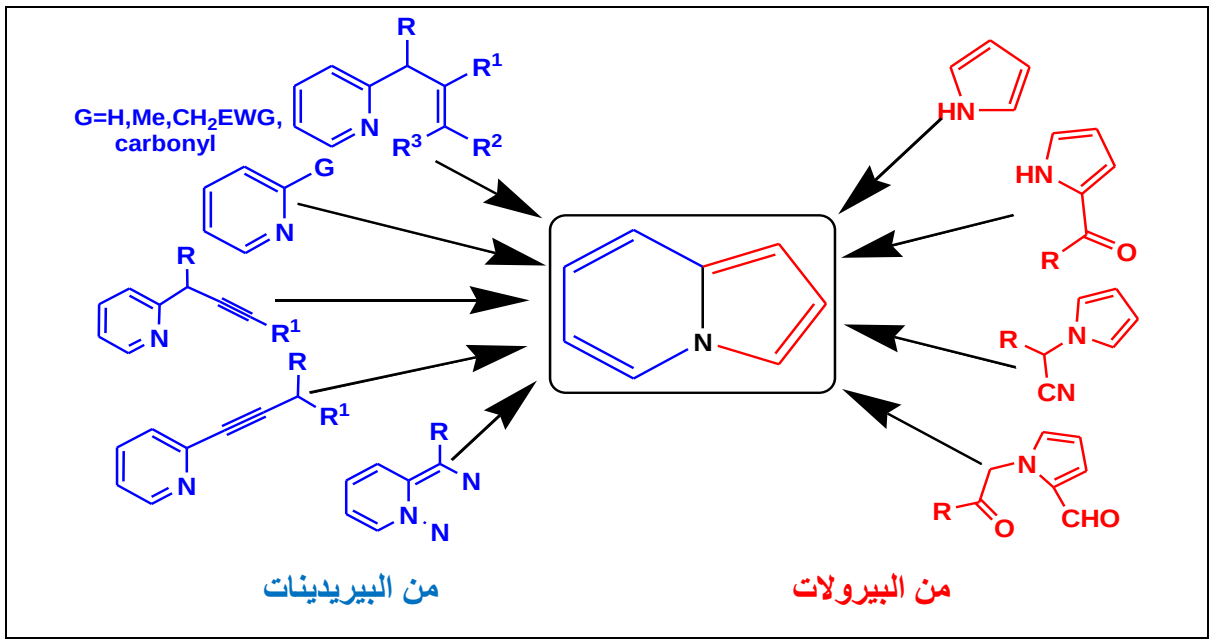
محدد (3). وعند معالجته بـالبروميد السيانوجين أظهر المركب تطابقًا تامًا مع (±) كونيين (4)، وهو مركب تم تحضيره سابقًا بواسطة "لوفلر وزملائه". في الوقت الحاضر، أصبح المركب المعروف سابقًا باسم يروكولين أو بيريندول يُعرف رسميًا باسم الإندوليزين [5], مع ترقيم البنية الموضح (2A) في الشكل (I-1) :



الشكل (I-1): الكواشف (i) بروميد السيانوجين

II-2-تعريف الاندوليزين:

الإندوليزين هو مركب عضوي عطري غير متجانس [6] يحتوي على هيكل مدمج من حلقتي بيرول وبيريدين[7]، يتميز بوجود ذرة نيتروجين جسرية. يُعد الإندوليزين إيزومارًا لمركب الإندول، ويمتلك نطاقًا واسعًا من الأنشطة البيولوجية والدوائية، مما يجعله مهمًا في تصميم الأدوية والمستحضرات الصيدلانية.



الشكل (I -2): بنية الاندوليزين

II-3-الخصائص الفيزيائية والكيميائية:

ابرز الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركبات الإندوليزين ومشتقاته:

1- الفيزيائية:

الحالة الفيزيائية لمركب الإندوليزين ومشتقاته بين الحالة سائلة مرتفعة درجة الغليان ومواد الحالة صلبة منخفضة درجة الانصهار. وتُظهر هذه المركبات حساسية عالية تجاه كل من الهواء والضوء، كما أنها غالبًا ما تكون شديدة التطاير مع البخار. بالذكر أنه عند إضافة مجموعة فينيل في الموضعين C2 وC5 من الحلقة، تصبح المركبات أكثر استقرارًا وأقل تطايرًا، مما يبرز تأثير المجموعات المستبدلة على الخصائص الفيزيائية وكذلك تمتاز مركبات الإندوليزين بخصائص قاعدية ضعيفة، إلى جانب قدرتها العالية على إصدار الفلورة[5].

2- الكيميائية:

يتميّز مركب الإندوليزين ومشتقاته بخصائص كيميائية مميزة ترتبط ببنيتها العطرية غير المتجانسة والمكوّنة من نظام حلقي مدمج يضم حلقات بيرول وبيريدين، مما يمنحها ثباتًا إلكترونيًا عاليًا. تحتوي هذه المركبات على مجموعات وظيفية فعّالة مثل النيتريل، الكربوكسيل، والأمين، والتي تُمكّنها من الدخول في تفاعلات كيميائية متعددة، وتُظهر إشارات مميزة في أطياف FT-IR وNMR، مما يسهم في تأكيد بنيتها التركيبية. كما تمتلك خصائص حمضية وقاعدية معتدلة، وتُظهر مستوى مناسبًا من الليبوفيلية (logP بين 2 و4)، ما يعكس قدرتها على التوازن بين الذوبان في الماء والدهون.

إن هذه الخصائص تجعل مركبات الإندوليزين منصات كيميائية واعدة في تصميم المركبات الوظيفية في مجالات الكيمياء العضوية والطبية [8].

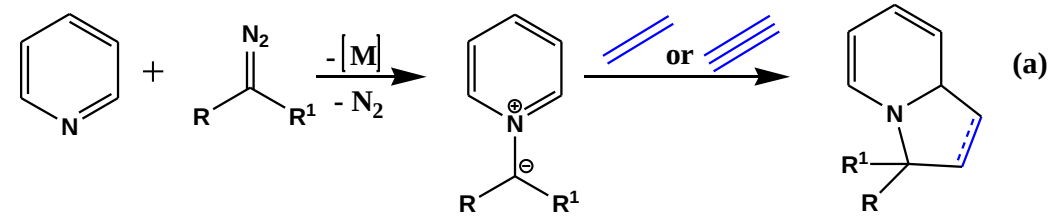
II-4-التفاعلات الكيميائية لتحضير مشتقات Indolizine:

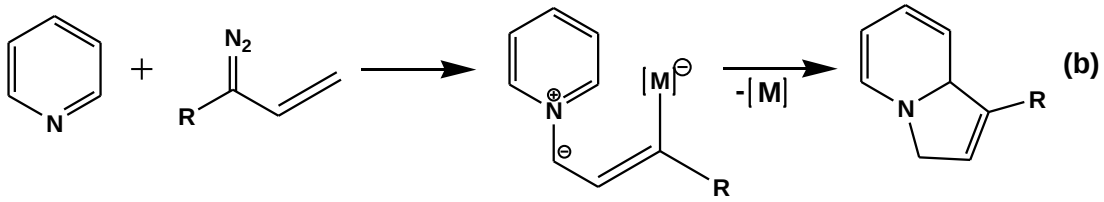
هناك عدة تفاعلات كيميائية لتحضير مركبات ال, Indolizine ابرزها:

1- تفاعل الإضافة الحلقية (3 + 2)اليلايدات البيريدينيوم:

يتم بين البيريدين ومركبات الديازو والألكينات أو الألكاينات بوجود حفز معدني (مثل الروديوم أو النحاس) .يُعتبر من أنجح الطرق للحصول على نواة الإندوليزين العطرية [9].

مثال: استخدام مركبات الديازوا في تحضير الإندوليزينات.

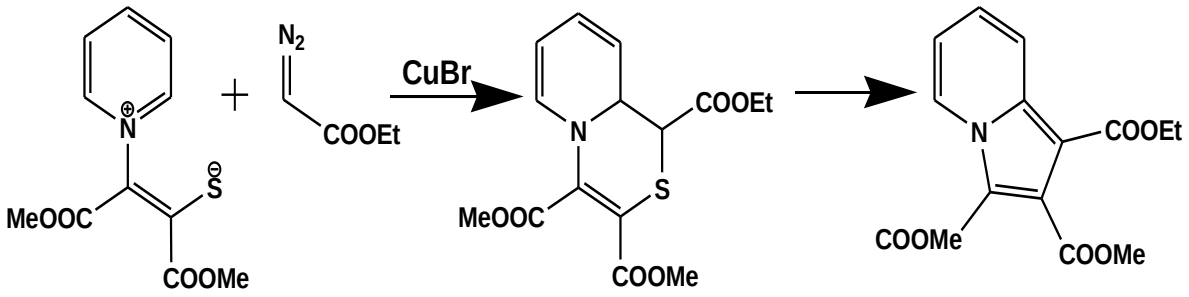




2- تفاعل الإضافة الحلقية [5 + 1] مع ثيولات بيريدينيوم الزويتيرأيونية:

يتضمن تفاعل ثيولات بيريدينيوم 1,4 مع مركب ديازو (مثل إيثيل ديازوأستات) بوجود كربيتات نحاسية. يلي ذلك أكسدة باستخدام DDQ، مما يؤدي إلى طرد الكبريت وتكوين نواة الإندوليزين [9، 10] .

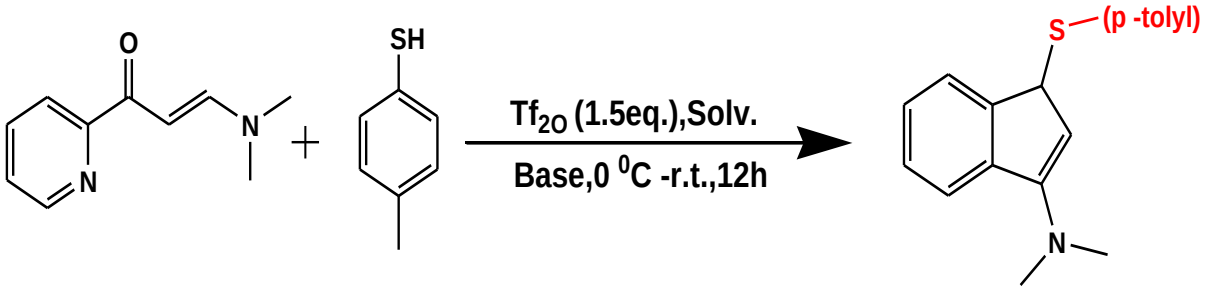
مثال: تفاعل (5+1) المحفز بـ CuBr بين ثيولات زويتيريوني البيريدينيوم 1,4 وإيثيل-2-ديازوأستات، متبوعًا بالأكسدة وإزالة الكبريت.



3 - تفاعل تتابع بوسيط Tf_2O:

تعتمد على استخدام Tf_2O (ثنائي فلورومیثان ثلاثي سلفونيك أنهيدريد) كمحفز أو كعامل منشّط، لتحفيز سلسلة من التفاعلات المتتالية (تُجرى في خطوة واحدة دون الحاجة إلى عزل الوسيطات)، تؤدي إلى تكوين نواة الإندوليزين من مركبات أولية .

مثل: بيريديل-إينامينوناتوالثيو فينولات أو الثيو كحولات [11].



II- 5- التطبيقات والاستخدامات في الجانب الطبي:

نظرًا لما أثبتته الأبحاث والدراسات من فعالية مركبات Indolizine من حيث أنشطتها البيولوجية، فأصبح لها دور بارز في المجال الطبي، ومن بين استخداماتها:

- النشاط المضاد للميكروبات.
- النشاط المضاد للالتهابات.
- النشاط المضاد للاكسدة.
- النشاط المضاد لسرطان [12].
- النشاط المضاد لمرض السل [13].

- تاثير على الجهاز العصبي المركزي.

وقد أدى ذلك إلى تزايد الاهتمام البحثي بهذا المركب ومشتاقه، حيث يسعى العلماء إلى فهم آليات تأثيره وتطوير أدوية جديدة أكثر فعالية تعتمد عليه. [11، 14، 15].

III- عموميات حول النمذجة الجزيئية:

III-1- تعريف النمذجة لجزيئية:

النمذجة الجزيئية هي عملية محاكاة للجزيئات باستخدام الحاسوب، حيث يتم بناء نماذج رقمية لتمثيل التركيب الجزيئي بشكل ثلاثي الأبعاد. وتشمل هذه العملية مجموعة من العمليات مثل تدوير الجزيئات، دمجها، تراكبها، أو تعديل الروابط داخلها لتغيير شكلها.تهدف النمذجة الجزيئية إلى التنبؤ بعدة خصائص وسلوكيات جزيئية، مثل الشكل الفراغي للجزيء، أو التفاعلات الكيميائية والبيولوجية التي قد يدخل فيها. وتُستخدم تقنيات حسابية متقدمة لتحقيق ذلك بدقة متدرجة حسب الحاجة.تبرز أهمية هذه الأداة في المجالات التي تتعامل مع جزيئات غير مستقرة أو غير قابلة للتحضير مخبريًا، مثل المعقدات النشطة الغير المستقرة. ففي مثل هذه الحالات، تتيح النمذجة الحاسوبية إمكانية دراسة تلك الجزيئات والتعرف على خصائصها وسلوكها دون الحاجة لتجسيدها تجريبيا [16].

III- 2- طرق النمذجة الجزيئية:

III-2-1-ميكانيك الكم (QM):

هي أداة حسابية قوية تُستخدم لوصف بنية، ديناميكية، تفاعلية وطاقة الجزيئات (البيولوجية). تعتمد على مبدأ أن خواص الجزيئات يمكن حسابها بدقة من خلال حل معادلة شرودنغر التي تربط بين حركة الإلكترونات والنوى وخصائص الجزيء. رغم دقتها العالية، فإن استخدامها محدود بتكلفتها الحسابية المرتفعة، لكنها أصبحت أكثر انتشارًا بفضل التطور الحاسوبي والخوارزميات المتقدمة[17].

1- المبدأ الأساسي في الميكانيكا الكمومية (QM):

تقوم الميكانيكا الكمومية على وصف المادة على أنها مكونة من نوى ذرية تحيط بها إلكترونات، وهذه الإلكترونات لا يتم تحديد موقعها بدقة، بل يتم التعبير عن وجودها من خلال احتمال تواجدها في نقطة معينة، ويُعبر عن هذا الاحتمال باستخدام دوال الموجة. وباستخدام مفاهيم ميكانيكا الموجات، يمكننا تحليل السلوك الإلكتروني لنظام من الذرات، مما يسمح بدراسة خصائصه المختلفة[18] مثل:

-الخصائص البنيوية: كالتركيب الهندسي، الزوايا، وأطوال الروابط.

-الخصائص الطاقية: مثل طاقات الروابط وطاقات الإثارة.

-الخصائص الطيفية: كالترددات الاهتزازية، وأطياف الأشعة فوق البنفسجية، تحت الحمراء، والميكروويف.

-الخصائص الإلكترونية والمغناطيسية والتفاعلية: مثل طاقات التنشيط والحواجز التفاعلية.

تتم دراسة هذه الخصائص المختلفة باستعمال معادلة شرودنغر التي تكتب بالشكل التالي:

$$\hat{H}\Psi=E\Psi \qquad (1)$$

حيث: $\hat{H}$ يُمثل المؤثر الهاميلتوني للنظام.

E هي الطاقة الكلية.

Ψ تمثل دالة الموجة التي تصف سلوك النظام المتكوّن من النوى والإلكترونات.

يتكوّن Ψ (الهاميلتوني) من عدة مكونات تمثل مصادر الطاقة المختلفة في النظام، وتشمل:

-الطاقة الحركية للإلكترونات

-الطاقة الحركية للنوى

-قوى التنافر بين الإلكترونات

-قوى التنافر بين النوى

-قوى التجاذب بين الإلكترونات والنوى

ويُعبر عن الشكل العام للهاملتوني بالمعادلة:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_i \nabla i^2 - \sum_k \frac{1}{2}\ \nabla_k^2\ - \sum_i \sum_k \frac{Z_K}{r_{ik}} + \sum_i \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_k \sum_{k<l} \frac{Z_k Z_l}{r_{kl}} \qquad (2)$$

حيث:

∇^2: هو مؤثر الطاقة الحركية.

Z_k: هو العدد الذري للنواة k.

$\mathbf{r_{ik}}$: تمثل المسافة بين الإلكترون iوالنواة k.

$\mathbf{r_{ij}}$: هي المسافة بين إلكترونين i و j.

$\mathbf{r_{kl}}$: هي المسافة بين نواتين k و l.

ونظرًا لتعقيد الأنظمة الكيميائية، خاصة تلك التي تحتوي على أكثر من ذرة وأكثر من إلكترون، فإن حل معادلة شرودنغر بشكل دقيق غير ممكن في معظم الحالات، لذا تم تطوير عدد من التقريبات لتبسيط الحسابات ودراسة هذه الأنظمة بدقة معقولة [19] وهذه التقريبات تتضمن كل من:

✓ **تقريب بورن-أوبنهايمر:**

يُعد تقريب بورن-أوبنهايمر خطوة أساسية لتبسيط معادلات ميكانيكا الكم المعقدة، وهو يعتمد على فرق الكبير بين الكتلة النواة والإلكترونات .بما أن كتلة النواة أكبر بكثير من كتلة الإلكترونات، فإنها تتحرك بشكل أبطأ، ويمكن في خطوة أولى اعتبار النواة ثابتة خلال حركة الإلكترونات.وبالتالي فإن الطاقة الحركية للنواة تصبح مهملة مقارنة بتلك الخاصة بالإلكترونات اما طاقة التنافر بين النوى تعتبر ثابتة خلال الحسابات.نتيجة لهذا التقريب، يمكن فصل الهاملتوني الكلي للنظام إلى جزأين:

- هاملتوني إلكتروني يتضمن الطاقة الحركية للإلكترونات وتفاعلاتها مع النوى ومع بعضها البعض.
- مصطلح نووي ثابت يمثل التنافر بين النوى.

الهاملتوني الإلكتروني يأخذ العبارة الرياضية التالية:

$$\hat{\mathbf{H}}_{\mathbf{elec}} = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_k \frac{Z_K}{r_{ik}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} \qquad (3)$$

لحل معادلة شرودنغر في هذا الإطار، يتم حساب دالة الموجة الإلكترونية بناءً على إحداثيات الإلكترونات، بينما تُعتبر إحداثيات النوى ثوابت أي أنها لا تتغير خلال الحساب وبعد حساب الطاقة الإلكترونية E_{elec} نحصل على الطاقة الكلية للنظام عند وضع نووي معين من خلال المعادلة التالية:

$$\mathbf{E_{tot}} = \mathbf{E_{elec}} + \sum_k \sum_{k<l} \frac{Z_k Z_l}{r_{kl}} \qquad (4)$$

هذا التقريب يشكل الأساس لجميع الأساليب في دراسة الأنظمة الذرية والجزيئية [19].

✓ **تقريب هارتري-فوك (HFA) :**

هو افتراض أن الإلكترونات تتحرك بشكل مستقل عن بعضها البعض.عمليًا، يُفترض أن كل إلكترون يشغل دالة خاصة تُعرف باسم المدار الجزيئي، ويتم تحديد هذه المدارات بناءً على فرضية أن الإلكترون يتحرك داخل مجال متوسط يمثل تأثير باقي الإلكترونات في الجزيء.تُكتب دالة الموجة الكلية للنظام متعدد الإلكترونات على شكل محدد سلاتر(Slater Determinant) ، وهو تعبير رياضي يضمن أن تكون دالة الموجة غير متناظرة عند تبديل مواضع إلكترونين، بما يتوافق مع مبدأ الاستبعاد لباولي.ويُعطى هذا التمثيل كما يلي:

$$\Psi=\frac{1}{\sqrt{N!}}\begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \chi_n(1) \\ \chi_1(1) & \chi_2(2) & \chi_n(2) \\ \chi_1(1) & \chi_2(N) & \chi_n(N) \end{vmatrix}$$

تُعرف χi باسم مدار السبين (spin) وهو ناتج ضرب بين دالة فضائية أو مدار جزيئي ψ_i، ودالة سبين α أو β. يتم الحصول على مجموعة المدارات الجزيئية التي تؤدي إلى أدنى طاقة ممكنة من خلال إجراء يُعرف باسم المجال الذاتي المتسق (SCF) . الأسلوب النموذجي لهذا الإجراء هو طريقة هارتري-فوك، ولكن هناك أيضًا طرق أخرى ضمن منهج SCF، مثل تلك التي تعتمد على نظرية دالة الكثافة (DFT) .جميع هذه الطرق تؤدي إلى معادلات من الشكل التالي:

$$f(i)\ \chi\ (X_i) = \varepsilon\ \chi\ (X_i) \qquad (5)$$

حيث: $f(i)$ هو مؤثر فوك (Fock operator)، ويمكن التعبير عنه بالشكل:

$$f(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \upsilon^{eff} \qquad (6)$$

في هذه المعادلات:

X_i: تمثل الإحداثيات المكانية والسبينية للإلكترون i.

χ: هي مدارات السبين.

υ^{eff}: هو الجهد الفعّال الذي "يشعر" به الإلكترون i، والذي يعتمد على مدارات السبين الخاصة بباقي الإلكترونات.

وتعتمد طبيعة هذا الجهد الفعّال υ^{eff} على منهجية SCF المستخدمة[20].

2- طرق ميكانيك الكم:

ا- طرق شبه التجريبية (Semi-Empirical Methods):

الطرق شبه التجريبية تعتمد على نفس القواعد الأساسية للميكانيكا الكمومية، لكنها تركز فقط على إلكترونات التكافؤ، لأنها المسؤولة بشكل مباشر عن التفاعلات الكيميائية والخصائص الجزيئية. هذا التبسيط يجعل الحسابات أسرع وأقل تكلفة من حيث الوقت والموارد مقارنةً بالطرقAb Initio , الميزة الواضحة لهذه الطرق هي أنها تستخدم بيانات تجريبية لتسهيل العمليات الحسابية، مثل حرارة التكوين، والهندسة الجزيئية، والعزم ثنائي القطب، وحتى طاقات التأين[20]. هذه القيم إما مأخوذة من تجارب فعلية أو من نتائج سابقة تم الحصول عليها باستخدام معادلة شرودنغر، مما يسمح بتجاهل بعض العمليات المعقدة في الحسابات ويوفر وقتًا وجهدًا كبيرًا.أول طريقة ظهرت في هذا المجال كانت طريقةCNDO ، والتي تهمل تداخل الفروقات بين المدارات الذرية بشكل كامل، وتعتمد على أن التنافر بين الإلكترونات يُحسب على أساس تماثل كروي للمدارات. بعد ذلك ظهرت طرق مطورة مثل INDOو NDDOالتي تبنت نفس الفكرة ولكن مع تحسينات معينة.أما أكثر الطرق شيوعًا واستخدامًا حاليًا فهي:

(Austin Model 1): AM1

(Parametric Method 3): PM3

وهما طريقتان متقاربتان من حيث المبدأ، لكن تختلفان في طريقة المعايرة والتعامل مع البيانات. وتم مؤخرًا تحسين طريقة AM1 من خلال إعادة ضبط المعاملات لبعض العناصر مثل الهيدروجين (H) والكربون (C) والأكسجين(O) والفلور (F) وغيرها، لتطوير طريقة جديدة اسمها (RM1) Recife Model 1، وهي أكثر دقة وتقلل من نسبة الخطأ مقارنة بطر ق AM1 و [21, 22] PM3.

ب- طريقة Ab Initio:

مصطلح *Ab Initio* يعني "من الأساس" أو "من المبادئ الأولى"، وهو يشير إلى نوع من الحسابات التي تعتمد على القوانين الفيزيائية الأساسية فقط، دون استخدام بيانات تجريبية أو افتراضات تقريبية. في هذا النوع من الحسابات، يتم استخدام الثوابت الفيزيائية والمعادلات الدقيقة لحساب الخواص الإلكترونية للجزيئات بشكل مباشر.من أوائل الطرق التي ظهرت ضمن هذا التوجه هي طريقة هارتري-فوك (Hartree-Fock)، والتي تعتمد على معادلة شرودنغر لحساب التوزيع الإلكتروني في الجزيء، وتتعامل مع جميع الإلكترونات في النظام بدقة. تعتمد هذه الطريقة على ما

يُعرف بـ "مجموعات الأساس(Basis Sets) "، وهي دوال رياضية تُستخدم لتمثيل المدارات الذرية والجزيئية. من أشهر هذه الدوال:

-دوال سليتر(STO)

-الدوال الغاوسية (GTO) مثل: 3-21G، 6-31G .

لكن هذه المجموعات الأساسية البسيطة تعاني من بعض النواقص، لذلك يتم تحسينها بإضافة دوال تسمى "دوال الاستقطاب"، التي تُرمز لها غالبًا بعلامة (*). فمثلاً:

*6-31G- تعني أنه تم إضافة دوال استقطاب للعناصر الثقيلة (كل العناصر ما عدا الهيدروجين).

**6-31G- تعني أن دوال الاستقطاب أُضيفت لجميع الذرات، بما فيها الهيدروجين والهيليوم، وهي مفيدة جدًا في حالة وجود روابط هيدروجينية.

كما توجد مجموعات أخرى مطورة مثل *3-21G، وهي نسخة محسّنة من 3-21Gمع استقطاب جزئي.

ورغم أن طرق Ab Initio دقيقة جدًا ويمكن الاعتماد عليها في التنبؤ بخواص الكثير من الجزيئات، إلا أنها تستهلك وقتًا وجهدًا حسابيًا كبيرًا. لذلك، يُستخدم أحيانًا أسلوب عملي لتقليل الجهد، حيث يتم أولًا تحسين شكل الجزيء (الهندسة) باستخدام مجموعة أساس بسيطة، ثم تُجرى الحسابات النهائية (مثل الطاقة والخصائص الإلكترونية) باستخدام مجموعة أساس أكثر تعقيدًا ودقة، في ما يُعرف بحسابات النقطة المفردة(Single Point) [22] .

ج- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) :

تُعد من الأساليب الناجحة للغاية في الكيمياء الحسابية، حيث تهدف بشكل أساسي إلى استبدال دالة الموجة، المستخدمة في طرق مثل هارتري-فوك(Hartree-Fock) ، بكثافة الإلكترون. في حين تعتمد طريقة هارتري- فوك على تمثيل متوسط لكثافة الإلكترونات، فإن DFT تأخذ بعين الاعتبار التفاعلات الفورية بين أزواج الإلكترونات ذات اللف المغزلي المعاكس.تعتمد DFT على نظرية هوهنبرغ وكوهن، والتي تنص على أن جميع الخصائص الفيزيائية والكيميائية لنظام معين يمكن التعبير عنها بدلالة كثافة الشحنة فقط. وبناءً على ذلك، يمكن كتابة الطاقة الإلكترونية الكلية للنظام على النحو التالي:

$$E= E_{KE}+E_C+E_H+Exc \qquad (7)$$

حيث:

$E_{KE}[\rho]$: طاقة الحركة.

$E_C[\rho]$: طاقة التفاعل بين النواة والإلكترونات.

$E_H[\rho]$: طاقة كولوم الناتجة عن التنافر بين الشحنات.

$E_{xc}[\rho]$: مصطلح يحتوي على مساهمات طاقتي التبادل والارتباط.

تُجرى حسابات المدارات الجزيئية في DFT عادة باستخدام توسعات خطية للمدارات الذرية (أو دوال الأساس)، والتي يمكن تمثيلها بدوال من نوع غاوسي، أو مدارات سليتر، أو مدارات رقمية. كما هو الحال في طريقة هارتري-فوك، فإن DFT يمكن تطبيقها على جزيئات تتكوّن من حوالي 50 إلى 100 ذرة.ونظرًا لأن الشكل الدقيق للدالة الوظيفية غيرمعروف، توجد العديد من النماذج المختلفة التي قد تؤدي إلى نتائج متنوعة للمشكلة نفسها. ومن بين أكثر هذه النماذج شيوعًا طريقة B3LYP، وهي طريقة هجينة تجمع بين عناصر من ميكانيكا الكم (حيث يتم دمج طاقة التبادل من HF مع مصطلح التبادل من DFT)، إلى جانب مكونات معيارية مرتبطة بالارتباط تم تطويرها بشكل شبه تجريبي[22].

III-2-2- ميكانيك الجزيئية (MM):

تُعد ميكانيكا الجزيئات واحدة من أبرز التقنيات الحاسوبية التي يعتمد عليها الكيميائيون لدراسة الأنظمة الجزيئية .تم تطوير هذه التقنية في البداية لوصف البنى الجزيئية وخصائصها بطريقة عملية، بمعنى أن النتائج يجب أن تكون دقيقة وقابلة للتحقيق في وقت حسابي معقول .الهدف الأساسي من ميكانيكا الجزيئات هو تقديم وصف موثوق لسطح طاقة الجهد الخاص بحركة الذرات داخل الجزيئات.تتميز هذه التقنية بسرعتها العالية في الحساب مقارنة بالطرق الأخرى المعتمدة على المبادئ الأولى أو الطرق شبه التجريبية، ويرجع ذلك إلى الصياغة الرياضية البسيطة التي تعتمد على تعبيرات حسابية مباشرة بدلاً من التقييمات التكاملية المعقدة .بفضل هذه السرعة، يمكن استخدام ميكانيكا الجزيئات في تطبيقات متعددة مثل الديناميكا الجزيئية، البحث عن طاقات التشكل، والالتحام، والتي تتطلب تقييم عدد كبير من الحالات الطاقية بكفاءة وسرعة[23، 24].

1- مبدا ميكانيك الجزيئية (MM):

تعتمد ميكانيكا الجزيئات على منهجية الحقول القسرية التجريبية (Empirical Force Fields)، وهي منهجية مستندة إلى الميكانيكا الكلاسيكية .وتفترض هذه المنهجية أن الطاقة الكلية "الفراغية "لجزيء ما يمكن تمثيلها كمحصلة لمجموعة من التفاعلات البنيوية المختلفة، مثل استطالة الروابط، انحناء الزوايا، الالتواء، والتفاعلات غير الرابطة .كما تقوم على فرضية أن المعلمات المستخدمة في هذه الحقول، والتي تم تطويرها من خلال دراسة مجموعة من الجزيئات، يمكن تعميمها على جزيئات أخرى[23].

✓ **الحقل القسري(Force Field) :**

هو تعبير رياضي يمثل طاقة النظام الجزيئي كدالة في تشكيله البنيوي .ويُنظر إليه كتمثيل فيزيائي للجزيء، حيث تتفاعل الذرات مع بعضها البعض عبر قوى مرنة يمكن التعبير عنها من خلال دوال تعتمد على خواص مثل أطوال الروابط وزواياها .ولهذا السبب يُشار أحيانًا إلى الحقول القسرية بمصطلح" الجهود "يمكن التعبير عن الطاقة الكلية للجزيء داخل الحقل القسري بالعلاقة:

$$E = E_s + E_b + E_\omega + E_{nb} + ...$$

حيث:

E:الطاقة الكلية للجزيء.

E_s :طاقة استطالة الروابط.

E_b:طاقة انحناء الزوايا.

E_ω:طاقة التواء الروابط.

E_{nb} :طاقة التفاعلات غير الرابطة مثل قوى فان دير فالس والتنافر الكهروستاتيكي.

يعتمد بناء الحقول القسرية على مجموعة من المبادئ، تشمل:

- دمج النوى والإلكترونات ضمن جسيمات شبيهة بالذرات.
- اعتبار هذه الجسيمات كروية الشكل ذات أنصاف أقطار محددة بناءً على القياس أو الحساب النظري وشحنة صافية.
- استخدام دوال كلاسيكية مثل نوابض لوصف التفاعلات.

- تحديد التفاعلات مسبقًا بين أنواع معينة من الذرات.
- التنبؤ بالتوزيع المكاني والطاقي للجزيء بناءً على هذه التفاعلات.

بفضل هذه المبادئ، تُعد ميكانيكا الجزيئات أداة فعالة وعملية لدراسة الأنظمة الجزيئية الكبيرة والمعقدة، حيث تتيح إجراء الحسابات بسرعة مع الحفاظ على دقة مقبولة، مما يجعلها مناسبة لتطبيقات واسعة النطاق في الكيمياءوالبيولوجيا الجزيئية.

III- 2-3- الديناميك الجزيئية (MD):

تُعد الديناميكيات الجزيئية (MD) من أقدم تقنيات المحاكاة التي طُوّرت خصيصًا لدراسة حركة الجزيئات، والتي تُعد بدورها عنصرًا أساسيًا في جميع العمليات الكيميائية .وتشمل هذه الحركات الاهتزازات البسيطة داخل الجزيء، مثل تمدد الروابط وانحناء الزوايا، وكذلك العمليات المعقدة مثل التفاعلات الكيميائية وارتباط الجزيئات الحيوية كالهرمونات بالمستقبلات .ومع التقدم الهائل في قدرات الحوسبة والتحسينات المتواصلة في الخوارزميات، أصبحت الديناميكيات الجزيئية أداة محورية في العديد من مجالات الفيزياء والكيمياء .وقد توسّع استخدامها بشكل ملحوظ منذ سبعينيات القرن الماضي، ليشمل دراسة البنية والديناميكا للجزيئات الكبيرة مثل البروتينات والأحماض النووية .وتعتمد هذه التقنية على نماذج تمثّل النظام الفيزيائي بطريقة تُمكّن من تتبع سلوك الجزيئات وفهم آليات تفاعلها بدقة على المستوى الذري [23، 25].

III-3- الكيمياء الحاسوبية:

هي فرع من فروع الكيمياء الحديثة يُعنى بالدراسة النمذجة ومحاكاة الأنظمة مثل الجزيئات الحيوية، البوليمرات، الأدوية، الجزيئات العضوية وغير العضوية، وغيرها باستخدام الحاسوب. ومنذ ظهورها، تطورت الكيمياء الحسابية وأصبحت شائعة بفضل الاستفادة الكبيرة من التحسينات الهائلة في عتاد الحواسيب وبرمجياتها خلال العقود الأخيرة وبفضل القدرة العالية على الحوسبة عبر تقنيات الحوسبة المتوازية أو الشبكية، ومع وجود خوارزميات عددية سريعة وفعالة. وايضا تعتمد على حساب مجموعة من الخصائص المهمة مثل الطاقة والبنية الجزيئية، تحسين الهندسة الجزيئية، طاقات حالات الانتقال، طاقات الروابط والتفاعلات المدارات الجزيئية. كما تشمل أيضًا التنبؤ بأطياف الأشعة تحت الحمراء، رامان، NMR.

تُعد هذه العوامل سببا في جعل الكيمياء الحسابية وسيلة فعّالة وقوية لتحليل وتفسير الظواهر الكيميائية والبيولوجية المعقدة بدقة وفعالية عالية[26].

المراجع:

[1] Joule, J.A., *Heterocyclic chemistry*. 2020: CRC Press.

[2] March, J., *March's advanced organic chemistry*. 2007: WILEY PUBLICATION.

[3] Jensen, F., *Introduction to computational chemistry*. 2017: John wiley & sons.

[4] Cramer, C.J., *Essentials of computational chemistry: theories and models*. 2013: John Wiley & Sons.

[5] Borrows, E. and D. Holland, *The Chemistry of the Pyrrocolines and the Octahydropyrrocolines.* Chemical reviews, 1948. **42**(3): p. 611-643.

[6] Faghih-Mirzaei, E., et al., *Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of novel indolizine-1-carbonitrile derivatives as potential anti-microbial agents.* Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR, 2018. **17**(3): p. 883.

[7] Georgescu, E., et al., *A Novel Approach for the Synthesis of 5-Pyridylindolizine Derivatives via 2-(2-Pyridyl) pyridinium Ylides.* Journal of Heterocyclic Chemistry, 2013. **50**(1): p. 78-82.

[8] Sadowski, B., J. Klajn, and D.T. Gryko, *Recent advances in the synthesis of indolizines and their π-expanded analogues.* Organic & Biomolecular Chemistry, 2016. **14**(33): p. 7804-7828.

[9] Monreal-Corona, R., et al., *Indolizine Synthesis through Annulation of Pyridinium 1, 4-Thiolates and Copper Carbenes: A Predictive Catalysis Approach.* Advanced Synthesis & Catalysis, 2023 :(5)365 .p. 760-766.

[10] Barluenga, J., et al., *Pyridine activation via copper (I)-catalyzed annulation toward indolizines.* Journal of the American Chemical Society, 2010. **132**(38): p. 13200-13202.

[11] Zhang, C., et al., *Synthesis of indolizines via Tf2O-mediated cascade reaction of pyridyl-enaminones with thiophenols/thioalcohols.* Organic letters, 2023. **25**(7): p. 1192-1197.

[12] Sharma, V. and V. Kumar, *Indolizine: a biologically active moiety.* Medicinal Chemistry Research, 2014. **23**: p. 3593-3606.

[13] Wu ،J., et al., *Intramolecular C□ N Bond Formation under Metal-free Conditions: Synthesis of Indolizines.* Chemistry–An Asian Journal, 2015. **10**(4): p. 853-856.

[14] Ahmad, F., et al., *Cu (II)-Catalyzed [3+ 2]-Annulation of 2-Pyridinyl-substituted p-Quinone Methides with Enaminones: Access to Functionalized Indolizine Derivatives.* Advanced Synthesis & Catalysis, 2023. **365**(19): p. 3271-3276.

[15] Arvin-Berod, M., et al., *Indolizine-based scaffolds as efficient and versatile tools: Application to the synthesis of biotin-tagged antiangiogenic drugs.* ACS omega, 2017. **2**(12): p. 9221-9230.

[16] Polanski, J., *Chemoinformatics: From Chemical Art to Chemistry in Silico*. 2019.

[17] De Vivo, M., *Bridging quantum mechanics and structure-based drug design.* Front. Biosci, 2011 :(5)16 .p. 1619-1633.

[18] Harkati, D., *Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique*. 2015, Université Mohamed Khider-Biskra.

[19] Fayet, G., *Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques*. 2010, Chimie ParisTech.

[20] Hehre, W.J., *A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations*. Vol. 2. 2003: Wavefunction Irvine, CA.

[21] Rocha, G.B., et al., *Rm1: A reparameterization of am1 for h, c, n, o, p, s, f, cl, br, and i.* Journal of Computational Chemistry, 2006. **27**(10): p. 1101-1111.

[22] dos Santos, C.B.R., et al., *Molecular modeling: Origin, fundamental concepts and applications using structure-activity relationship and quantitative structure-activity relationship.* Reviews in Theoretical Science, 2014. **2**(2): p. 1-25.

[23] CHIKHALE, H.U., et al., *Molecular mechanics and dynamics.* Ann. Pharm. & Pharm. Sci, 2013. **4**(1&2.(

[24] Holtje, H.-D., et al., *Molecular modeling: basic principles and applications*. 2003: John Wiley & Sons, Inc.

[25] Bowers, K.J., et al. *Scalable algorithms for molecular dynamics simulations on commodity clusters*. in *Proceedings of the 2006 ACM/IEEE Conference on Supercomputing*. 2006.

[26] Ramachandran, K., G. Deepa, and K. Namboori, *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*. 2008: Springer Science & Business Media.

.

الفصل الثاني

طرق QSAR/QSPR

والبرامج المستعملة

I- المقدمة:

أدى التوسع في مجالات الكيمياء والعلوم الدوائية إلى بروز الحاجة إلى أدوات منهجية فعالة تتيح التنبؤ بخصائص المركبات دون اللجوء إلى التجارب المخبرية التقليدية التي غالبًا ما تتطلب وقتًا وجهدًا وتكلفة عالية. في هذا الإطار، ظهرت تقنيات QSAR وQSPR كأطر علمية متقدمة تهدف إلى ربط البنية الجزيئية للمركبات بصفاتها الفيزيائية أو نشاطها البيولوجي، من خلال نماذج رياضية دقيقة تعتمد على مجموعة من الواصفات الجزيئية.تعتمد هذه النماذج على تحويل المعلومات البنيوية إلى بيانات كمية قابلة للتحليل الإحصائي باستخدام برامج متخصصة وأساليب حسابية متطورة. وتُبنى النماذج التنبؤية وفقًا لطرق تحليل مثل الانحدار الخطي المتعدد (MLR) أو الشبكات العصبية الاصطناعية (ANN)،مع اعتماد مؤشرات إحصائية دقيقة لتقييم مدى كفاءتها.وقد أسهم هذا التوجه في إحداث نقلة نوعية في تصميم الأدوية، وتقييم السمّية، وتحسين الخصائص الحيوية للمركبات الكيميائية، مما جعل منه أداة جوهرية في دعم الأبحاث وتطوير الصناعات الدوائية والكيميائية على حد سواء.

II- نبذة تاريخية QSAR/QSPR:

رجعت البدايات التاريخية لتقنيات QSAR و QSPR إلى عام 1863، عندما لاحظ العالِم "كروس" وجود علاقة بين سمية والكحولات الأليفاتية الأولية وقابليتها للذوبان في الماء، مما اعتُبر أول مؤشر على ارتباط الخواص الكيميائية بالنشاط البيولوجي. بعد ذلك، في الفترة 1868–1869، اقترح كل من" كروم-براون وفريزر" فكرة وجود ارتباط مباشر بين التركيب الكيميائي للمركبات وتأثيرها الفسيولوجي، من خلال إدخال تغييرات محددة على البنية الكيميائية ثم دراسة تأثيرها الحيوي. ثم في أواخر القرن التاسع عشر، ربط كل من "ريشيه" (1893)، "ماير" (1899) "أوفرتون"(1901) بين معامل التوزيع زيت / ماء والتأثيرات البيولوجية مثل السمية والتخدير، مما شكّل دعمًا قويًا لمفاهيمQSPR .

في عام 1935، قدّم" هاميت" نموذجًا رياضيًا يعتمد على تأثير المستبدلات، باستخدام ثابتين هما ثابت المستبدل وثابت التفاعل، لتفسير آليات التفاعل في الكيمياء العضوية. اتبعه" تافت" عام 1956 بتطوير نموذج فصل التأثيرات القطبية والتجسيمية والرنينية للمستبدلات في المركبات الأليفاتية، مما دعم التوجه نحو بناء علاقات كمية دقيقة. وعند عام 1964، أطلق" هانش وفوجيتا " الانطلاقة الحقيقية للـ QSAR الحديثة من خلال تطوير معادلة "هانش" الخطية، التي دمجت بين الثوابت الإلكترونية (من نموذج هاميت) ومعاملات الكراهية للماء، لتفسير النشاط البيولوجي اعتمادًا على

خصائص فيزيائية-كيميائية محددة، وهو ما شكّل الأساس العلمي المتين لتطور QSAR/QSPR لاحقًا[1].

III- تعريف QSAR/QSPR:

طرق QSAR/QSPR تعتمد على فرضية أن نشاط أو خاصية مركب كيميائي ما مرتبط ببنيته. وبشكل أكثر تحديدًا، تفترض هذه المقاربة أن النشاط أو (الخاصية) وبنية المركب الكيميائي مرتبطان من خلال خوارزمية رياضية معينة، اذا عندما يتم التعبير عن المعاملات الجزيئية بأرقام، يصبح من الممكن اقتراح علاقة رياضية، تُعرف بالعلاقة الكمية بين البنية والنشاط/الخاصية (QSAR/QSPR)، بين الاثنين. ومنهو فإن نموذج (QSAR/QSPR) هو نموذج رياضي يربط بين واحد أو أكثر من المعاملات الكمية المستخلصة من البنية الكيميائية، وبين قياس كمي لنشاط أو لخاصية معينة [2].

IV- تطبيقاتQSAR/QSPR:

يوجد العديد من استخدمات نماذج QSAR/QSPR في مجالات متنوعة منها:

- التنبؤ بالخصائص الفيزيوكيميائية والبيولوجية للمركبات.
- تُستخدم تقنية في تقييم المواد السامة مثل المركبات المسرطنة والملوثات العضوية الثابتة (POPs)، بهدف تحديد درجة سميتها وتأثيراتها الضارة على صحة الإنسان والبيئة[3].
- تساعد النماذج في تحسين فعالية المركبات من خلال تعديل بنيتها الكميائية.
- تصميم السمية والتأثيرات الجانبية في المركبات.
- تحسين النشاط الدوائي للمركبات.
- اختيار المركبات التي تمتلك خصائص حركية دوائية سواء من حيث الثبات او التوافر الحيوي داخل الانظمة البيولوجية. [4]

V- مبداQSAR/QSPR:

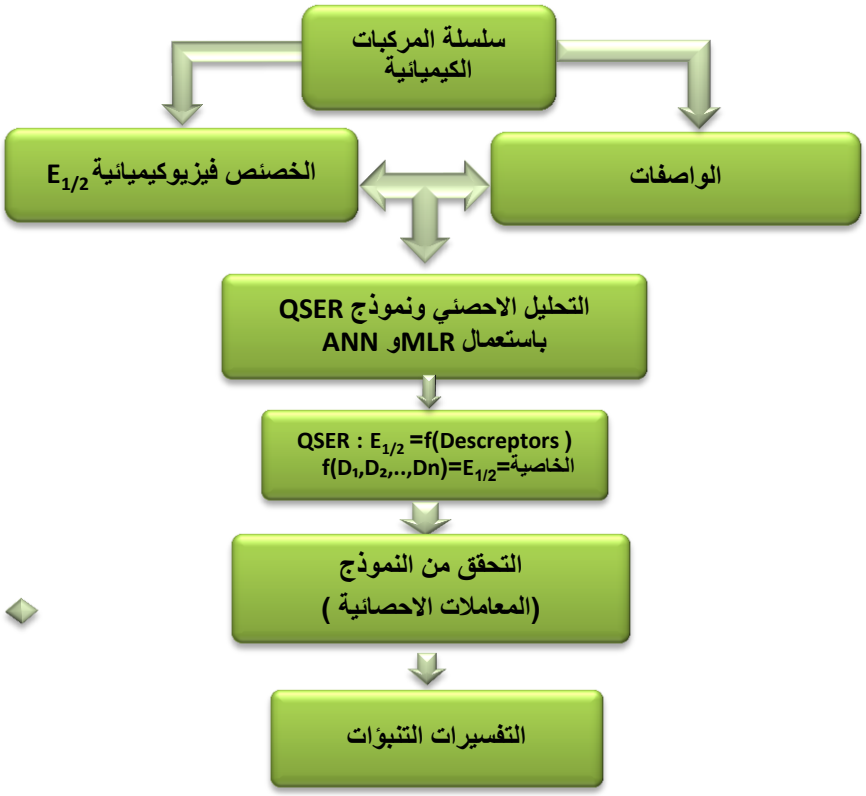
تُبنى منهجية QSAR/QSPR على مبدأ إيجاد علاقة رياضية كمية تربط بين المُوصّفات الجزيئية (Descriptors)، والتي تُستخلص من البنية الكيميائية للمركبات، وبين خاصية فيزيائية،

كيميائية، أو نشاط بيولوجي مُعين.طبق هذا النموذج عادة على مجموعة من المركبات المتشابهة بنيويًا، ويُستخدم فيه تحليل البيانات الإحصائي لاستكشاف العوامل البنيوية المؤثرة في الخاصية المدروسة [5].ويُمكن التعبير عن النموذج الرياضي بالشكل التالي:

$$\text{الخاصية/النشاط} = f(D_1, D_2, ..., D_n)$$

حيث تمثل D_1 إلى D_n مُتغيرات كمية تصف الصفات الجزيئية للمركبات (مثل الخصائص الفيزيوكيميائية، الفراغية، او غيرها).

بالإضافة الى الخصائص الفيزوكيميائية والفعالية البيولوجية هناك خواص كهروكيميائية تستعمل في ضمن هذه التقنية مثل الخاصية الكهروكيميائية $E_{1/2}$ التي هي موضوع دراستنا. بناء على ما تقدم يمكن التنبؤ بهذه الخواص الكهروكيميائية بتطبيق QSER التي تعبر عن العلاقة بين البنية الكيميائية والخاصية الكهروكيميائية المتمثلة في QSER نصف جهد التاكسد ($E_{1/2}$) للمركبات المدروسة.



الشكل (II-1): مخطط العلاقة الكمية بين البنية – خاصية

VI- الواصفات الجزيئية:

الواصفات الجزيئية هي معايير رقمية مشتقة من البنية الكيميائية للجزيئات، تهدف إلى تمثيل خصائصها الفيزيائية والكيميائية بشكل كمي. يتم استخراج هذه الواصفات إما من خلال بيانات تجريبية أو عن طريق حسابات نظرية باستخدام أدوات النمذجة الجزيئية. وتُستخدم هذه القيم في الدراسات التي تربط بين بنية الجزيء ونشاطه أو خصائصه، مما يسمح ببناء نماذج رياضية دقيقة تُعرف بنماذج QSAR/QSPR، تُستخدم في التنبؤ بفعالية المركبات أو خصائصها دون الحاجة إلى تحضيرها فعليًا. [6,7]

VI-1- فئات الوصفات الجزيئية ذات الأبعاد:

تختلف الواصفات الجزيئية حسب الأبعاد التي تمثلها، حيث تبدأ من الواصفات البسيطة التي تقدم معلومات أساسية عن الجزيء، وصولاً إلى الواصفات الأكثر تعقيدًا التي تدرس التفاعلات المحيطية للجزيئات. تعتمد هذه الواصفات على تصنيفات متنوعة تعكس الأبعاد المختلفة للجزيء، مما يوفر بيانات دقيقة تُستخدم في العديد من المجالات البحثية والصناعية.نذكر منها مايلي:

أ- الواصفات الجزيئية 0D (صفرية البُعد):

هي المواصفات التي لا تعتمد على بنية الجزيء أو طريقة ارتباط الذرات. تشمل معلومات بسيطة مثل عدد الذرات والروابط، أو المتوسطات الحسابية لخصائص ذرية. تحسب بسهولة، ولا تحتاج إلى نمذجة ثلاثية الأبعاد أو تحسين هندسي للبنية. رغم أن محتواها المعلوماتي محدود وقد تعطي نفس القيم لجزيئات مختلفة ,إلا أنها مفيدة في بعض النماذج البسيطة أو ضمن نماذج أكثر تعقيداً [2، 8، 9] .

ب-الواصفات الجزيئية 1D(أحادية البُعد):

هي تعتمد على البُنى الفرعية للجزيء مثل عدد المجموعات الوظيفية أو أجزاء معينة من التركيب الكيميائي. تُعرف غالباً بالبصمات جزيئية (متجه ثنائي binary vector: 1 لوجود البنية، 0 لغيابها). تتميز هذه الواصفات بسهولة حسابه وسرعة استخدامها، كما انها لا تحتاج إلى شكل ثلاثي الأبعاد، ولا تتأثر بتغيّر الشكل الفراغي. وهي مفيدة في تحليل تشابه الجزيئات، ودقيقة في نمذجة الخصائص الفيزيائية والكيميائية والأنشطة البيولوجية [9، 10].

ج- الواصفات الجزيئية 2D (ثنائية البُعد):

هي موصفات التي تعتمد على تمثيل الجزيء على شكل رسم بياني، تُستخدم هذه الموصفات للحصول على معلومات عن ترابط الذرات داخل الجزيء، وبعض الخصائص الفيزيائية-الكيميائية. يعتبر هذا المستوى من الواصفات اكثر قدرة على التقاط معلومات كيميائية مهمة تساعد في التنبؤ بخصائص الجزيئات. تشمل أهم أنواع هذه الموصفات:

- المؤشرات الطوبولوجية: تصف كيفية ترابط الذرات في الجزيء، مثل مؤشر Wiener الذي يقيس المسارات الأقصر بين أزواج الذرات. هناك مؤشرات أخرى مشهورة مثل مؤشرات Randić وBalaban.
- المؤشرات البنيوية: تعكس تفاصيل تركيب الجزيء، مثل عدد الروابط الأحادية والمزدوجة، وعدد الحلقات. [2، 9].

د- الواصفات الجزيئية 3D (ثلاثية الأبعاد):

تعتمد على الشكل الفراغي للجزيء، وتتطلب معرفة دقيقة لمواقع الذرات في الفضاء باستخدام النمذجة الجزيئية.

رغم أنها تحتاج وقت حساب أطول، إلا أنها تقدم معلومات دقيقة ومهمة لنمذجة الخصائص المعتمدة على البنية ثلاثية الأبعاد. أنواعها الرئيسية:

- الواصفات هندسية: مثل الحجم الجزيئي، السطح المتاح للمذيب، تعبر عن البنية الفراغية.
- الواصفات إلكترونية: تقيس التفاعلات بين الجزيئات، مثل HOMO، LUMO، العزم ثنائي القطب، جهد التأين.
- الواصفات طيفية: تعتمد على الاهتزازات الجزيئية، وتُستخرج من أطياف الأشعة تحت الحمراء تجريبيا أوحسابيا[9].

ه- الواصفات الجزيئية 4D (رباعية الأبعاد):

هي تعتمد على وصف الجزيئات من خلال قياس نقاط معينة في الفضاء المحيط بها، مثل الشحنة الكهربائية، ومحبة أو كره الجزيء للماء، وقدرته على تكوين روابط هيدروجينية. يتم قياس هذه الواصفات في أماكن مختلفة حول الجزيء لمعرفة كيف يمكن أن يتفاعل مع جزيئات أخرى، مثل ارتباطه بهدف معين في الجسم (مثل بروتين). وتساعد هذه الطريقة في التنبؤ بتفاعل الجزيئات قبل

القيام بتجارب فعلية. يتم استخدام برامج ونماذج مثل CoMFA وCoMSIA للحصول على هذه الواصفات، حيث يُستخدم جزيء صغير معياري (مثل الماء أو الأميد) لمقارنة تأثير الجزيئات المختلفة في الفضاء [8].

VI-2- حساب الواصفات الجزيئية المتعلقة بهذا العمل:

في هذا الجزء سنتطرق إلى بعض التعريفات والرموز، بالإضافة إلي طرق ومختلف أدوات حساب الواصفات الجزيئية المستخدمة في الدراسة الحالية.

أ- **الواصفات الجزيئية التي تم حسابها بواسطة البرمجية HyperChem**:

- **السطح الجزيئي (SAG):** هو المساحة التي يحيط بها الجزيء وتُستخدم لتحديد مناطق التفاعل مع المذيب أو المستقبلات الحيوية [11].

- **الحجم الجزيئي: (V)** هو مقدار الحجم الذي يشغله الجزيء في الفراغ، ويُقدَّر بناءً على الغلاف الخارجي للجزيء سطح فان دير فالس [12].ويمكن حسابه باستخدام العلاقة:

$$\mathbf{V}=\frac{\boldsymbol{MW}}{\boldsymbol{d}}$$

W: الكتلة الجزيئية , **d**: الكثافة.

- **طاقة التمييه (HE):** هي الطاقة الناتجة عن تفاعل المذاب مع المذيب، وتُعبّر عن مدى استقرار الجزيئات في المحلول. تعتمد على نوع المجموعات الجزيئية وقدرتها على تكوين روابط هيدروجينية، خاصة في المذيبات القطبية مثل الماء[13].

- **معامل التجزيئة (log P)**: هو مؤشر لقياس ميل الجزيء للتوزع بين طور مائي وطور عضوي (غالبًا بين الماء و-أوكتانول)، ويُحسب كنسبة تركيز المركب في الطور العضوي إلى تركيزه في الطور المائي. يعكس هذا المعامل مدى ليّوفيليّة أو هيدروفيليّة الجزيء، ويؤثر بشكل مباشر على خصائصه البيولوجية مثل عبور الأغشية، التوافر الحيوي، النشاط الدوائي والسمّية [14]. يحسب بالعلاقة التالية:

$$\mathbf{Log\ P = Log}\frac{\mathbf{[C]oct}\boldsymbol{anol}}{\mathbf{[C]eau}}$$

حيث:

$[\mathbf{C}]\mathbf{oct}\boldsymbol{anol}$= تركيز المركب في الطور العضوي (octanol)

$[\mathbf{C}]\mathbf{eau}$= تركيب المركب في الطور المائي

ومنه إذا كانت قيمة Log P موجبة ($P > 1$)= فهذا يدل على أن المركب يتمتع بخاصية الليوفيلية.

أما إذا كانت قيمة Log P سالبة ($P < 1$)=فهذا يدل على أن المركب يتمتع بخاصية الهيدروفيلية.

- **معامل الانكسار المولي (MR):** هي حالة خاصة من الحجم الجزيئي، حيث يتم حساب الانعكاس بالنسبة لكمية المادة. وتُعرف الانعكاسية بأنها خاصية الانكسار لمادة معينة، وتستخدم في مجالات مثل الراديو والكهرباء والبيولوجيا.في الكيمياء، تُعتبر الانعكاسية الجزيئية مؤشرًا مهمًا لقياس العامل الفراغي، وتكتسب أهمية خاصة عندما يحتوي المستبدل على إلكترونات π أو أزواج إلكترونية حرة. يتم تعريف الانعكاسية الجزيئية بالعلاقة التالية [15]:

$$\mathbf{MR}=\mathbf{v}\frac{\boldsymbol{n2-1}}{\boldsymbol{n2+1}}$$

حيث $\mathbf{V}$ =: الحجم الجزيئي, $\mathbf{n}$ = معامل الانكسار.

- **الاستقطابية (α):** تُعبّر عن الاستجابة الخطية لتوزيع الشحنات الإلكترونية في الجزيء عند تعرضه لحقل كهربائي خارجي، حيث تمثل العلاقة بين العزم الثنائي القطب المستحث (μ) والحقل الكهربائي المطبق(ε) ، وتُعد بمثابة عامل تحويل يربط بينهما.يحسب بالعلاقة التالية [16]:

$$\boldsymbol{\mu}=\boldsymbol{\alpha}\cdot\boldsymbol{\varepsilon}$$

- **الوزن الجزيئي (MW):** تحسب الجزيئات ذات النشاط العالي قد يؤدي إلى زيادة الوزن الجزيئي. ولكن، المركبات ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة تكون أقل قدرة على الامتصاص ولا تستطيع الوصول إلى موقع الفعل.

لذلك، من الأفضل أن يكون الوزن الجزيئي للأدوية منخفضًا قدر الإمكان لضمان فعاليتها يُقاس بوحدات الدالتون (Da) [15].

ب-الواصفات الجزيئية من ADME التي تم حسابها من موقع SwissADME:

- **عدد مانحي روابط الهيدروجين: (NHD)**هو عدد الذرات داخل الجزيء التي تحتوي على ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة غير متجانسة (مثل النيتروجين، الأوكسجين أو الكبريت)، وتكون قادرة على التبرع برابطة هيدروجينية. يُشير ذلك إلى وجود هيدروجين حمضي مرتبط بعنصر قادر على إنشاء تفاعل هيدروجيني مع جزيئات أخرى، كما هو الحال في مجموعات الأمين، الكحول، أو الثيول[2].
- **عدد مستقبلات روابط الهيدروجين (NHA)** :هي عدد الذرات داخل الجزيء التي تحتوي على أزواج إلكترونية حرة، مثل الأكسجين، النيتروجين أو الفلور، والتي يمكنها استقبال روابط هيدروجينية من جزيئات أخرى.

هذه الذرات تُسهم في تكوين تفاعلات هيدروجينية، مما يعكس قدرة الجزيء على التفاعل مع محيطه من خلال هذا النوع من الروابط[2].

- **المساحة القطبية السطحية الطوبولوجية (TPSA) :**هي مقياس للمساحة السطحية للذرات القطبية في الجزيء، ويُستخدم لتقدير قدرة المركب على التفاعل عبر روابط هيدروجينية وعبور الحواجز البيولوجية مثل الحاجز المعوي والدموي الدماغي[15].
- **الذوبانية في الماء** هي خاصية تعبر عن قدرة المركب على الذوبان في الماء، وتُعد عاملاً أساسياً في تحديد قابلية استخدام الدواء وامتصاصه، خاصةً عند تناوله عن طريق الفم أو الحقن، حيث تؤثر بشكل مباشر على فعاليته الحيوية [17] **Log S** . يمثل مدى ذوبان الجزيء في الماء، بوحدة mol/L، ولكن معبّرًا عنه بشكل لوغاريتمي.

ج- الوصفات الجزيئية التي تم حسابها بواسطة البرمجية GaussView(DFT):

- **طاقة (E_{HOMO})**: تمثل أعلى مستوى طاقة مشغول في الجزيء الذي يحتوي على إلكترونات. يُقاس هذا المستوى بوحدة الإلكترون فولت (eV) [18].
- **طاقة (E_{LUMO})**: تمثل أدنى مستوى طاقة غير مشغول في الجزيء، أي المدار الجزيئي الأقل طاقة الذي لا يحتوي على إلكترونات. يُقاس هذا المستوى بوحدة الإلكترون فولت (eV) [18].

- **طاقة التاين (IE):** هي كمية الطاقة اللازمة لإزالة إلكترون واحد من ذرة أو أيون في الحالة الغازية[19]حيث:

$$IE=-E_{HOMO}$$

- **الفعالية الالكترونية (EA):** هي كمية الطاقة المنطلقة عندما تكتسب الذرة أو الأيون في الحالة الغازية إلكتروناً واحداً[19]. حيث: $EA=-E_{LUMO}$

- **الفجوة الطاقوية (Egap):** هي بين المدار الجزيئي الأعلى المشغول (HOMO) والمدار الجزيئي الأدنى غير المشغول (LUMO) ، ويرمز إليها بـEgap حيث[20]:

$$\Delta E= E_{gap} = E_{LUMO}-E_{HOMO}$$

- **الكهروسالبية (χ):** وهي تمثل العكس للجهد الكيميائي الذي يعبر عن ميل السحابة الإلكترونية للهروب من الجزيء. وهي معلمة شاملة للنظام الجزيئي، تساوي ميل الطاقة بالنسبة لعدد الإلكترونات N عندما يكون الجهد الخارجي ثابتًا، وفقًا للتعريف الذي قدمه بار ومالكين.وتقاس بوحدة (eV)[21-23].

$$\chi=\frac{I+A}{2}$$

- **معامل الإلكتروفيلية (ω)** هو مقياس يُستخدم في الكيمياء النظرية لتحديد قدرة الجزيء على جذب الإلكترونات أثناء التفاعلات الكيميائية، خاصةً في تفاعلات الإلكتروفيل-النوكليوفيل. [21، 24] العلاقة كالتالي:

$$\omega=\frac{\chi 2}{2\eta}$$

VII- تقنية MLR وANN:

VII-1-تقنية الانحدار الخطي المتعدد(MLR) :

هو أسلوب إحصائي يُستخدم لدراسة العلاقة بين متغير تابع وعدة متغيرات مستقلة. يهدف هذا النموذج إلى إيجاد معادلة خطية تمثل أفضل توافق ممكن بين القيم المتوقعة والقيم الفعلية للمتغير التابع، وذلك من خلال تقليل الفروقات بينهما. ويعتمد MLR على تحليل العلاقة الخطية بين المتغير الهدف Yوالمتغيرات التنبؤية .(X) ويتم حساب معاملات الانحدار (r^2) باستخدام طريقة المربعات

الصغرى، التي تضمن الحصول على أفضل خط انحدار ممكن[25]. تعبر معادلة الانحدار الخطي المتعدد كالتالي:

$$y = b0 + b1\ x2 + b2\ x2 + \ldots + bi\ xi + \varepsilon$$

حيث:

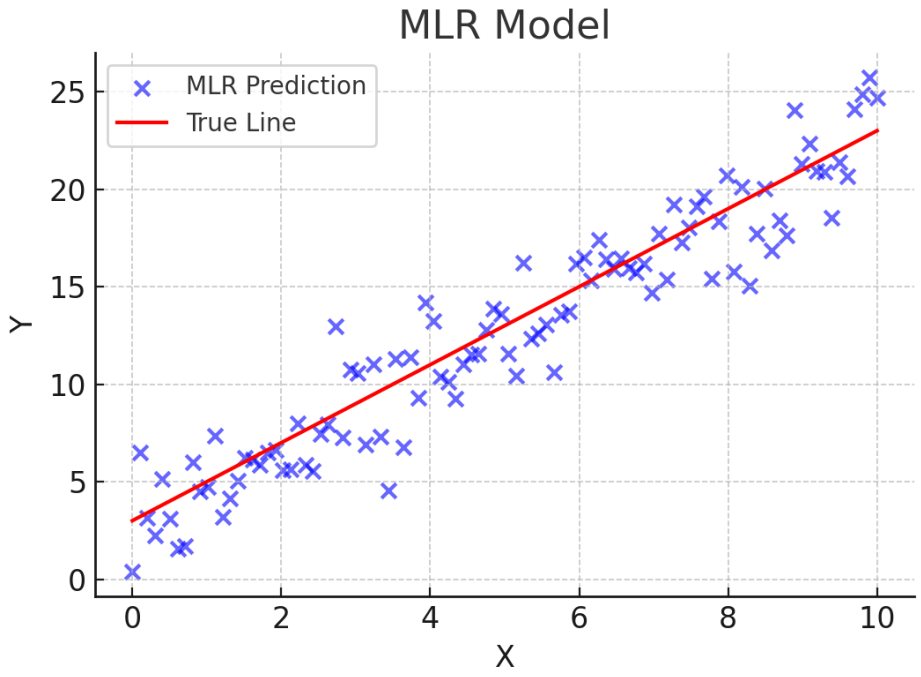
y : تمثل المتغير التابع المتوقع (أي القيمة التي نحاول التنبؤ بها).

b_0 : هو الثابت في معادلة الانحدار.

$\mathbf{b_i}$:هو معامل الانحدار للمتغير المستقل رقم **i**،

$\mathbf{x_i}$: هو قيمة المتغير المستقل رقم **i**،

ε :هو الخطأ أو المتبقي لكل **i**.



الشكل (2-II): رسم بياني توضيحي لنموذج MLR

VII-2- تقنية الشبكة العصبية الاصطناعية(ANN) :

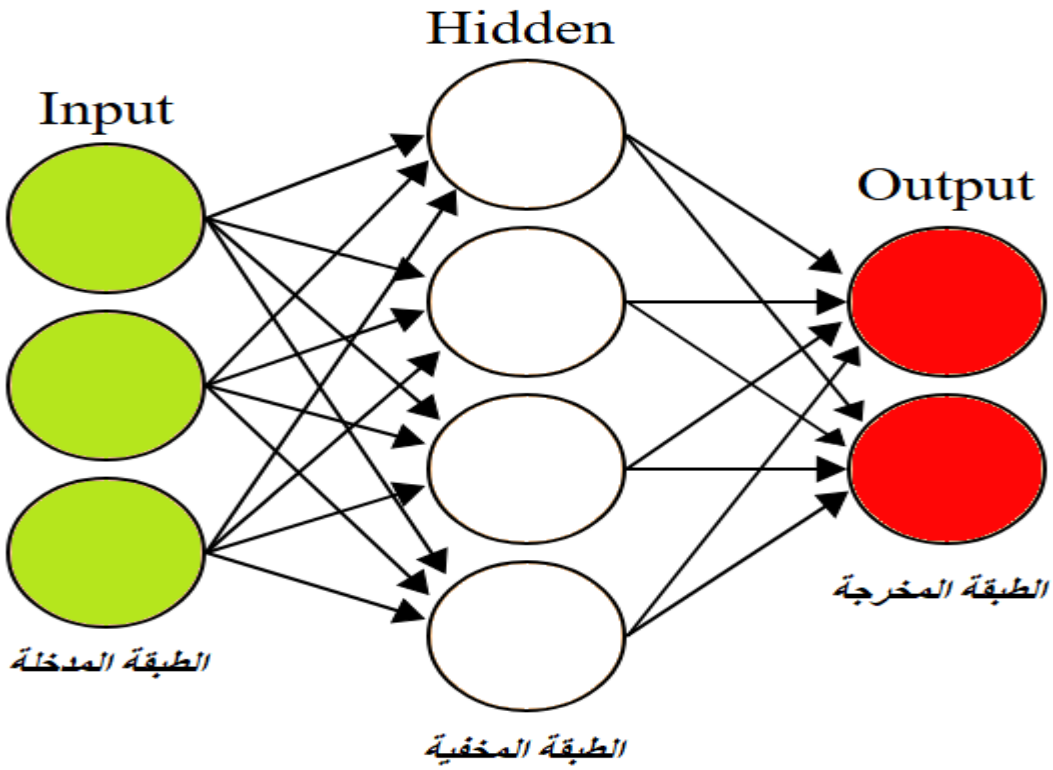
الشبكات العصبية الاصطناعية (ANN) هي تقنية حسابية مستوحاة من الشبكات العصبية البيولوجية، تُستخدم لمحاكاة العلاقات المعقدة بين المدخلات والمخرجات واكتشاف الأنماط في البيانات. تتميز هذه الشبكات بقدرتها العالية على التعلم من البيانات، حيث يتم تعديل بنية الشبكة وفقًا للمعلومات التي تمر من خلالها. وتتكون ANN عادة من03 طبقات رئيسية:

✓ **الطبقة المدخلة** :تتكون من مجموعة الخلايا العصبية المدخلة الاصطناعية، التي تقوم بنقل المعلومات من الطبقات الأولية للخلايا العصبية إلى النظام من أجل معالجتها. الطبقة المدخلة هي التي تبدأ سير العمل في الشبكة العصبية.

✓ **الطبقة المخفية**: تشمل طبقات المدخلات والمخرجات، حيث يتم تعديل المدخلات والمخرجات لكل خلية عصبية بناءً على عدد المدخلات. هذه الطبقة تلعب دورًا مهمًا في معالجة البيانات واستخلاص الأنماط منها.

✓ **الطبقة المخرجة**: هي آخر طبقة من الخلايا العصبية في الشبكة العصبية الاصطناعية، وتقوم بإنتاج المخرجات النهائية التي يتم استخدامها من قبل المبرمج. بما أن هذه الطبقة هي "النقاط النهائية" للشبكة، يمكن تصميم ومعالجة الخلايا العصبية فيها بطريقة تختلف عن الطبقات الأخرى [26].

تُستخدم الشبكات العصبية (ANN) في مجالات متعددة مثل تمثيل الخصائص البنيوية للجزيئات في قاعدة البيانات بهدف التقاط العلاقة بين البنية الجزيئية والنشاط البيولوجي بشكل فعال [27], التعلم العميق والذكاء الاصطناعي، لا سيما في معالجة الإشارات والتعرف على الأنماط المعقدة، نظرًا لقدرتها على التنبؤ الدقيق واستخلاص المعلومات من البيانات غير المنتظمة أو المعقدة[26].



الشكل (II-3): رسم توضيحي لشبكة طبقات ANN

VIII- المعاملات الاحصائية:

يتم اختبار أداء وموثوقية نماذج الشبكة العصبية الاصطناعية (ANN) والانحدار الخطي المتعدد (MLR) لأن القيم المتوقعة قد لا تتطابق دائمًا مع القيم الفعالية[28, 29] ويساعد هذا التحقق في اختيار النموذج الأنسب والأكثر دقة. في هذه الدراسة، لتحقق من صحة نماذج MLR و ANN. تم اعتماد العديد من المعاملات الإحصائية الشائعة للتحقق من موثوقية وثبات النموذج، مثل: معامل التحديد R^2 , لخطأ النسبي RE , معامل لارتباطا المتعدد R , معامل التحديد المعدل R^2_{adj} , جذر متوسط مربع الخطأ RMSE .ويتم حساب هذه المعاملات لاحصائية بالعلاقات التالية [29]:

- **معامل التحديد R^2**: يقيس نسبة التباين المفسَّر بواسطة النموذج. يحسب بالعلاقة:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n}(X_p - X_o)^2}{\sum_{i=1}^{n}(X_p - X_o)^2}$$

X_o= القيمة الملاحظة , X_P= القيمة المتنبأ بها

- **الخطأ النسبي (RE):** يقيس مدى قرب القيمة المتوقعة من الفعلية. كلما انخفض، زادت دقة النموذج.يحسب بالعلاقة:

$$RE = \frac{(X_o - X_P)}{X_o}$$

- **معامل لارتباطا المتعدد (R):** يحسب باستخدام معاملات الارتباط بين المتغيرات المدخلة x وy والمتغير المخرَج (z) كما في المعادلة:

$$R_{z,xy} = \sqrt{\frac{r_{xz}^2 + r_{yz}^2 - 2r_{xz}r_{yz}r_{xy}}{1 - r_{xy}^2}}$$

- **معامل التحديد المعدل R^2_{adj}**: يُستخدم لتعديل تأثير عدد المتغيرات المستقلة في النموذج.يحسب بالعلاقة التالية:

$$R_{adj}^2 = 1 - \left[\frac{(1 - R^2)(n-1)}{n-k-1}\right]$$

n= عدد الجزيئات.

k= عدد المتغيرات المدخلة (الواصفات).

R^2 = معامل تحديد النموذج

- **جذر متوسط مربع الخطأ (RMSE)** :يقيس مدى تشتت القيم المتوقعة حول الفعلية. كلما اقترب من الصفر، كان أداء النموذج أفضل. يحسب بالعلاقة التالية [30]:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(P_{exp} - P_{pred})}$$

n = عدد المركبات.

p_{exp}=القيمة التجريبية.

P_{pred}= القيمة المتوقعة (المُتنبأ بها).

❖ **معامل التنبؤ Q^2:** يُعد معامل التنبؤ q^2مؤشراً على دقة التنبؤ، حيث يُستخدم لتقييم القدرة التنبؤية لنموذج الانحدار .ويتم حساب هذا المعامل وفقاً للصيغة التالية[31]:

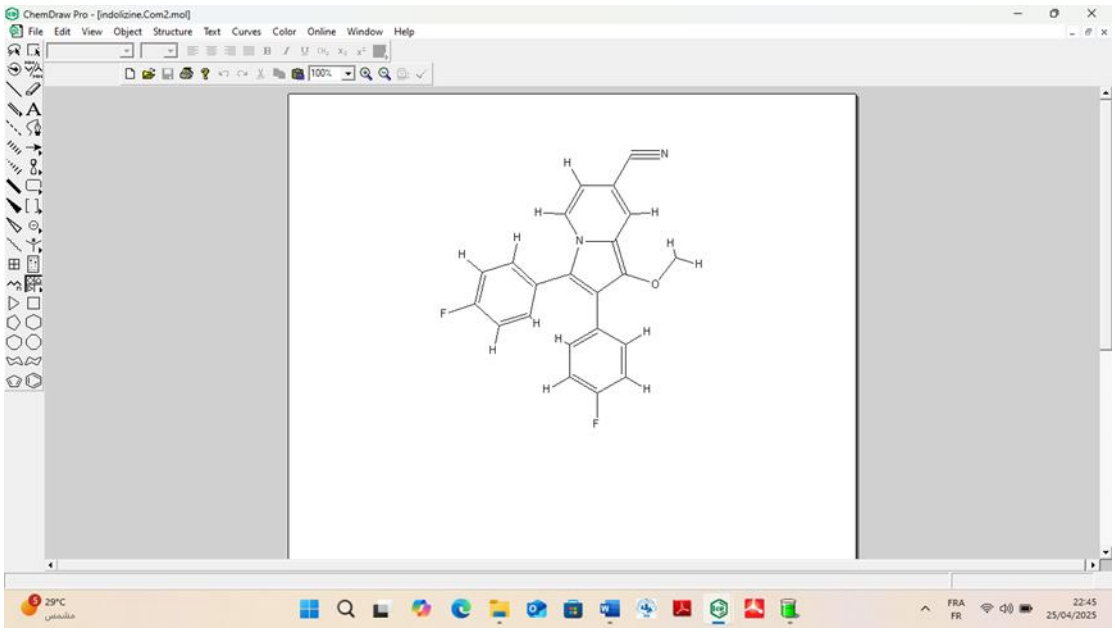
$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n} (Ypredit - Yreelle)^2}{\sum_{i=1}^{n} (Yreelle - y^-)^2}$$

حيث: Y_{predit}: يمثل القيمة المتوقعة **Y_{reelle} ,:** يمثل القيمة الفعلية , **y^-:** المتوسط الحسابي للقيم الحقيقية للنشاط البيولوجي لجميع الجزيئات.

IX- البرامج المستعملة:

1- برمجية ChemDraw:

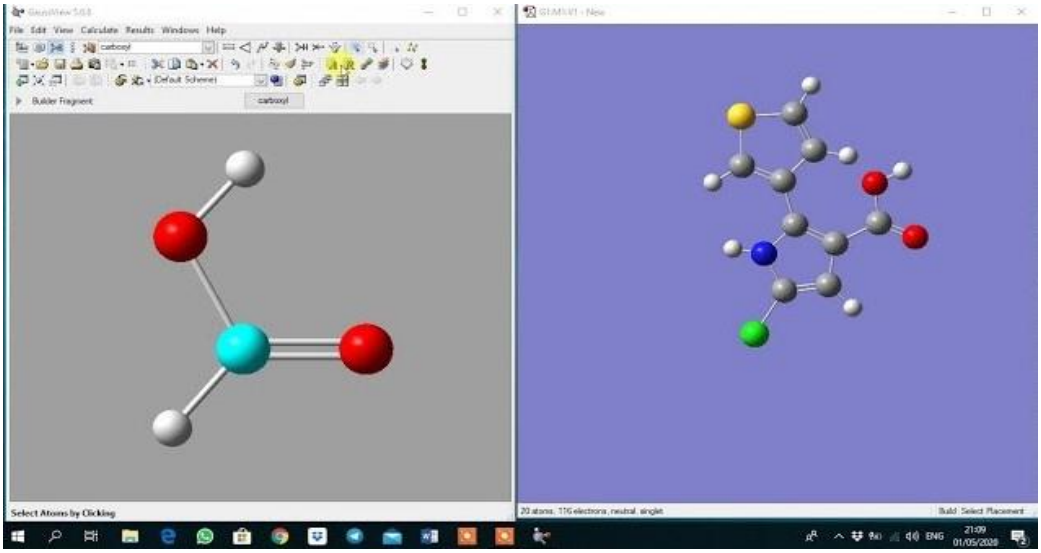
هو برمجية متخصص في رسم الهياكل الجزيئية ثنائية الأبعاد، يُستخدم لتصميم وتوثيق المركبات الكيميائية والتفاعلات ضمن بيئة رسومية دقيقة وسهلة الاستخدام. يُعد أحد مكونات حزمة ChemOffice، ويُتيح للمستخدمين رسم الجزيئات، كتابة معادلات التفاعل، وتسمية المركبات، مع إمكانية تحويلها لاحقًا إلى نماذج ثلاثية الأبعاد باستخدام .Chem3D يُستخدم البرنامج على نطاق واسع في التعليم والبحث العلمي والصناعات الكيميائية لتسهيل عرض المفاهيم الكيميائية وتحليلها بصريًا [32].



الشكل (II-4): برمجية ChemDraw

2- برمجية GaussView:

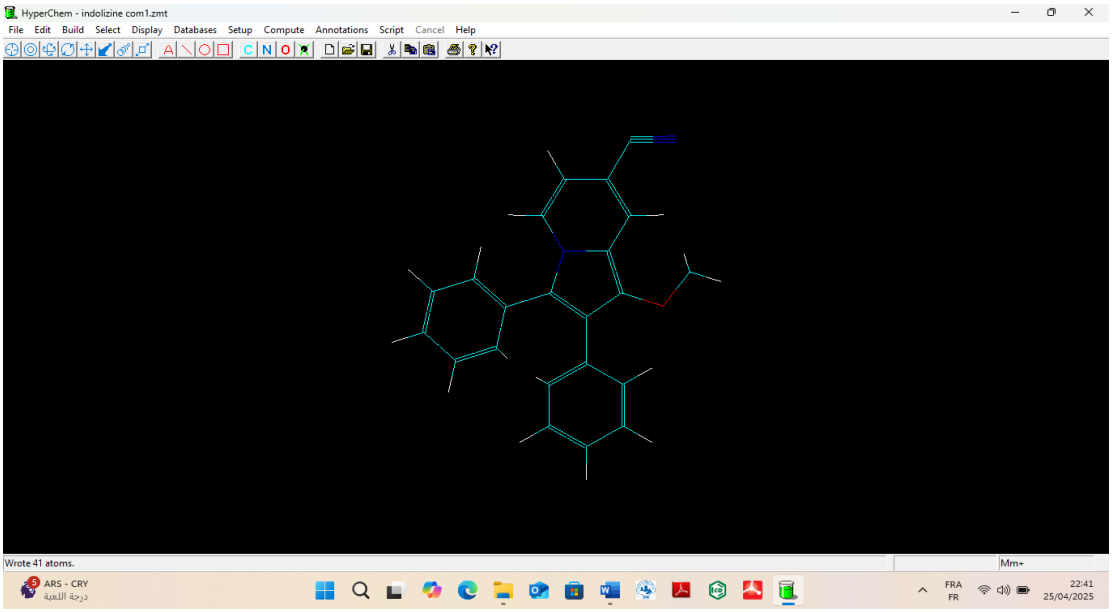
هي واجهة رسومية متقدمة لبرمجية Gaussian ، تُستخدم في بناء الجزيئات وإعداد ملفات الإدخال وتحليل النتائج الحسابية في الكيمياء الحاسوبية والكمومية. يسهّل على المستخدمين تصميم الهياكل الجزيئية بشكل بصري دون الحاجة إلى كتابة أوامر برمجية، ويتيح عرض نتائج الحسابات مثل الطاقات، المدارات الجزيئية، الكثافة الإلكترونية، والاهتزازات الجزيئية بطريقة تفاعلية. كما يُستخدم لتسريع عملية إعداد الحسابات وتحسين البنية الهندسية للجزيئات، مما يجعله أداة مهمة للباحثين في الكيمياء النظرية[32].



الشكل (II-5) : برمجية GaussView 5.0

3- برمجية HyperChem:

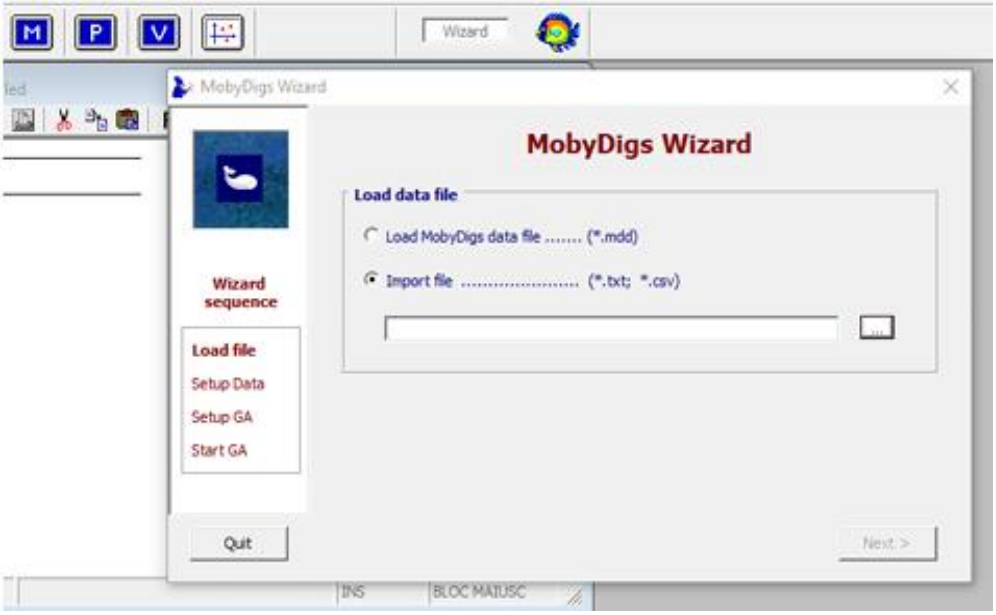
هي أداة متقدمة تُستخدم في نمذجة الجزيئات وإجراء الحسابات الكيميائية الكمية. تتيح هذه البرمجية تصميم الجزيئات وعرضها بصريًا، ويعتمد في عملياته على مجموعة من الأساليب مثل ميكانيكا الجزيئات، والطرق شبه التجريبية، وكذلك طرق الكيمياء الكمية، إلى جانب تقنيات حسابية أخرى.يُعتبر HyperChem وسيلة تعليمية فعالة، حيث يُمكّن المستخدمين من فهم البنية الهندسية والإلكترونية للجزيئات من خلال نمذجة مرئية سهلة الاستخدام ودقيقة **[32].**



الشكل (II-6): برمجيةHyperChem

4- برمجية MobyDigs :

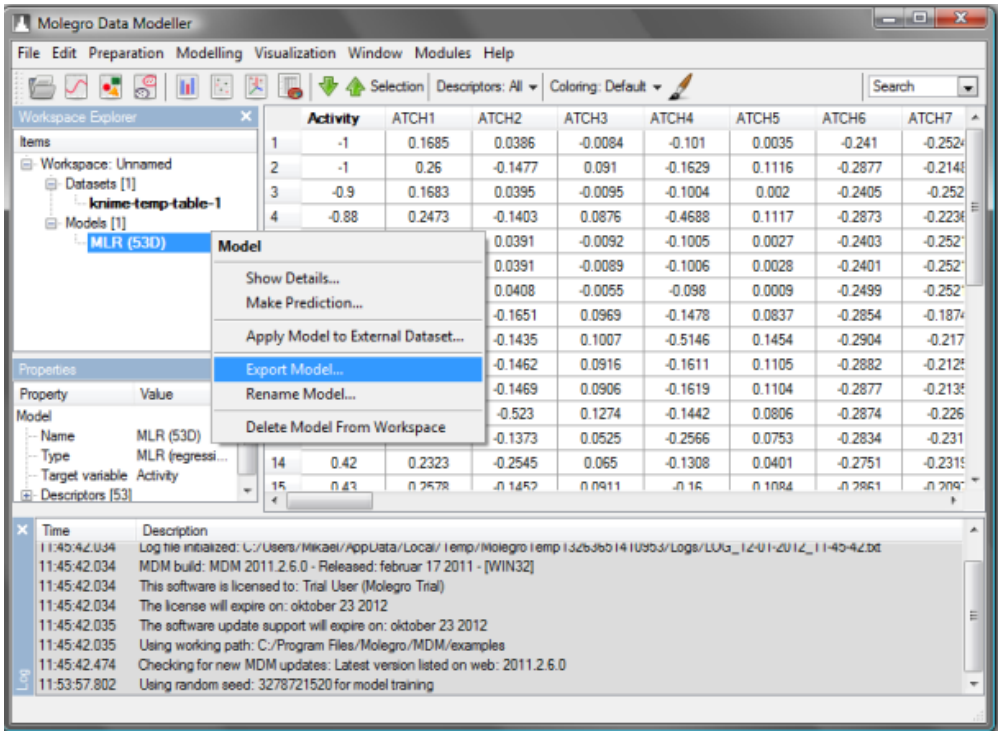
هي اداة معلوماتية تستخدم في مجال الكيمياء الحسابية لبناء نماذج QSPR. تهدف هذه البرمجية الى التنبؤ بالخصائص الفيزيائية-الكيميائية لمجموعة الجزيئات اعتماد على بنيتها الكيميائية، وذلك باستخراج افضل نموذج باستخدام الانحدار لخطي المتعدد (MLR) [33].



الشكل(II-7): برمجية MobyDigs

5- برمجية Molegro Data Modeller version 1.0:

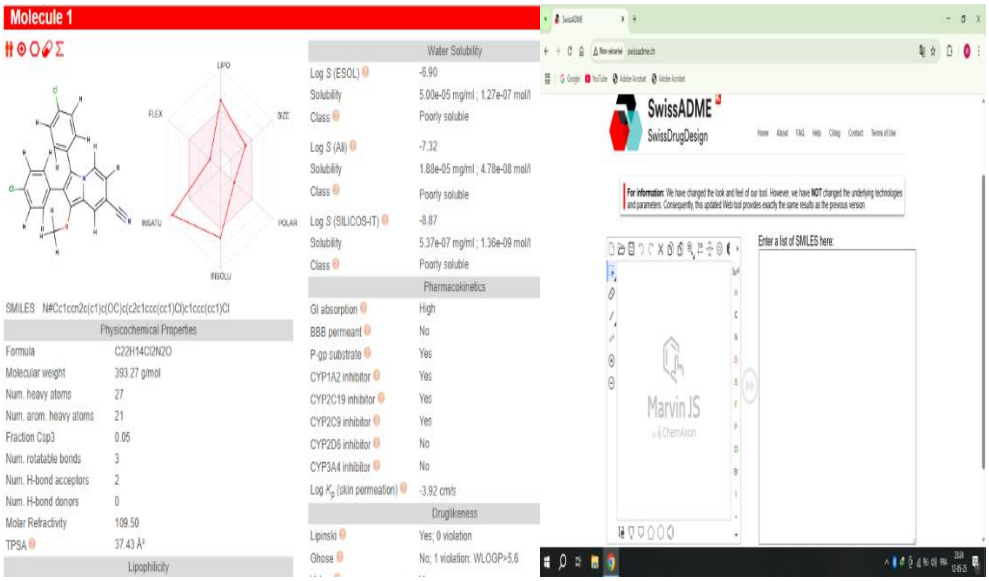
هي بيئة متكاملة لتحليل واستخراج البيانات .يمكن استخدامه لإنشاء نماذج الانحدار والتصنيف باستخدام الوصف الرقمي المستورد .يمكنك تحديد الوصف الرقمي المهم باستخدام خوارزميات اختيار الميزات.



الشكل (II-8): برمجيةMolegro Data Modeller

6- موقع SwissADME:

تُعد أداة SwissADME منصة رقمية متقدمة تهدف إلى تحليل وتقييم الخصائص الدوائية للمركبات الكيميائية، وذلك من خلال التنبؤ بكيفية تفاعلها داخل جسم الإنسان، لاسيما في ما يتعلق بعمليات الامتصاص والتوزيع والأيض والإخراج(ADME) . تعتمد الأداة على إدخال الصيغة الجزيئية للمركب باستخدام نظام SMILES، لتُنتج بعد ذلك مجموعة من البيانات التفصيلية تشمل الخصائص الفيزيائية والكيميائية، ومؤشرات التوافر الحيوي، إلى جانب تقييم مدى توافق المركب مع قواعد الدوائية المعروفة مثل قاعدة ليبنسكي .تُستخدم SwissADMEعلى نطاق واسع في تحليل المركبات النشطة المستخرجة من مصادر طبيعية، مما يمنحها دورًا مهمًا في مجال تصميم الأدوية والمعلوماتية الحيوية[34].



الشكل(II-9): موقع SwissADME

المراجع:

[1] Nantasenamat, C., et al., *A practical overview of quantitative structure-activity relationship.* EXCLI J, 2009. **8**(7): p. 74-88.

[2] Chtita, S., *Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments*. 2017, Université Moulay Ismaïl, Meknès.

[3] Roy, K., S. Kar, and R.N. Das, *A primer on QSAR/QSPR modeling: fundamental concepts*. 2015: Springer.

[4] Kulkarni, A.S., et al., *Quantitative structure–property relationship approach in formulation development: an overview.* AAPS PharmSciTech, 2019. **20**: p. 1-10.

[5] Brown, A.C. and T.R. Fraser, *V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. part. i.—on the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia.* Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh, 1868. **25**(1): p. 151-203.

[6] Nieto-Draghi, C., et al., *A general guidebook for the theoretical prediction of physicochemical properties of chemicals for regulatory purposes.* Chemical reviews, 2015. **115**(24): p. 13093-13164.

[7] Sana, M. and G. Leroy, *Graph theory, electronic structures and reaction mechanisms.* Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 198 :(4-3)109 .4p. 251-269.

[8] Bonachera, F., *Les triplets pharmacophoriques ous Développement et applications*. 2011, Université de Lille 1.

[9] ROUBEHIE FISSA, M., *Estimation de quelques propriétés physico-chimiques des hydrocarbures en fonction de leurs Propriétés (RQSP) en utilisant la méthode de Réseaux de Neurone Artificiel (RNA)*. 2021.

[10] Brown, S., R. Tauler, and B. Walczak, *Comprehensive chemometrics: chemical and biochemical data analysis*. 2020: Elsevier.

[11] Thakur, A.T.M., *Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity*. 2013.

[12] Cohen, Y., *'Pharmacologie moléculaire*. 1978, Masson paris.

[13] Belaidi, S., N. Melkemi, and D. Bouzidi, *Molecular geometry and structure-property relationships for 1, 2-dithiole-3-thione derivatives.* Int. J. Chem. Res, 2012. **4**: p. 134-139.

[14] Harkati, D., *Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique*. 2015, Université Mohamed Khider-Biskra.

[15] Rekkab, S .and Z. Kabouche, *" Drug Design" et synthèse de nouveaux calix [8] arènes sulfoniques flexibles à activités anticorrosive et anticoagulante.* 2014.

[16] Tandon, H., et al., *Polarizability: A promising descriptor to study chemical–biological interactions.* Molecular Diversity, 2021. **25**: p. 249-262.

[17] İslamoğlu, F. and E. Hacıfazlıoğlu, *Investigation of the usability of some triazole derivative compounds as drug active ingredients by ADME and molecular docking properties.* Moroccan Journal of Chemistry, 2022 :(4)10 .p. J. Chem. 10 N° 4 (2022) 861-880.

[18] Shivaleela, B., G. Shivraj, and S. Hanagodimath, *Estimation of dipole moments by Solvatochromic shift method, spectroscopic analysis of UV–Visible, HOMO-LUMO, ESP map, Mulliken atomic charges, NBO and NLO properties of benzofuran derivative.* Results in Chemistry, 2023. **6**: p. 101046.

[19] Bulat, F.A., J.S. Murray, and P. Politzer, *Identifying the most energetic electrons in a molecule: The highest occupied molecular orbital and the average local ionization energy.* Computational and Theoretical Chemistry, 2021. **1199**: p. 113192.

[20] Scharber, M.C. and N.S. Sariciftci, *Low band gap conjugated semiconducting polymers.* Advanced Materials Technologies, 2021. **6**(4): p. 2000857.

[21] Parr, R.G., et al., *Electronegativity: the density functional viewpoint.* The Journal of chemical physics, 1978. **68**(8): p. 3801-3807.

[22] Mulliken, R.S., *A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities.* The Journal of Chemical Physics, 1934. **2**(11): p. 782-793.

[23] Bédé, A.L., et al., *Theoretical study by density functional theory method (DFT) of stability, tautomerism, reactivity and prediction of acidity of quinolein-4-one derivatives.* Computational Chemistry, 2 .018 :(03)6p. 57.

[24] Parr, R.G., L.v. Szentpály, and S. Liu, *Electrophilicity index.* Journal of the American Chemical Society, 1999. **121**(9): p. 1922-1924.

[25] Suresh, M., F.T. Tolasa, and E. Bonyah, *QSPR/QSAR study of antiviral drugs modeled as multigraphs by using TI's and MLR method to treat COVID-19 disease.* Scientific Reports, 2024. **14**(1): p. 1-14.

[26] Qamar, R. and B.A. Zardari, *Artificial neural networks: An overview.* Mesopotamian Journal of Computer Science, 2023. **2023**: p. 124-133.

[27] Zhang, Y-.K., et al., *Design and evaluation of piperidine carboxamide derivatives as potent ALK inhibitors through 3D-QSAR modeling, artificial neural network and computational analysis.* Arabian Journal of Chemistry, 2024. 17(9): p. 105863.

[28] Kalantar, B., et al ،.*Assessment of the effects of training data selection on the landslide susceptibility mapping: a comparison between support vector machine (SVM), logistic regression (LR) and artificial neural networks (ANN).* Geomatics, Natural Hazards and Risk, 2018. **9** :(1)p. 49-69.

[29] Egbueri, J.C., et al., *Development of MLR and variedly optimized ANN models for forecasting the detachability and liquefaction potential index of erodible soils.* Geosystems and Geoenvironment, 2023. **2**(1): p. 100104.

[30] Souyei, B., et al ،.*Critical Temperatures Prediction of Organic Compounds (Aliphatic Alkanes) Using QSPR Approach.* Algerian Journal of Environmental Science and Technology, 2023. **9**(1.(

[31] BENCHEIKH, B., *C riblage in silico des inhibiteurs du SARS CoV 2 par Docking moléculaire et QSAR*. 2023.

[32] Julboev, T.A., M.M. Sultonov, and K. Abduvaliyeva, *Teaching Chemistry computer software to students of chemistry in pedagogical higher education institutions.* European Journal of Research and Reflection in Educational Sciences, 20.(3)9 .21

[33]KHAINNAR, M. and O. AIMEUR, *Etude des relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) de plusieurs familles de composés sur des données biologiques*.

[34] Daina, A., O. Michielin, and V. Zoete, *SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep 7: 42717*. 2017.

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث

قاعدة البيانات

I- الاجهزة والبرامج المستعملة:

I -1 - الاجهزة:

تم استخدام حاسوب من نوع " DESKTOP-TOU9GS0 " له خصائص التالية:

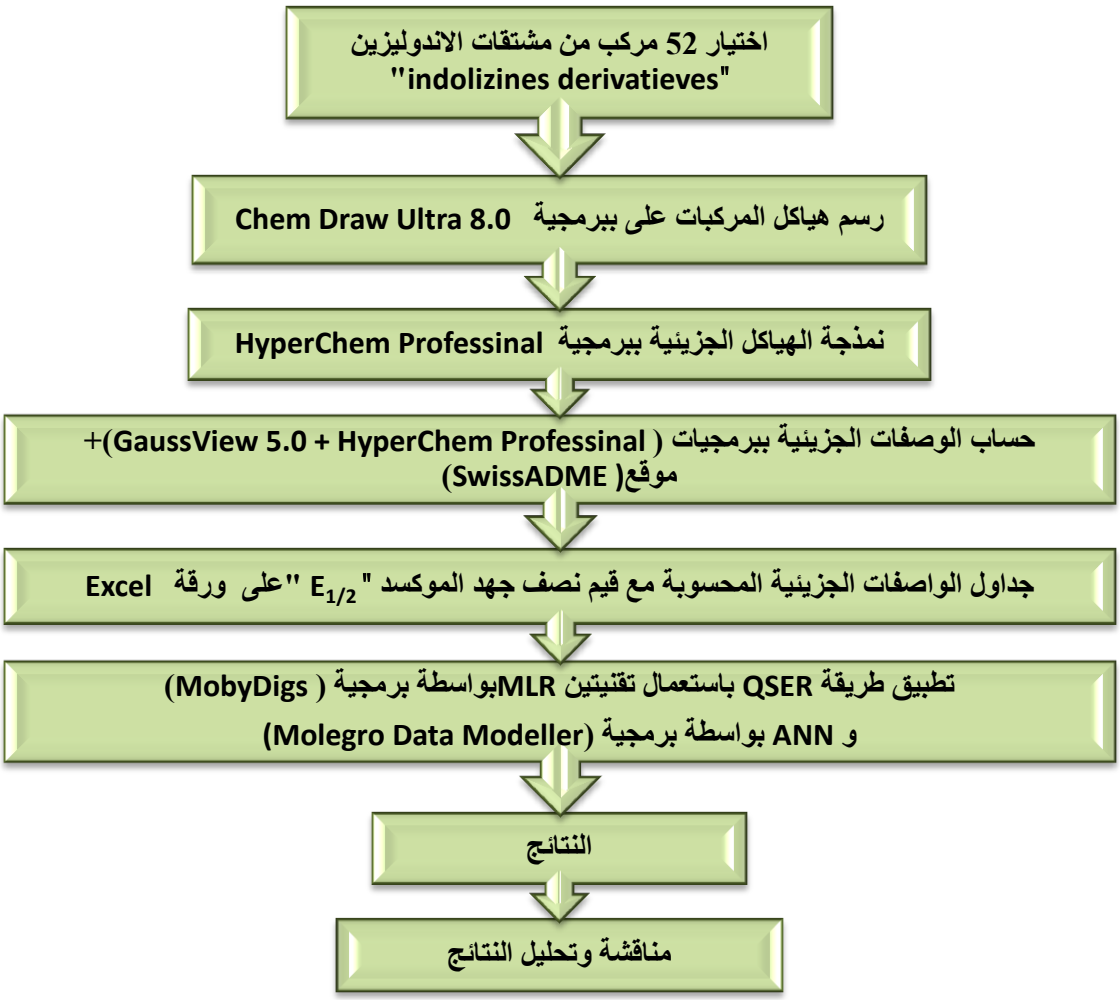
المعالج: Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v2@ 2.20GHz

الذاكرة Go (RAM): 96.0 بنظام تشغيل ويندوز(Windows 10 Pro)

I - 2- البرامج:

تم استعمال البرمجيات التي تم ذكرها في الجزء النظري (الفصل 2).

II- خطوات العمل التجريبية:

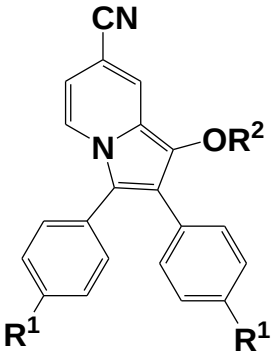


الشكل(III-1): مخطط خطوات العمل

III- شرح طريقة العمل:

لإنجاز هذا العمل، تم اتباع مجموعة من الخطوات لحساب النموذج الرياضي، وذلك باستخدام برمجيات مختلفة وفقًا لكل مرحلة من مراحل العمل كمايلي:

- تم اختيار52 مركب من مشتقات الاندوليزين مع القيم التجريبية لنصف الجهد لمؤكسد $E_{1/2}$ لها من [1].علما ان المركبات من 1 الى 20 المتضمنة في جدول (1) اخذت بناء على بنية الصيغة القاعدية الاولى الشكل (III-2) والمركبات من 21الى 48المدرجة في الجدول (2) من الصيغة القاعدية الشكل (III-3).اما المركبات المضافة 49 الى52 المدرجة في الجدول (3) اخذت بناء على بنية الصيغة القاعدية الشكل(III -4).

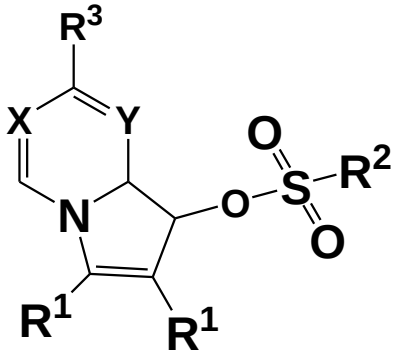


الشكل(III-2): بنية الصيغة المعتمدة للمركبات 1 الى 20

الجدول (1) : المتضمن المركبات من 1 الى 20

المركب	R^1	R^2
1	H	CH_3
2	F	CH_3
3	Cl	CH_3
4	CH_3	CH_3
5	OCH_3	CH_3
6	H	$–CH_2Ph$
7	H	$–CH_2$-p-MeO–Ph
8	H	CH_2-m-MeO–Ph
9	H	$–CH_2$-o-MeO–Ph
10	H	CH_2-p-F–P
11	H	CH_2-p-Cl–Ph
12	H	$–CH_2$-m-Cl–Ph
13	H	CH2-p-Me–Ph

14	H	$–CH_2–C_6H_{11}$
15	H	$–CH_2OCH_2Ph$
16	H	$–CH_2–O–CH(CH2OCH_2Ph)_2$
17	H	–CO-o-MeO–Ph
18	H	CO-m-MeO–Ph
19	H	CO-p-MeO–Ph
20	H	$–COCH_3$

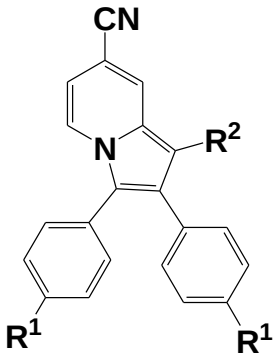


الشكل (3-III): بنية الصيغة المعتمدة للمركبات21الى 48

الجدول(2): المتضمن المركبات من 21 الى 48

المركب	X	Y	R^1	R^2	R^3
21	C	C	Ph	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
22	C	C	FC_6H_4	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
23	C	C	$Cl\ C_6H_4$	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
24	C	C	$Me\ C_6H_4$	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
25	C	C	$Me\ OC_6H_4$	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
26	C	C	Ph	$–CH_3$	CN
27	C	C	Ph	$–(CH_2)_3CH_3$	CN
28	C	C	Ph	$–CF_3$	CN
29	C	C	Ph	$–N(Me)_2$	CN
30	C	C	Ph	$4\text{-}CF_3C_6H$	CN
31	C	C	Ph	$4\text{-}ClC_6H_4$	CN
32	C	C	Ph	$4\text{-}MeOC_6H_4$	CN
33	C	C	Ph	$4\text{-}MeC_6H_4$	H
34	C	C	Ph	$4\text{-}MeC_6H_4$	$COCH_3$
35	C	C	Ph	$4\text{-}MeC_6H_4$	CHO
36	C	C	Ph	$4\text{-}MeC_6H_4$	$C(CH_3)_3$
37	C	C	$-CH_2\ CH_3$	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
38	C	C	$-(CH_2)_3CH_3$	$4\text{-}MeC_6H_4$	CN
39	C	C	Ph	$3,4\text{-}(MeO)_2C_6H$	CN

40	C	C	Ph	2,5-$(MeO)_2C_6H_3$	CN
41	C	C	Ph	2,4-$(MeO)_2C_6H_3$	CN
42	C	C	Ph	2-MeC_6H_4	CN
43	C	C	Ph	4-i Pr-C_6H_4	CN
44	C	C	Ph	2,4,6-$(Me)_3C_6H_2$	CN
45	C	C	Ph	2-thienyl	CN
46	C	C	Ph	3-thienyl	CN
47	N	C	Ph	4-MeC_6H_4	H
48	C	N	Ph	4-MeC_6H_4	H



الشكل (4-III): بنية الصيغة المعتمدة للمركبات 49 الى 52

الجدول (3): المركبات المضافة من 49 الى52

المركب	R^1	R^2
49	H	-CH(OH)Ph
48	F	-CH(OH)Ph
51	Cl	-CH(OH)Ph
52	CH_3	-CH(OH)Ph

- تم رسم البنية الجزيئية لكل هذه المركبات باستخدام برمجية **ChemDraw**، ثم حفظت الملفات بصيغة **MDL Molfile (*.mol).**

- بعد ذلك، فتحت ملفات (*.mol) في برمجية **HyperChem** للقيام بعملية النمذجة الجزيئية وحساب طاقات الاستقرار.

- تم تحديد الطريقة المستخدمة , **اولا** الطريقة **Molecular Mechanics**

وثم بعدها نقوم بتحسين باستعمال الطريقة الثانية **Semi-empirica l** باختيار PM_3 .

- ثم تم اختيار **Geometry Optimization** لإجراء عملية التحسين. ثم يحفظ الملف بصيغة **(HIN).**

- **حساب الواصفات الجزيئية:** تم حساب الوصفات الجزيئية ب03 برمجيات كالتالي:

✓ بواسطة برمجية **HyperChem** بعد إتمام النمذجة تم اختيار **QSAR Properties** لاستخراج الواصفات الجزيئية المتمثلة في الخصائص QSAR.

✓ بواسطة استخدام برمجية **GaussView5.0** تم رسم هياكل المركبات، بعدها تم اختيار نوعية العمل **(Opt + Freq)** واختيار الطريقة **DFT** باستخدام مجموعة الأساس **6-31G** ،

واعطى الامر بالحساب.

اعتمادا على نتائج التحسين تم حساب الواصفات الجزيئية بناء على صيغ المعادلات الرياضية المذكورة في المرجع [2].

✓ بواسطة استخدام موقع **SwissADME** , بعد رسم البنية الجزيئية للمركبات على برمجية **ChemDraw** تم نقلها بصيغة **SMILES** ثم نسخها على المنصة الإلكترونية SwissADME (www.swissadme.ch) لاستخراج الخصائص .

- تم انشاء 03 جداول تمثل كل منها المصفوفة التي تربط بين الخاصية المدروسة $\mathbf{E_{1/2}}$ والواصفات الجزيئية. وذلك على اوراق Excel.

IV- انواع الوصفات المتحصل عليها:

ا- الواصفات الجزيئية لبرمجية HyperChem:

الجدول (4): واصفات برمجية HyperChem ومعانيها

الواصفات	المعنى
SAG	شبكة مساحة السطح
Volume	الحجم
Hydration Energy	طاقة الاماهة
Log P	معامل التوزيع
Refractivity	معامل الانكسار
Polarizability	الاستقطابية
MW	وزن المولي

ب- الواصفات الجزيئية لبرمجية Gaussview:

الجدول(5): واصفات برمجية Gaussview ومعانيها.

الواصفات	المعنى
HOMO	اعلى مدار جزيئي مشغول
LUMO	ادنى مدار جزيئي غير مشغول
IE	امكانات التاين
EA	تقارب الالكترون
ΔE	الفرق في طاقة
N	القساوة
Δ	الليونة
X	الكهروسالبية
Ω	الالكتروفيلية
ΔN	عدد الالكترونات المنتقلة

ج- الواصفات الجزيئية من موقع SwissADME:

الجدول (6): واصفات من الموقع SwissADME ومعانيها.

الواصفات	المعنى
Num arom heavy atoms	عدد الذرات الثقيلة العطرية
Fraction Csp3(FC)	الكسرالجزيئي للكربونات المهجنة sp3
Num Rotatabe bonds(RTB)	عدد الروابط الدوارة
Num H-bond acceptors (HBA)	عدد مستقبلات الروابط الهيدروجنية
Num H-bond donors (HBD)	عدد موانح الروابط الهدروجنية
TPSA	مساحة السطح القطبية الجزيئية
LOG $P_{O/W}$	لوغاريتم المحبة للدهون
LOG S	لوغاريتم الذوبانية
LOG K_P	لوغاريتم معامل نفاذية الجلد

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

I- المقدمة:

في اطار هذا العمل تم اختيار الواصفات بناءً على طبيعة المركبات المدروسة "52 مشتقا لاندوليزين" والخاصية المستهدفة $E_{1/2}$، حيث تم اعتماد نوع الواصفات الماخوذة باستخدام برمجيات HyperChem، ثم الماخوذة بواسطة GaussView ومن الموقع الإلكترونيSwissADME .

تهدف هذه الخطوة إلى بناء نموذج رياضي يصف درجة الارتباط بين الواصفات المحسوبة والخاصية الكهروكميائية $E_{1/2}$ باستخدام تقنية الانحدار الخطي المتعدد (MLR) بمساعدة البرمجية MobyDigs وتحسين النموذج المتحصل عليه باجراء الحسابات لاحصائية عن طريق تقنية الشبكة العصبية لاصطناعية (ANN) بواسطة البرمجيةMolegro Data Modeller. كما تم التطرق إلى دراسة الخصائص حركية الدوائية للمركبات باستخدام موقع SwissADME .

II- النتائج والمناقشة:

1- نتائج الواصفات الجزيئية المتحصل عليها بعد الحسابات بالبرمجيات المذكورة:

الجدول (7): نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة بواسطة برمجية HyperChem .

N	Formula	$E_{1/2}$	SAG	V	HE	LOGP	REF	POL	MW
1	C22H16N2O	0.386	528.4	918.9	-8.92	-0.19	111.71	38.13	324.38
2	C22H14F2N2O	0.429	540.36	936.87	-8.39	-1.39	111.96	37.95	360.36
3	C22H14Cl2N2O	0.461	579.78	1009.1	-8.32	-0.63	121.14	41.99	393.27
4	C24H20N2O	0.385	582.91	1022.44	-6.63	0.12	120.27	41.8	352.44
5	C24H20N2O3	0.362	607.39	1060.66	-12.66	-2.17	124.45	43.08	384.43
6	C28H20N2O	0.435	657.98	1143.81	-9.79	0.83	140.46	47.79	400.48
7	C29H22N2O2	0.446	699.03	1222.32	-11.58	-0.17	146.83	50.27	430.51
8	C31H26N2O2	0.647	693.67	1215.86	-11.53	-0.17	146.83	50.27	430.51
9	C29H22N2O2	0.671	690.4	1215.71	-10.24	-0.17	146.83	50.27	430.51
10	C28H19FN2O	0.443	660.25	1152.52	-9.5	0.22	140.58	47.7	418.47
11	C28H19ClN2O	0.522	680.69	1188.59	-9.45	0.6	145.17	49.72	434.92
12	C28H19ClN2O	0.45	679.85	1188.49	-9.46	0.6	145.17	49.72	434.92
13	C29H22N2O2	0.436	682.62	1195.56	-8.59	0.98	144.74	49.63	414.51
14	C28H26N2O	0.391	654.09	1162.45	-6.45	1.71	137.45	48.37	406.53
15	C29H22N2O2	0.492	683.87	1214.59	-10.75	1.03	146.31	50.27	430.51
16	C29H34N2O4	0.443	843.51	1582.42	-9.25	1.78	196.82	68.54	594.71
17	C29H20N2O3	0.676	687.77	1214.59	-11.33	-0.28	147.06	50.35	444.49
18	C29H20N2O3	0.688	690.23	1221.15	-12.51	-0.28	147.06	50.35	444.49
19	C29H20N2O3	0.679	695.66	1226.27	-12.55	-0.28	147.06	50.35	444.49

20	C23H16N2O2	0.692	564.41	987.05	-9.03	-0.44	116.37	40.05	352.39
21	C28H20N2O3S	0.77	630.84	1161.06	-8.7	0.13	149.22	48.93	464.54
22	C28H18F2N2O3S	0.807	642.49	1179.03	-8.19	-1.08	149.47	48.75	500.52
23	C28H18Cl2N2O3S	0.825	682.01	1264.58	-8.11	-0.32	158.65	52.79	533.43
24	C30H24N2O3S	0.74	684.9	1264.58	-6.43	0.43	157.78	52.6	492.59
25	C30H24N2O5S	0.68	709.66	1302.74	-12.47	-1.86	161.97	53.88	524.59
26	C22H16N2O3S	0.792	576.39	1002.71	-10.15	-0.52	120.35	39.27	388.44
27	C25H22N2O3S	0.773	659.87	1162.31	-8.49	0.69	134.22	44.78	430.52
28	C22H13F3N2O3S	0.966	521.27	1027.74	-10.27	1.42	121.46	39	442.41
29	C23H19N3O3S	0.743	615.1	1078.73	-9.33	-0.65	128.54	42.46	417.48
30	C28H17F3N2O3S	0.776	701.39	1240.94	-10.94	0.54	150.15	48.66	518.51
31	C27H17ClN2O3S	0.815	678.56	1202.02	-11.2	-0.25	149.65	49.02	484.96
32	C28H20N2O4S	0.804	699.83	1239.34	-13.36	-1.02	151.31	49.57	480.54
33	C27H21NO3S	0.477	650.87	1155.13	-6.1	0.4	144.24	47.08	439.53
34	C29H23NO4S	0.688	708.4	1264.09	--5.11	0.34	153.79	50.84	481.57
35	C28H21NO4S	0.711	682.29	1216.04	-7.06	-0.62	149.31	49	467.54
36	C31H29NO3S	0.411	742.74	1336.16	3.73	1.72	161.14	54.42	495.64
37	C20H20N2O3S	0.686	605.12	1028.02	-7.3	-0.13	110.1	36.95	368.45
38	C24H28N2O3S	0.683	725.15	1244.9	-5.63	1.45	128.51	44.29	424.56
39	C29H22N2O5S	0.791	735.52	1306.49	-13.96	-2.01	157.68	52.04	510.56
40	C29H22N2O5S	0.772	729.76	1301.5	-13.11	-2.01	157.68	52.04	510.56
41	C29H22N2O5S	0.754	731.91	1305.84	–13.2	-2.01	157.68	52.04	510.56
42	C28H20N2O3S	0.782	668.99	1198.44	-10.51	0.13	149.22	48.93	464.54
43	C30H24N2O3S	0.788	696.79	1232.39	-11.31	-1.21	144.26	48.6	590.41
44	C30H24N2O3S	0.78	706.57	1280.46	-8.43	0.43	157.78	52.6	492.59
45	C25H16N2O3S2	0.809	641.49	1135.96	-12.32	0.18	140.96	46.62	456.53

46	C25H16N2O3S2	0.79	643.13	1137.19	-12.54	-1.51	140.96	46.62	456.53
47	C26H20N2O3S	0.722	643.2	1143.79	-7.62	-0.16	141.47	46.37	440.52
48	C26H20N2O3S	0.669	649.34	1146.95	-6.89	0.62	140.11	46.37	440.52
49	C28H20N2O	0.606	608.34	1098.21	-9.76	1.04	139.81	47.79	400.48
50	C28H18F2N2O	0.671	619.72	1179.1	-9.25	-0.16	140.06	47.61	436.46
51	C28H18Cl2N2O	0.698	659.24	1189.39	-9.17	0.6	149.24	51.46	469.37
52	C30H24N2O	0.601	662.1	1202.57	-7.49	1.35	148.37	51.46	428.53

الجدول (8): نتائج الواصفات الجزيئية من موقع SwissADME .

N	Formula	$E_{1/2}$	AHA	FCsp3	RTP	HAB	HBD	TPSA (Å²)	$LOGP_{O/W}$	LOGS	$LogK_P$ (cm/s)
1	C22H16N2O	0.386	21	0.05	3	2	0	37.43	3.43	-5.73	-4.39
2	C22H14F2N2O	0.429	21	0.05	3	4	0	37.43	3.57	-6.03	-4.47
3	C22H14Cl2N2O	0.461	21	0.05	3	2	0	37.43	3.96	-6.9	-6.92
4	C24H20N2O	0.385	21	0.12	3	2	0	37.43	3.95	-6.31	-4.04
5	C24H20N2O3	0.362	21	0.12	5	4	0	55.89	4.04	-5.84	-4.8
6	C28H20N2O	0.435	27	0.04	5	2	0	37.43	3.93	-7.03	-3.79
7	C29H22N2O2	0.446	27	0.07	6	3	0	46.66	4.25	-7.09	-4
8	C31H26N2O2	0.647	27	0.13	6	3	0	46.66	4.31	-7.6	-3.75
9	C29H22N2O2	0.671	27	0.07	6	3	0	46.66	4.02	-7.09	-4
10	C28H19FN2O	0.443	27	0.04	5	3	0	37.43	4.06	-7.18	-3.83
11	C28H19ClN2O	0.522	27	0.04	5	2	0	37.43	4.41	-7.62	-3.56
12	C28H19ClN2O	0.45	27	0.04	5	2	0	37.43	4.16	-7.62	-3.56
13	C29H22N2O2	0.436	27	0.07	5	2	0	37.43	4.19	-7.32	-3.62
14	C28H26N2O	0.391	21	0.25	5	2	0	37.43	4.36	-7.48	-3.21
15	C29H22N2O2	0.492	27	0.07	7	3	0	46.66	4.19	-7.01	-4.01
16	C29H34N2O4	0.443	33	0.15	14	5	0	65.12	5.31	-8.3	-4.12
17	C29H20N2O3	0.676	27	0.03	6	4	0	63.73	4.01	-7.13	-4.12
18	C29H20N2O3	0.688	27	0.03	6	4	0	63.73	4.19	-7.13	-4.12
19	C29H20N2O3	0.679	27	0.03	6	4	0	63.73	4.38	-7.13	-4.12
20	C23H16N2O2	0.692	21	0.04	4	3	0	54.5	3.36	-5.65	-4.71
21	C28H20N2O3S	0.77	27	0.04	5	4	0	79.95	4.04	-7.37	-4.18
22	C28H18F2N2O3S	0.807	27	0.04	5	6	0	79.95	4.25	-7.69	-4.26

23	C28H18Cl2N2O3S	0.825	27	0.04	5	4	0	79.95	4.23	-8.55	-3.72
24	C30H24N2O3S	0.74	27	0.1	5	4	0	79.95	4.54	-7.97	-3.84
25	C30H24N2O5S	0.68	27	0.1	7	6	0	98.41	4.54	-7.51	-4.59
26	C22H16N2O3S	0.792	21	0.05	4	4	0	79.95	3.07	-5.72	-5.08
27	C25H22N2O3S	0.773	21	0.16	7	4	0	79.95	3.68	-6.52	-4.45
28	C22H13F3N2O3S	0.966	21	0.05	5	7	0	79.95	3.07	-6.7	-4.55
29	C23H19N3O3S	0.743	21	0.09	5	5	0	83.19	3.29	-5.74	-5.33
30	C28H17F3N2O3S	0.776	27	0.04	6	7	0	79.95	3.92	-7.92	-4.14
31	C27H17ClN2O3S	0.815	27	0	5	4	0	79.95	4.11	-7.66	-4.12
32	C28H20N2O4S	0.804	27	0.04	6	5	0	89.18	3.97	-7.14	-4.56
33	C27H21NO3S	0.477	27	0.04	5	3	0	56.16	3.71	-7.43	-3.83
34	C29H23NO4S	0.688	27	0.07	6	4	0	73.23	3.8	-7.37	-4.32
35	C28H21NO4S	0.711	27	0.04	6	4	0	73.23	3.86	-7.16	-4.39
36	C31H29NO3S	0.411	27	0.16	6	3	0	56.16	4.47	-8.69	-2.99
37	C20H20N2O3S	0.686	15	0.25	5	4	0	79.95	3.59	-5.57	-4.78
38	C24H28N2O3S	0.683	15	0.38	9	4	0	79.95	4.5	-6.84	-3.71
39	C29H22N2O5S	0.791	27	0.07	7	6	0	98.41	3.44	-7.21	-4.76
40	C29H22N2O5S	0.772	27	0.07	7	6	0	98.41	3.53	-7.21	-4.76
41	C29H22N2O5S	0.754	27	0.07	7	6	0	98.41	3.61	-7.21	-4.76
42	C28H20N2O3S	0.782	27	0.04	5	4	0	79.95	3.67	-7.37	-4.18
43	C30H24N2O3S	0.788	27	0.1	7	4	0	79.95	4.59	-7.99	-3.67
44	C30H24N2O3S	0.78	27	0.1	5	4	0	79.95	4.14	-7.97	-3.84
45	C25H16N2O3S2	0.809	26	0	5	4	0	108.19	3.75	-7.11	-4.38
46	C25H16N2O3S2	0.79	26	0	5	4	0	108.19	3.63	-6.9	-4.63
47	C26H20N2O3S	0.722	27	0.04	5	4	0	69.05	3.41	-7.02	-4.3
48	C26H20N2O3S	0.669	27	0.04	5	4	0	69.05	3.24	-6.97	-4.37

49	C28H20N2O	0.606	27	0.04	4	2	1	48.43	3.62	-6.68	-4.26
50	C28H18F2N2O	0.671	27	0.04	4	4	1	48.43	3.82	-7	-4.33
51	C28H18Cl2N2O	0.698	27	0.04	4	2	1	48.43	4	-7.86	-3.79
52	C30H24N2O	0.601	27	0.1	4	2	1	48.43	4.09	-7.27	-3.92

○ في هذه المرحلة من العمل، تم تحليل 16خاصية فيزيوكيميائية موزعة بين (7خصائص محسوبة باستخدام برمجية HyperChem و9 خصائص مستخلصة من القواعد البيانية المتاحة عبر موقع (SwissADME) ل52 مركبًا من مشتقات الإندوليزين.

❖ نلاحظ من الجدول (7):

- من خلال تحليل بيانات أن أعلى قيمة للقطبية سُجّلت لدى المركب رقم 16، حيث بلغت $68.54\ A^3$، في حين سُجّلت أدنى قيمة لدى المركب رقم 37 بقيمة $36.95\ A^3$.

- تزداد قابلية الاستقطاب والانكسار المولي نسبيا مع الحجم والوزن الجزيئي لمركبات الاندوليزين فمثال على ذلك المركب 4 قيمة القطبية له $41.8\ A^3$ ووزنه الجزيئي 352.44Uma مقارنة بالمركب 5 له قيمة قطبية $43.08A^3$ ووزنه الجزيئي 384.43 Uma .

❖ نلاحظ من الجدول (8):

- بالنسبة لمعامل التوزيع $Log\ P_{o/w}$ عندما يكون منخفضا بشكل معتبر $Log\ P < 4$ من المرجع[3] وهذا مانجده في المركبات (1,2,3,4,6, 28,29,29,30, 32,33,34,35,37,49,50 ,20 ,26,27,) فانه يشير الى مكانية ادراجها ضمن المركبات الدوائية الامنة والفعالة.

- اما بالنسبة لقيم مجموع المساحات السطحية القطبية TPSA [4] لدينا:

ا- $TPSA \leq 60\ Å^2$ فهي تمتلك فرصة افضل لاختراق الدماغ وهذا مانجده في المركبات (1الى15) و20,33, 49 وكذلك 50 .

ب- TPSA بين ($60\ Å^2$ و $90\ Å^2$) تكون له قابلية في ان تصبح ضمن الادوية الفموية كما في المركبات (16الى 19),(22الى32)،(34الى44) و بالاضافة الي مركبات 47و48.

ج- $TPSA<140\ Å^2$ تكون اكثر قدرة على الامتصاص عبر الامعاء كما في المركبين 45 , 46.

- بالنسبة لقيم LOG لجميع المركبات منخفضة جدا في الذوبان في الماء لان $LOGS < -4$ [5] .

❖ بالنسبة للواصفات الجزيئية المحسوبة انطلاقا منGaussView5.0 في الجدول (1) الذي ادرج في الملحق حيث كانت درجة ارتباطها (الواصفات الجزيئية) بالمتغير المرتبط والذي يمثل الخاصية المدروسة $E_{1/2}$ هذه الدرجة كانت ضعيفة جدا مايقارب 40% بعد الحسابات الاحصائية

بتطبيق تقنية QSER وعليه تم التركيز على دراسة الواصفات المحسوبة ببرمجية HyperChem وبالموقع SwissADME.

2- نتائج تطبيق العلاقة الكمية بين البنية- الخاصية QSER:

أ-بعد تطبيق طريقة الاحصاء المتمثلة في تحليل الانحدار الخطي MLR حيث تم تقسيم المركبات المدروسة والتي عددها 52 إلى مجموعة التدريب تحتوي على 40 مركب ومجموعة الاختبار بها 12 مركب كما في الجدول (10) وباستعمال تقنية التحقق المتقاطع (LOO: Leave-One-Out) وهذا بمساعدة برمجية MobyDigs تحصلنا على نموذج رياضي المعادلة 1 الذي يحتوى على 6 واصفات مع قيم المعاملات الاحصائية الموضحة كمايلي:

النموذج :

$$E_{1/2} = 0.489 - 0.6502.FC + 0.0047.TPSA - 0.0284.LOG\ S - 0.0018.SAG + 0.00204.V - 0.0313.POL \quad (1)$$

R^2=79.46 $R^2_{adj} = 75.61$ Q^2_{LOO} =69.24 $Q^2_{EXT} = 62.37$

n = 40 n_{ext} = 12 s = 0.0759 F=20.64

حيث: R^2 : معامل التحديد, R^2_{adj}: معامل المعدل : Q^2_{LOO} معامل التنبؤ, Q^2_{EXT}: التحقق لاحصائي الخاجي , **n:** عدد لمركبات لمجموعة التدريب, n_{ext} : عدد المركبات لمجموعة الاختبار **s** , الخطا المعياري , **F:** اختبار فيشر .

❖ **تفسير نموذج والمعاملات الاحصائية:**

✓ **النموذج:**

- تدل المعاملات السالبة في النموذج كل من معامل الشحنة الجزيئية على الجزيءFCsp3 ومعامل SAG والاستقطاب POL والذوبانية في الماء LOGS بأن الزيادة في قيمتهم تؤدي الى إنخفاض الخاصية $E_{1/2}$.
- يشير المعاملين الموجبين في النموذج كلا من مساحة السطحية القطبية TPSA والحجم V بان زيادة قيم المعاملين تؤدي الي الزيادة في الخاصية المدروسة $E_{1/2}$.

✓ **المعاملات الاحصائية:**

- نلاحظ انه يوجد اختلاف نسبي بين R^2 و R^2_{adj} بينما هذا الاختلاف معتبر مع Q^2_{LOO} وهذا يدل على ان النموذج ذو اداء محدود بناءا على الفرق بين R^2 و Q^2_{LOO} اكبرمن0.3 [6] .
- نلاحظ ان قيمة s صغيرة وهذا يدل على صلاحية النموذج لتنبؤ[6].
- بناءا على قيمة التحقق الاحصائي الخارجي Q^2_{EXT} يمكن القول ان النموذج له قدرة على التنبؤ للمركبات التي لم تشارك في حساب النموذج.

❖ **أفضل نموذج لMLR تم حسابه:**

الجدول (9): خصائص الواصفات المختارة في افضل نموذج MLR محسوب

Descripteur	Regression Coeff	Errs Coeff	Std Coeff	Erors Std Coeff
FC	-0.6502008	0.2456717	-0.2944022	1.388306
TPSA	0.00479387	0.00087924	0.63485011	1.452978
LOG S	-0.0284881	0.02928947	-0.1315631	1.688499
SAG	-0.0018190	0.00080131	-0.7344468	4.037153
V	0.0020440	0.00078531	1.55511418	7.451836
POL	-0.0313774	0.01134919	-1.0982625	4.955859

❖ يظهر الجدول (9)عدد ونوع الواصفات المختارة للنموذج ومعاملاتها (Regression Coeff).حيث نجد 6 واصفات على التوالي وهي: الكسر الجزيء لذرات الكربون المهجنة FC, المساحة القطبية السطحية الطوبولوجيةTPSA,لوغاريتم ذوبانية LOGS ,مساحة سطح الجزيء SAG والحجم V والاستقطابية POL و بالاضافة الي الاخطاء في هذه المعاملات (Errs Coeff) ونجد كذلك المعاملات المعيارية (Std Coeff) واخطائها (Erors Std Coeff).

❖ يعرض الجدول (10) قيم $E_{1/2}$ التنبؤية المحسوبة الناتجة باستخدام معادلة النموذج (1) بالاضافة الى القيم التجريبية للخاصية $E_{1/2}$ لكل من مجموعة التدريب والاختبار، والاخطاء التنبؤية (Errs Pred)، بالاضافة الى الاخطاء التنبؤية المعيارية (Std Errs Pred) ، وكذلك قيم Hat

التي تُستخدم على محور الفواصل X لتحديد مجال التطبيق للنموذج (AD:Application Domain) ويتم حساب القيمة الحرجة لمجال التطبيق بالعلاقة التالية:

$$h^* = 3(m+1)/n$$

حيث: m: تمثل عدد واصفات النموذج

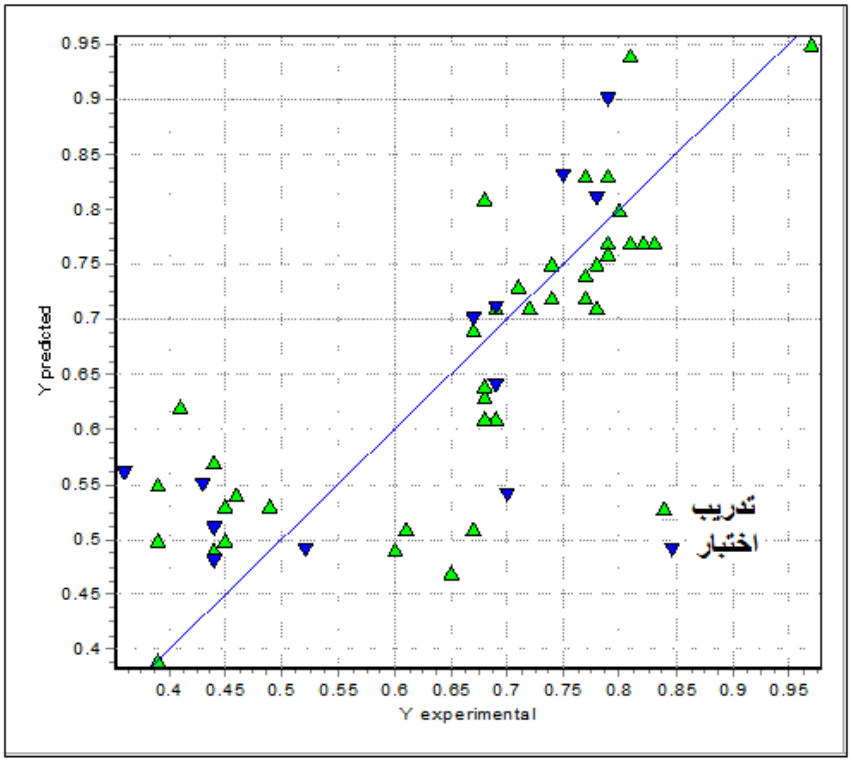
n : تمثل عدد مركبات مجموعة التدريب

الجدول (10): قيم $E_{1/2}$ التجريبية والمتوقعة مع الاخطاء

Coumposes	Status	Y Exp	Y-Pred	Hat	Err.Pred	Std.Err.Pred
1	Training	0.39	0.55	0.205	0.17 *	2.49
3	Training	0.46	0.54	0.162	0.07	1.07
4	Training	0.39	0.5	0.132	0.12	1.69
6	Training	0.44	0.49	0.123	0.06	0.8
7	Training	0.45	0.53	0.112	0.08	1.15
8	Training	0.65	0.47	0.097	-0.17 *	-2.39
9	Training	0.67	0.51	0.089	-0.16	-2.27
12	Training	0.45	0.5	0.162	0.05	0.73
14	Training	0.39	0.39	0.349	0	-0.08
15	Training	0.49	0.53	0.09	0.04	0.55
16	Training	0.44	0.57	**0.617	0.12	2.6
17	Training	0.68	0.63	0.067	-0.05	-0.67
19	Training	0.68	0.64	0.086	-0.04	-0.59
20	Training	0.69	0.61	0.155	-0.09	-1.23
21	Training	0.77	0.74	0.129	-0.03	-0.37
22	Training	0.81	0.77	0.101	-0.03	-0.46
23	Training	0.83	0.77	0.2	-0.06	-0.87
24	Training	0.74	0.72	0.115	-0.02	-0.27
25	Training	0.68	0.81	0.169	0.13	1.93
26	Training	0.79	0.77	0.166	-0.02	-0.35
27	Training	0.77	0.72	0.116	-0.05	-0.77
28	Training	0.97	0.95	0.597 **	-0.02	-0.32
29	Training	0.74	0.75	0.187	0	0.07
31	Training	0.82	0.77	0.125	-0.05	-0.64
32	Training	0.8	0.8	0.095	-0.01	-0.08
33	Training	0.69	0.71	0.069	0.02	0.25
34	Training	0.71	0.73	0.066	0.02	0.21
35	Training	0.41	0.62	0.22	0.21 *	3.13
37	Training	0.68	0.61	0.651 **	-0.08	-1.71

38	Training	0.79	0.83	0.141	0.03	0.49
39	Training	0.77	0.83	0.128	0.06	0.79
41	Training	0.78	0.75	0.049	-0.03	-0.4
42	Training	0.79	0.76	0.158	-0.03	-0.45
43	Training	0.78	0.71	0.074	-0.07	-0.94
44	Training	0.81	0.94	0.276	0.13	2
46	Training	0.72	0.71	0.042	-0.02	-0.21
48	Training	0.61	0.51	0.169	-0.1	-1.42
49	Training	0.67	0.69	0.396 *	0.02	0.36
51	Training	0.6	0.49	0.114	-0.11	-1.56
Coumposes	**Status**	**Y Exp**	**Y-Pred**	**Hat**	**Err.Pred**	**Std.Err.Pred**
2	Test	0.43	0.55	0.164	0.12	1.73
5	Test	0.36	0.56	0.163	0.19	2.81
10	Test	0.44	0.51	0.134	0.06	0.88
11	Test	0.52	0.49	0.161	-0.03	-0.45
13	Test	0.44	0.48	0.117	0.04	0.57
18	Test	0.69	0.64	0.071	-0.05	-0.67
30	Test	0.78	0.81	0.223	0.03	0.45
36	Test	0.69	0.71	0.403 *	0.02	0.41
40	Test	0.75	0.83	0.132	0.07	1.02
45	Test	0.79	0.9	0.258	0.11	1.63
47	Test	0.67	0.7	0.047	0.03	0.43
50	Test	0.7	0.54	0.136	-0.16	-2.29

❖في الشكل (IV-1), يُظهر رسم بياني ان النقاط تتبع نمطا خطيًا عامًا، مما يدل على أن النموذج قد تم ضبطه بشكل جيد على بيانات مجموعة التدريب والاختبار، حيث يوجد تقارب واضح بين القيم التجريبية والقيم المتوقعة.



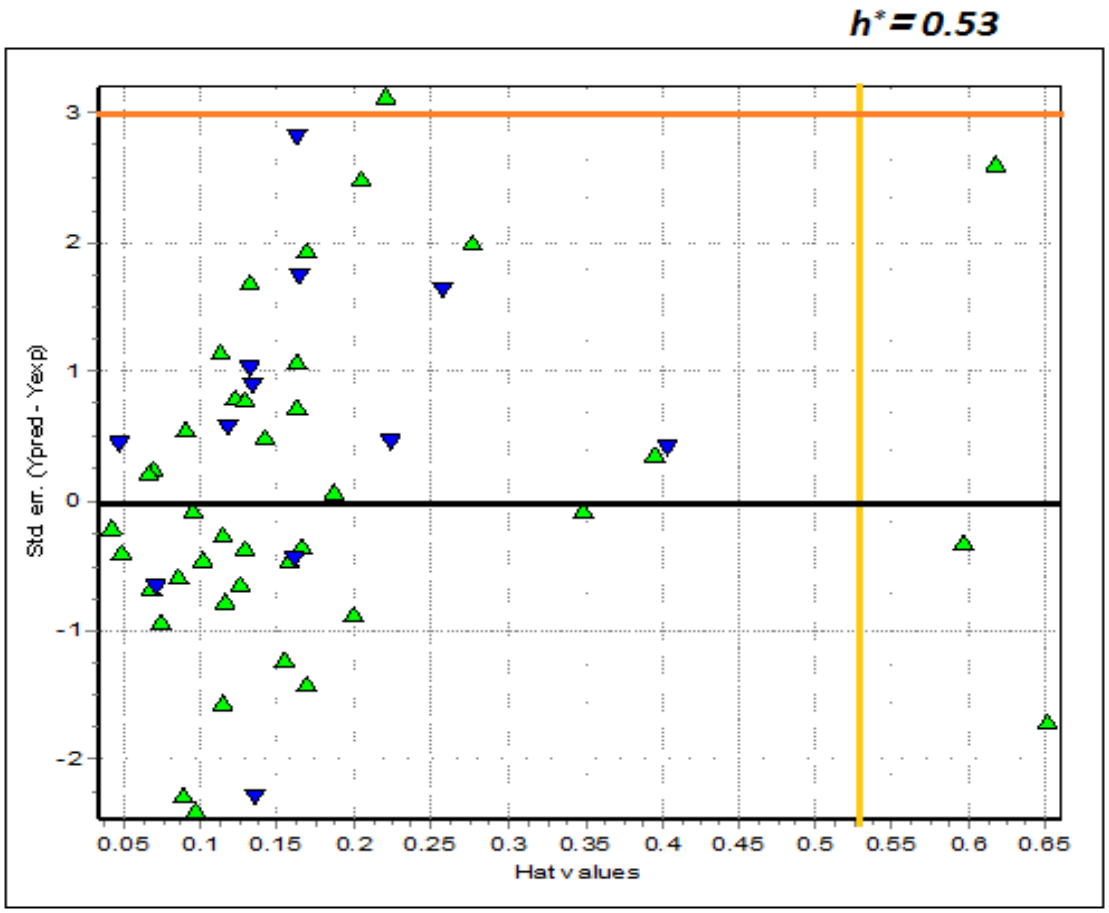
الشكل (IV-1): رسم بياني لقيم $E_{1/2}$ المتوقعة مقابل قيم التجريبية لMLR

❖ مجال تطبيق النموذج (AD: Application Domain):

يجب الاشارة إلى أنه بغض النظر عن مدى قوة نموذج QSERوأهميته والتحقق من صحته، فلا يمكن التنبؤ بشكل موثوق بخاصية النموذج، لذلك قبل استخدام نموذج QSER لفحص المركبات، يجب تحديد مجال تطبيقه ويمكن اعتبار التنبؤات للمركبات التي تقع في هذا المجال فقط موثوقة .تم تحليل مجال تطبيق للنموذج المحسوب MLR في مخطط (williams) الموضح في الشكل(IV-2). وجود مثل هذه القيم المتطرفة قد يؤثر على نتائج النموذج، وقد يؤدي حذفها إلى تحسين الدقة الإحصائية هناك قيمة متطرفة على محورYمع فرق معياري أعلى من (+3) المركب (35) في مجموعة تدريب وهذا حسب الجدول (10) يمكن ان تؤدي إزالة هذه القيمة المتطرفة الى التغير في النتائج .

نظرًا للدقة التنبؤية التي أظهرها النموذج الناتج من دراسة العلاقة الكمية بين البنية الجزيئية والخاصية الكهروكيميائية (QSER) لمركبات الإندوليزين، باستخدام كل من تقنية (MLR) يمكن الاستفادة من هذا النموذج كأداة فعالة لفحص قواعد البيانات الكيميائية أو الهياكل الجزيئية الافتراضية.

يهدف هذا الفحص إلى تحديد المركبات التي تمتلك جهد تأكسد نصف موجي ($E_{½}$) مثالي أو مرغوب، مما يسهم في تسريع عمليات تصميم المركبات النشطة كهروكيميائيًا، يُعد مجال التطبيق (Applicability Domain)عنصرًا أساسيًا لتصفية الهياكل الكيميائية المختلفة، والتأكد من موثوقية التنبؤات ضمن حدود النموذج.

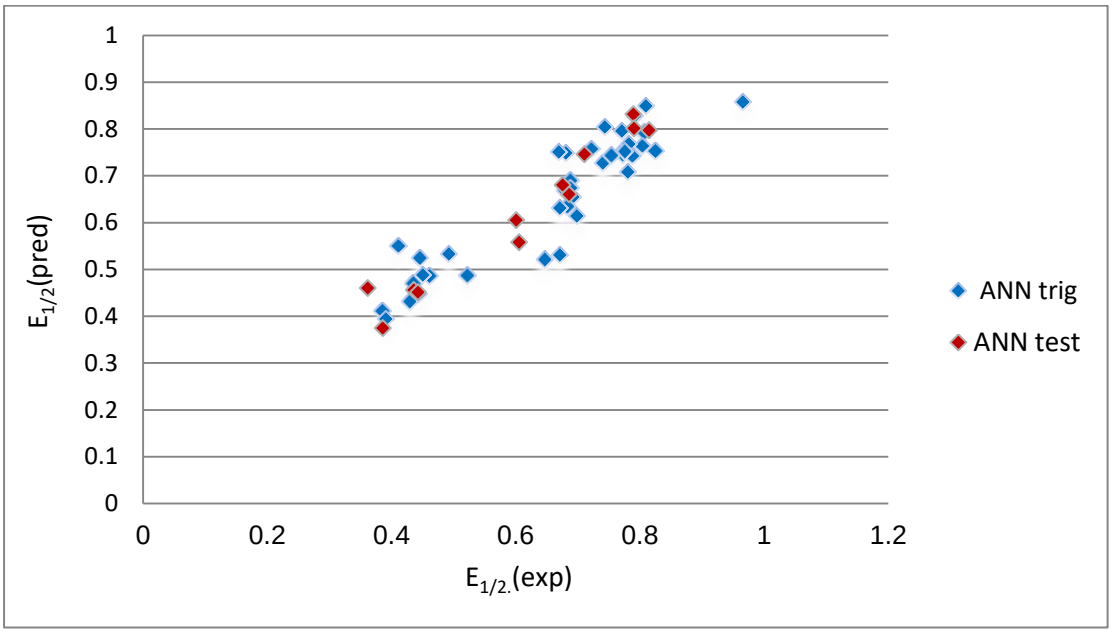


الشكل (2-IV): مخطط ويليامز (Williams)

ب- نتائج حسابات تقنية الشبكة العصبية لاصطناعية (ANN):

في هذه المرحلة، وبالاعتماد على الواصفات الجزيئية 6 المتحصّل عليها من نموذج الانحدار الخطي المتعدد (MLR), قمنا بمحاولة تحسين الاداء ودقة التنبؤ لهذا النموذج وذلك بالاعتماد على طريقة الانحدار بالشبكة العصبية الاصطناعية (ANN) باستعمال برمجية Molegro data Modeller. ولهذا الغرض تم تقسيم مجموعة المعطيات المتمثلة في مركبات من مشتقات الاندوليزين إلى 39 مركبًا للتدريب و12 مركبًا للاختبار. وقد استُخدمت الواصفات الجزيئية كمدخلات في نموذج

ANN، مع ضبط 03 عقد في الطبقة المخفية. حيث أظهرت نتائج النموذج المحصل عليه قيمًا جيدة لمؤشرات القيم الإحصائية، وهي: معامل التحديد (R^2)85.48%, معامل التحقق الداخلي (التنبؤي) (Q^2_{LOO}) 69.95 % , معامل التحقق الخارجي (Q^2_{ext}) 94.83%, (RMSE) 13.5%, مما يدل على كفاءة النموذج في التنبؤ.



الشكل (3-IV): رسم بياني لقيم $E_{1/2}$ المتوقعة مقابل قيم التجريبية لANN

- يوضح الشكل(3-IV) , رسم بياني بين القيم التجريبية والمتوقعة لنصف جهد الاكسدة $E_{1/2}$ للمركبات المدروسة باستعمال ANN .

ج- مقارنة المعاملات الاحصائية بين MLR وANN:

الجدول (11): مقارنة بين القيم الاحصائية MLR وANN.

	MLR	ANN
R^2	79.46	85.48
Q^2_{Loo}	69.24	69.95
Q^2_{ext}	62.37	94.83
RMSE(s)	7.95	13.5

- بناء على النتائج المتحصل عليها في الجدول(11) يظهر ان قيم المعاملات الاحصائية R^2 , RMSE , Q^2_{ext} , Q^2_{LOO} , الناتجة عن تقنية ANN كانت افضل مقارنة بالقيم الناتجة من تقنية MLR.

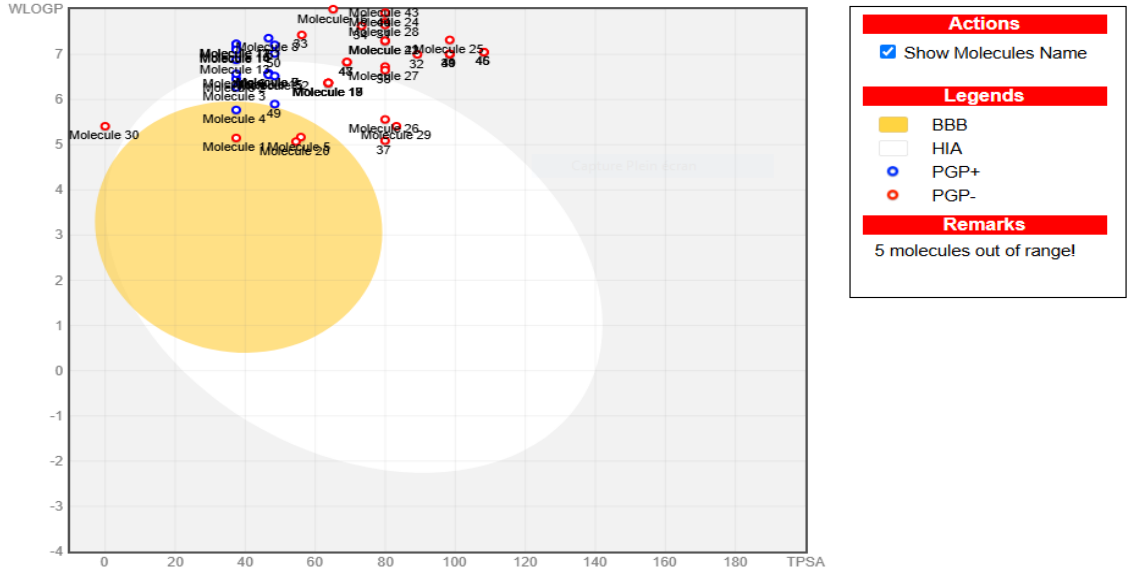
3- دراسة الحركية الدوائية بSwissADME:

لمعرفة الخصائص الدوائية ل52مشتقا لاندوليزين تم الاعتماد على منصة "SwissADME" حيث تم الحصول على العديد من الخصائص التنبؤية تشمل (الامتصاص، التوزيع،الأيض،الاطراح) ومن هذه الخصائص تم التركيز على خاصية الحركية الدوائية [7] .بالإضافة إلى ذلك تم دراسة عبور هذه المركبات عبر الحاجز الدموي الدماغي BBB وعلاقته بالإمتصاص المعدي المعوي غير النشط HIAكما هو موضح في الشكل **(4-IV)**.

الجدول(12): تقييم الحركية الدوائية Pharmacokinetics لمركبات مشتقات الاندوليزين

N. C	GL absorption	BBB permeant	P-gb substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitot	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	LogKo (cm/s)
1	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-4.39
2	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.47
3	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	-3.92
4	High	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	-4.04
5	Low	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.8
6	High	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-3.79
7	High	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-4
8	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	-3.75
9	High	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-4
10	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-3.83
11	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-3.56
12	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-3.56
13	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-3.62
14	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	-3.21
15	High	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	-4.01
16	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.12
17	High	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.12
18	High	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.12
19	High	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.12
20	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.71
21	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.18
22	Low	No	No	No	Yes	No	No	No	-4.26
23	Low	No	No	No	Yes	No	No	No	-3.72
24	Low	No	No	No	No	No	No	No	-3.84
25	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.59

26	High	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-5.08
27	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.45
28	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	-4.55
29	High	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-5.33
30	Low	No	No	No	Yes	No	No	No	-4.14
31	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.12
32	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	-4.56
33	Low	No	No	Yes	Yes	No	No	No	-3.38
34	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	-4.32
35	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.39
36	Low	No	Yes	No	Yes	No	No	No	-2.99
37	High	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.78
38	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	-3.71
39	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	-4.76
40	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	-4.76
41	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	-4.76
42	Low	No	No	No	Yes	Yes	No	No	-4.18
43	Low	No	No	No	Yes	No	No	Yes	-3.67
44	Low	No	No	No	Yes	No	No	No	-3.84
45	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.38
46	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-4.36
47	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	-4.3
48	Low	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	-4.37
49	High	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	-4.26
50	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	-4.33
51	Low	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	-3.79
52	High	No	Yes	Yes	No	No	No	No	-3.92



الشكل (4-IV): نموذج Boiled Egg لمركبات الاندوليزين

- الرسم البياني يعرض علاقة TPSAالسطح القطبي الكلي وWLOGP الذوبانية الدهنية . يمثل هذا الرسم "مخطط (Boiled-Egg model) الذي يُستخدم لتقييم قابلية المركبات لاختراق الحاجز الدموي الدماغي (BBB) والامتصاص المعوي(HIA) .

- نلاحظ من خلال الجدول (12) أن المركبات ذات الاشارة"Low"لها امتصاص معدي معوي غيرالنشط (HIA) منخفض، لذلك كان مكان تواجدها خارج نطاق البيضة المسلوقة (Boiled_Egg) كما هو موضح في الشكل(4-IV).

- المركبات (52,37,29,26,15,7,6,3,2) لها امتصاص معدي معوي غير النشط (HIA) عالي، لذلك نلاحظ ان مكان تواجدها في مخطط Boiled_Egg كان في المنطقة البيضاء،كما نلاحظ في الشكل(4-IV) ,ان اي من المركبات لم ينفذ داخل الموقع الأصفر (صفار البيض) تشير إلى احتمالية عالية لنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي(BBB).

- من خلال الجدول (12)، نلاحظ ان المركب 1 يثبط إنزيماتCYP1A2, CYP2C19، CYP2C6،CYP2C9،CYP3A4 الخمسة أما باقي المركبات فتثبط ثلاثة إنزيمات على الاقل.

- نُلاحظ من خلال الجدول (12) أن جميع المركبات المدروسة تمتلك قيماً سالبة لمعامل النفاذية الجلدية (log Kp) ، مما يشير إلى أن هذه المركبات تتمتع بقدرة منخفضة على اختراق الجلد، وهو ما يُفسَّر بضعف نفاذيتها عبر الحاجز الجلدي.

المراجع:

[1] Teklu, S., et al., *Electrochemical studies of biologically active indolizines.* Tetrahedron, 2005. **61**(19): p. 4643-4656.

[2] Hsissou, R., et al., *Investigation and comparative study of the quantum molecular descriptors derived from the theoretical modeling and Monte Carlo simulation of two new macromolecular polyepoxide architectures TGEEBA and HGEMDA.* Journal of King Saud University-Science, 2020. **32**(1): p. 667-676.

[3] Lobo, S., *Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery?* Expert opinion on drug discovery, 2020. **15**(3): p. 261-263.

[4] Fernandes, J. and C.R. Gattass, *Topological polar surface area defines substrate transport by multidrug resistance associated protein 1 (MRP1/ABCC1).* Journal of medicinal chemistry, 2009. **52**(4): p. 1214-1218.

[5] Llompart, P., et al., *Will we ever be able to accurately predict solubility?* Scientific Data, 2024. **11**(1): p. 303.

[6] Souyei, B., et al., *Critical Temperatures Prediction of Organic Compounds (Aliphatic Alkanes) Using QSPR Approach.* Algerian Journal of Environmental Science and Technology, 2023. **9**(1).

[7] Sardar, H., *Drug like potential of Daidzein using SwissADME prediction: In silico Approaches.* Phytonutrients, 2023: p. 02-08.

.

خاتمة عامة

خاتمة عامة

في الختام تم التوصل الي تحقيق العلاقة الكمية التي تربط بين البنية الجزيئية ل 52 مركب من مشتقات الإندوليزين والخاصية الكهروكيميائية المتمثلة في نصف جهد الأكسدة($E_{1/2}$) ، بعد اجراء الحسابات بتطبيق تقنية QSER وتقنية MLR. بمساعدة البرمجيات ChemDraw، HyperChem، MobyDigs، Molegro Data Modeling والموقع SwissADME. وتم الحصول على نموذج خطي مكّن من تحديد الواصفات المؤثرة على الخاصية المدروسة، وحقق اداء تنبؤي يتصف بالمعاملات التالية (R^2)79.46%، (Q^2_{LOO}) 69.24%، (Q^2_{ext}) 62.37%، ما يدل على ان له قدرة تنبؤية مقبولة وتم تحسينه بالحسابات الاحصائية عن طريقة تقنية ANN حيث كانت المعاملات الاحصائية لهذا الاخير هي (R^2) 85.48% , (Q^2_{LOO}) 69.95%، (Q^2_{ext}) 94.83 % .

كما شمل البحث اختبار الخصائص الدوائية للمركبات المدروسة وهذا بالاعتماد على المنصة الاكترونية SwissADME . الذي مكننا من دراسة الخصائص الحركية الدوائية، حيث أظهرت النتائج أن أغلب المركبات المدروسة تمتلك خصائص دوائية مشجعة، منها امتصاص معوي مرتفع (HIA)، وقابلية بعض المركبات لاجتياز الحاجز الدموي الدماغي (BBB) ، مما يعزز من قابليتها للتطوير كمركبات نشطة دوائيًا .وتجدر الاشارة الى ان المركب (1) يتميز بقدرته على تثبيط 5 انزيمات.

بناءً على ما توصلت اليه الدراسة نوصي بلاهتمام واستغلال هذه المركبات المدروسة لما لها من ميزات لخصائص دوائية وعلاجية والتعمق في البحث فيها في المجال الطبي بطرق مختلفة. كذلك ناكد على اهمية اخذ بعين الاعتبار الميزة التثبيطية للانزيمات المميزة للمركب (1) وادراجه لدرسة معمقة لاستغلال هذه الميزة.

الملاحق

الجدول (1) : نتائج الواصفات الجزيئية المحسوبة بواسطة برمجية GaussView.

N	Formula	$E_{1/2}$	HOMO(ev)	LUMO(ev)	IE(ev)	EA(ev)	ΔE(ev)	ŋ (ev)	δ (ev^{-1})	χ (ev)	ω	ΔN
1	**C22H14Cl2N2O**	0.461	-0.201	-0.12	0.201	0.12	0.081	0.04	25	0.16	0.312	85.5
2	**C24H20N2O**	0.385	-0.257	-0.109	0.257	0.109	0.148	0.074	13.513	0.183	0.222	46.06
3	**C24H20N2O3**	0.362	-0.188	-0.111	0.188	0.111	0.077	0.038	26.315	0.149	0.289	90.144
4	**C29H22N2O2**	0.446	-0.249	-0.111	0.249	0.111	0.138	0.069	14.492	0.18	0.231	49.42
5	**C31H26N2O2**	0.647	-0.257	-0.122	0.257	0.122	0.135	0.067	14.925	0.189	0.261	50.828
6	**C29H22N2O2**	0.671	-0.232	0.108-	0.232	0.108	0.124	0.062	16.129	0.17	0.225	55.08
7	**C28H19FN2O**	0.443	-0.265	-0.112	0.265	0.112	0.153	0.076	13.157	0.188	0.23	44.815
8	**C28H19ClN2O**	0.522	-0.253	-0.113	0.253	0.113	0.14	0.07	14.285	0.183	0.235	48.692
9	**C28H19ClN2O**	0.45	-0.253	-0.113	0.253	0.113	0.14	0.07	14.285	0.183	0.235	48.692
10	**C29H22N2O2**	0.436	-0.253	-0.109	0.253	0.109	0.144	0.072	13.888	0.181	0.222	47.354
11	**C29H34N2O4**	0.443	-0.22	-0.103	0.22	0.103	0.117	0.058	17.241	0.161	0.215	59.81
12	**C29H20N2O3**	0.676	-0.191	-0.11	0.191	0.11	0.081	0.04	25	0.15	0.275	84.567
13	**C29H20N2O3**	0.688	-0.193	-0.112	0.193	0.112	0.081	0.04	25	0.152	0.287	85.6
14	**C29H20N2O3**	0.679	-0.194	-0.113	0.194	0.113	0.081	0.04	25	0.153	0.287	85.587
15	**C23H16N2O2**	0.69	-0.231	-0.114	0.231	0.114	0.117	0.058	17.037	0.068	0.039	53.772
16	**C28H20N2O3S**	0.77	-0.195	-0.079	0.195	0.079	0.116	0.058	17.241	0.137	0.155	59.163
17	**C28H18F2N2O3S**	0.807	-0.271	-0.089	0.271	0.089	0.182	0.091	10.989	0.18	0.175	37.472
18	**C28H18Cl2N2O3S**	0.825	-0.239	0.094	0.239	0.094	0.145	0.072	13.888	0.166	0.187	47.458
19	**C30H24N2O3S**	0.74	-0.262	-0.076	0.262	0.076	0.186	0.093	10.752	0.169	0.15	36.725
20	**C30H24N2O5S**	0.68	-0.218	-0.08	0.218	0.08	0.138	0.069	14.492	0.149	0.159	49.644
21	**C22H16N2O3S**	0.792	-0.188	-0.085	0.188	0.085	0.103	0.051	19.607	0.136	0.176	67.294
22	**C25H22N2O3S**	0.773	-0.257	-0.082	0.257	0.082	0.157	0.087	11.494	0.169	0.16	39.258
23	**C22H13F3N2O3S**	0.966	-0.28	-0.114	0.28	0.114	0.166	0.083	12.048	0.197	0.228	40.98
24	**C23H19N3O3S**	0.743	-0.273	-0.081	0.273	0.081	0.192	0.096	10.416	0.177	0.161	35.536
25	**C28H17F3N2O3S**	0.776	-0.264	-0.1	0.264	0.1	0.164	0.082	12.195	0.132	0.103	41.878
26	**C27H17ClN2O3S**	0.815	-0.275	-0.092	0.275	0.092	0.183	0.091	10.989	0.183	0.181	37.456
27	**C28H20N2O4S**	0.804	-0.273	-0.09	0.273	0.09	0.183	0.091	10.989	0.181	0.175	37.467
28	**C27H21NO3S**	0.477	-0.26	-0.077	0.26	0.077	0.183	0.091	10.989	0.168	0.153	37.538
29	**C29H23NO4S**	0.688	-0.183	-0.084	0.183	0.084	0.099	0.049	20.408	0.133	0.173	70.071
30	**C28H21NO4S**	0.711	-0.229	-0.087	0.229	0.087	0.142	0.071	14.084	0.158	0.169	48.183
31	**C31H29NO3S**	0.411	-0.168	-0.075	0.168	0.075	0.093	0.46	21.739	0.021	0.152	74.771
32	**C20H20N2O3S**	0.686	-0.245	-0.084	0.245	0.084	0.161	0.18	12.5	0.164	0.162	42.725
33	**C24H28N2O3S**	0.683	-0.25	-0.083	0.25	0.083	0.167	0.083	12.048	0.166	0.162	41.168
34	**C29H22N2O5S**	0.791	-0.234	-0.091	0.234	0.091	0.143	0.071	14.084	0.162	0.183	48.154
35	**C29H22N2O5S**	0.772	-0.228	-0.085	0.228	0.085	0.143	0.071	14.084	0.156	0.169	48.197
36	**C29H22N2O5S**	0.754	-0.233	-0.084	0.233	0.084	0.149	0.074	13.513	0.158	0.162	46.229

37	**C28H20N2O3S**	0.782	−0.183	−0.092	0.183	0.092	0.091	0.045	22.222	0.137	0.2	76.255
38	**C30H24N2O3S**	0.788	−0.25	−0.087	0.25	0.087	0.163	0.081	12.345	0.056	0.019	42.864
39	**C30H24N2O3S**	0.78	−0.24	−0.09	0.24	0.09	0.15	0.075	13.333	0.165	0.18	45.566
40	**C25H16N2O3S2**	0.809	−0.238	−0.099	0.238	0.099	0.139	0.069	14.492	0.168	0.202	49.507
41	**C25H16N2O3S2**	0.79	−0.242	−0.09	0.242	0.09	0.152	0.076	13.157	0.166	0.177	44.96
42	**C26H20N2O3S**	0.722	−0.262	−0.082	0.262	0.082	0.18	0.09	11.111	0.172	0.161	37.933
43	**C26H20N2O3S**	0.669	−0.257	−0.079	0.257	0.079	0.178	0.089	11.235	0.168	0.157	38.382
44	**C28H20N2O**	0.606	−0.265	−0.071	0.265	0.071	0.194	0.097	10.309	0.168	0.144	35.216
45	**C28H18F2N2O**	0.671	−0.255	−0.081	0.255	0.081	0.174	0.087	11.494	0.168	0.16	39.264
46	**C28H18Cl2N2O**	0.698	−0.204	−0.086	0.204	0.086	0.118	0.059	16.949	0.145	0.177	58.093

.

الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى ايجاد العلاقة الكمية التي تربط بين بنية 52 مشتقا للاندوليزين (Indolizine) والخاصية الكهروكيميائية المتمثلة بنصف جهد الأكسدة($E_{1/2}$) ،وهذا باستخدام طريقة QSER. يُعد الإندوليزين من المركبات غير المتجانسة ذات بنية مدمجة تجمع بين البيرول والبيريدين، مما يمنحه خصائص بيولوجية متعددة مثل النشاط المضاد للميكروبات والالتهابات والاكسدة والسرطان .

تم هذا البحث اعتماد مجموعة من المنهجيات الحسابية لدراسة هذه المركبات، حيث استُخدمت عدة تقنيات لحساب الواصفات الجزيئية بمساعدة برمجيات التالية HyperChem، GaussView وبالاضافة الى موقع SwissADME. تم بناء نموذج رياضي تنبؤي باستخدام تقنية الانحدار الخطي المتعدد (MLR) التي كانت نتائجها مقبولة اعتمادا على المعاملات الاحصائية التالية : R^2=79.46 ; Q^2_{LOO} = 69.24 , Q^2_{ext} =62.37 ثم تم تطوير النموذج باستعمال طريقة الشبكة العصبية الاصطناعية (ANN). التي اعطت قيما للمعاملات احصائية التالية : R^2=85.48 ; Q^2_{LOO} = 69.95 ; Q^2_{ext} = 94.83 وتظهر المقارنة ان النتائج الاحصائية لANN افضل من MLR .

ولاختبار الفعالية الدوائية للمركبات المدروسة تم القيام بتحليل الخصائص الحركية الدوائية بواسطة موقع SwissADME.

الكلمات المفتاحية: QSER , Indolizine, $E_{1/2}$, الواصفات الجزيئية, ANN, MLR.

Abstract

This study aims to establish a quantitative relationship between the structure of 52 indolizine derivatives and their electrochemical property represented by the oxidation half-wave potential (**$E_{1/2}$**), using the QSER method. Indolizine is a heterocyclic compound with a fused structure combining pyrrole and pyridine rings, which imparts various biological activities such as antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer effects.

The research employed a range of computational methodologies to study these compounds, using several techniques to calculate molecular descriptors with the assistance of software tools including HyperChem, GaussView, and the SwissADME web server. A predictive mathematical model was constructed using Multiple Linear Regression (MLR), which produced acceptable results based on the following statistical parameters: R^2 = 79.46 ; Q^2_{LOO} = 69.24 and Q^2_{ext} = 62.37. The model was then further developed using Artificial Neural Networks (ANN), yielding improved statistical values: R^2 = 85.48 ; Q^2_{LOO} =69.95 and Q^2_{ext} = 94.83. A comparison indicates that the ANN outperforms the MLR in terms of statistical accuracy.

To assess the pharmacokinetic potential of the studied compounds, an analysis of their ADME properties was conducted using the SwissADME web server.

Keywords: QSER,Indolizine,E1/2, Molecular descriptors ,MLR,ANN

الحمد لله