

رقم الترتيب:
رقم التسلسل:

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



المركز الجامعي بالوادي
معهد العلوم والتكنولوجيا
مذكرة تخرج لنيل شهادة

ليسانس أكاديمي

مجال: علوم المادة

فرع: كيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد: حبيبة عوادي - يمينة عوادي

الموضوع

تحديد معامل التوزيع أوكتانول/ ماء لسلسلة من الهيدروكربونات متعددة
الحلقات العطرية (HAP) بطريقة ال- QSAR

نوقشت يوم: 2012/06/10

أمام لجنة المناقشة المكونة من:

رئيس
مناقش
مؤطرة

أستاذ جامعي
أستاذ جامعي
أستاذة جامعية

أحمادي رضا
ناموسة التجاني
منصر سهيلة

شكر و عرفان

بادئ ذي بدء نشكر الله عز وجل الذي هدانا لإختيار هذا الموضوع رغم عديد الصعوبات التي واجهتنا لإثرائه إلا أننا وفقنا لإتمامه.

كما نبث أشمل عبارات الشكر و العرفان إلى الأستاذة المحترمة مشرفة هذا العمل منصر سهيلة و التي أفادتنا بمعلوماتها القيمة و بنصائحها و توجيهاتها خلال هذا البحث العلمي .

نشكر الأنسة العايش عواطف مسؤولة بالمركز الثقافي بقمار لمجهوداتها الجبارة التي قامت بها ومساندتها لنا، أيضا مكتبة الأثير للإتصالات كما نشكر زاد نت للطلبة.

نشكر كل الأساتذة الكرام عبر مشوارنا الدراسي نخص بالذكر الأستاذ ربيعي عبد الكريم إلى كل من مد لنا يد العون و لو بكلمة طيبة إلى كل مسيري معهد العلوم و التكنولوجيا بالوادي.

وإلى كل من ساهم في إنماء هذا البحث ليصل إلى هذه المرتبة و لو بحرف.

حبيبة ع يمينه

إهداء

هي من سهرت على تربيّتي ... هي من علمتني
إلى التي وهبتني من شعلة روحها قبس الأمل... إلى من أكن لها أسمى
معاني الحب و الإحترام والتقدير ... أمي الحنون حفظها الله و رعاها
هو من رباني و رعاني ... و زرع في قلبي روح الصبر الجميل... و رسم بصبره و كفاحه
طريق الأمل ... إلى الغالي على قلبي ... أبي حفظه الله
هم زهور الأمل و المحبة إخوتي الأعزاء :
وسام - يوسف - مباركة - و المدللة زكية
إلى صحبتي في الحياة ... إلى رمز الأخوة و الصداقة ... إلى من بكت لحزني و فرحي قبل
بكاتي أختي الحبيبة يمينة
إلى كافة الأهل ... أجدادي ... أعمامي ... عماتي و أولادهم ... أخوالي ... خالاتي و أولادهم
... إلى عائلتي الثانية بتغزوت كل واحد باسمه
إلى شموع دربي و سكان قلبي صديقاتي :
فوزية - رشيدة - إلهام - إيمان - عبلة - أسماء - مسعودة - نجاة - أسماء مازوزي-
عبير-مريم-أحلام-حسينة- فيروز- جهاد- رجاء- العارم-فاطمة الزهرة
إلى من زرعوا في نفسي ذرة من العلم لعلها في المستقبل تصبح علما أنفع به من نفعتني ... إلى
أساتذتي الكرام
إلى قسم ثالثة تخصص كيمياء عضوية دفعة 2012
إلى كل طلبة المركز الجامعي بالوادي أهدي ثمرة مجهودي هذا .

حبيبة

إهداء

قال تعالى : « وقضى ربك ألا تعبدوا إلا إياه و بالوالدين إحسانا »

إلى من أوصاني بهما القرآن الكريم ... إلى أغلى ما أملك في الدنيا ... إلى التي حملتني وهنا
ووضعتني وهنا ... إلى من ملأت دعواتها عنان السماء المترامي حتى تراني أسعد خلق الله...
إلى ينبوع الرحمة والحنان ... أمي الحبيبة حفظها الله ورعاها ...

هو من عمل وتعب و سهر الليالي جادا عاملا من أجل راحتي حتى بلغت أشدي ... إلى سندي
ودعمني في مشواري ... إلى الذي علمني حب الخير و الإعتماد على النفس ... إلى الذي جعلني
أعرف التحدي و النجاح ... إلى من ينتظر هذه اللحظات بشغف ... إلى أبي حفظه الله ...

إلى من لا أخفي عنهم سرا إلى أخواتي :

حكيمة - سميرة - صافية - سعاد - الزهرة - نادية - إيمان - أمورة

إلى من أرى السعادة في أعينهم و أفخر بهم إخوتي :

رشيد - عبد السلام - محمد - منير - يونس

إلى أجمل من جمعني بها القدر ... إلى من تقاسمت معها حلو الحياة ومرها ... إلى من لا
أستطيع العيش بدونها

أختي الغالية حبيبة

إلى من تمنوا لي الأفضل دائما... إلى جدتي أطال الله عمرها ... إلى خالي و خالاتي ... إلى
أعمامي و عمتي ... إلى عائلتي الثانية بسيدي خليل ... إلى من يحمل اللقب عوادي

إلى رفيقات العمر ودرّب الحياة صديقاتي : سميحة حسنية-إلهام- إيمان - فوزية- عبلة -
رشيدة - أسماء - عبير - نجاة - مريم - حسينة - فيروز - أحلام - رجاء - جهاد

إلى كل من علمني حرفا و أنار لي دربا فكون لي معرفة أدخلني بها عالم الحضارة ... أساتذتي
الكرام ... إلى كل زملائي من دفعة علوم المادة سنة ثالثة تخصص كيمياء عضوية دفعة
2012 .

إلى كل طلبة المركز الجامعي بالوادي أهدي عصارة جهدي وثمره دراستي .

يمينية

Résumé:

La QSAR est considéré comme une méthode théorique pour calculer le coefficient de partage Log P. Elle est connue par la relation quantité-activité pour prédire les valeurs manquées du coefficient de partage. Dans ces derniers temps, cette méthode est évolué dans les domaines scientifique, notamment la biochimie, l'agronomie, la médecine, la pharmacie et la biologie.

Les premières applications de cette méthode étaient sur les composés polyphénols et les composés hydrocarbures polycycliques en raison de leur présence fréquente dans les produits de consommation.

L'objet de notre étude est de calculer le coefficient de partage Log P dans le système octanole/ eau pour 15 composés HAP en utilisant la méthode QSAR et la comparaison des résultats obtenus avec des résultats expérimentaux

Les mots clés:

Coefficient de partage Log P, Les composés hydrocarbures poly aromatiques HAP, relation quantitative structure activité QSAR.

ملخص

تعتبر الـ QSAR طريقة نظرية لحساب معامل التوزيع Log P، و تعرف بالعلاقة الكمية بنية/ نشاط للتنبؤ بقيمة معامل التوزيع لمركبات لم يسبق الحصول عليها تجريبيا، وقد تطورت في الآونة الأخيرة في جميع المجالات العلمية كالكيمياء الحيوية والزراعية، الطب، الصيدلة و البيولوجيا.

وكانت أول تطبيقاتها على المركبات البولي فينولية و الهيدروكربونية متعددة الحلقات، وهذا بسبب تواجدها بكثرة في الحياة اليومية خاصة المنتجات الإستهلاكية.

الهدف من دراستنا هو حساب معامل التوزيع Log P في نظام أوكتانول/ ماء لخمسة عشرة مركب كيميائي هيدروكربوني متعدد الحلقات بطريقة الـ QSAR ومقارنتها بالنتائج التجريبية.

الكلمات الدالة:

معامل التوزيع Log P، المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية HAP، العلاقة الكمية بنية/ نشاط QSAR.

الفهرس

الصفحة	العنوان
I	ملخص (عربية)
II	ملخص (فرنسية)
IV	رموز و مصطلحات
VII	فهرس الجداول و الأشكال
2	مقدمة

الفصل الأول: دراسة نظرية لمعامل التوزيع Log P

4	1-I تعريف معامل التوزيع
5	2-I تاريخ معامل التوزيع
6	3-I العوامل المؤثرة على معامل التوزيع
8	4-I مجالات إستعمال معامل التوزيع
9	1-4-I تطبيق معامل التوزيع في الإستخلاص سائل – سائل
10	5-I الناحية الترموديناميكية لمعامل التوزيع
10	1-5-I الأنتالبي الحرة للتحويل
10	2-5-I الأنتالبي الحرة لتحويل المستبدلات
11	3-5-I دراسة إشارة أنتالبي وأنتروبي التحويل
11	1-3-5-I دراسة إشارة أنتالبي التحويل و تأثيرها على قيمة Log P
12	2-3-5-I دراسة إشارة أنتروبي التحويل و تأثيرها على قيمة Log P
12	4-5-I معادلة Abraham

12	1-4-5-I حساب أنتروبي التحول ΔS_{e-s}
12	2-4-5-I حساب أنتالبي التحول ΔH
12	1-2-4-5-I روابط Vander Waals
13	2-2-4-5-I الروابط الهيدروجينية
13	6-I طرق حساب معامل التوزيع
13	1-6-I طريقة Rekker
13	2-6-I طريقة X Log P
13	3-6-I طريقة جمع التجزئات الذرية (AFC)
14	4-6-I طريقة A Log P
14	5-6-I طريقة Hansh

15 خلاصة

الفصل الثاني: المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية

17	1-II نظرة تاريخية على المركبات الأروماتية
18	2-II تعريف الأروماتية
19	3-II خواص المركبات الأروماتية (أريل Aryl)
19	4-II تصنيف المركبات العضوية
19	1-4-II المركبات الأروماتية غير المتجانسة
20	2-4-II المركبات الأروماتية المعوضة
20	3-4-II الأروماتية في الأنظمة الأخرى
20	4-4-II الحلقات الأروماتية البسيطة

21	5-4-II المركبات الأروماتية متعددة النوى
21	5-II تعريف الهيدروكربونات متعددة الحلقات
22	6-II الخصائص الفيزيائية
22	7-II إستخداماتها
22	8-II تأثيرات المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية
22	9-II دراسة مثال على المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية (النفثالين)
23	1-9-II تصنيف النفثالين
24	2-9-II تركيب النفثالين
25	3-9-II تفاعلات النفثالين
26	4-9-II نموذج لتفاعلات النفثالين
27	5-9-II الخطوات الأساسية في إصطناع النفثالين
28	الخلاصة

الفصل الثالث : طريقة العلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR

29	1-III نظرة تاريخية للعلاقة الكمية بنية/ نشاط
30	2-III تعريف العلاقة الكمية بنية/ نشاط
30	3-III أهمية العلاقة الكمية بنية/ نشاط
31	4-III إيجابيات العلاقة الكمية بنية/ نشاط
31	5-III إستخدامات العلاقة الكمية بنية/ نشاط
31	6-III تطبيقات العلاقة الكمية بنية/ نشاط
31	7-III الـ QSAR ثلاثي الابعاد

32	8-III تحليل المعطيات
32	9-III خطوات تحليل المعطيات
32	1-9-III نمذجة الهندسة الجزيئية
32	2-9-III حساب الخصائص الجزيئية
33	3-9-III الخوارزميات الوراثة
33	10-III تحليل الانحدار
35	11-III التحليل الجزيئي
35	12-III المبدأ الاساسي للتجزأ
35	13-III مقارنة بين نتائج الـ QSAR و النتائج التجريبية
39	الخلاصة
41	ملحق
45	خاتمة
47	قائمة المراجع

1- فهرس الجداول

الصفحة	العنوان	الجدول
36	مقارنة النتائج العملية و النتائج الحسابية لمعامل التوزيع Log P للمركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية	1

2- فهرس الأشكال

الصفحة	العنوان	الشكل
4	توزع مادة مذابة بين طورين	1
8	قيم P لبعض المركبات العضوية	2
18	التراكيب الرنينية الواهبة للبنزين	3
21	صيغ بعض المركبات الأروماتية متعددة النوى	4
22	الصيغة الكيميائية للنفثالين	5
22	ترقيم المواقع في النفثالين	6
23	الصيغ الكيميائية الهجينة للنفثالين	7
24	تركيب النفثالين	8
25	تفاعل الأكسدة للنفثالين	9
25	إصطناع هاورث للنفثالين	10
38	منحنى مقارنة القيم التجريبية و القيم النظرية لمعامل التوزيع	11

تطبق تقنية ال QSAR على مجموعة من المركبات النشطة وهي طريقة مهمة في مجال الطب والصيدلة لأنها توفر المعلومات الكمية المتعلقة بخصائص هذه المركبات، و بإستعمالها ننتبأ بمدى تأثير المركبات الكيميائية في صناعة الأدوية.

وقد أستعملت هذه الطريقة (QSAR) كذلك في العشرية الأخيرة في مجال الفلاحة والبيولوجيا وذلك للتقليل من قيمة الأخطاء الممكن حدوثها أثناء تحضير مجموعة مواد في الأدوية [1].

ومن بين المركبات النشطة التي تستعمل في طريقة ال QSAR، المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية، وهي مركبات مهمة جدا من الناحية التجارية حيث يتم إستخلاصها من مزائج معقدة، يتم الحصول عليها من تكرير النفط مثلا [2].

كما أنها تستخدم بكثرة في تحضير الأصباغ والمبيدات، إلا أن ملامستها للبشرة يسبب إحمرار و تقشير للجلد، ومسببة لأمراض السرطان في بعض الأحيان [3].

ويعتبر معامل التوزيع "Log P" مؤشر رابط بين المركب الكيميائي و فعاليته البيولوجية، والذي له الدور الفعال في علاقات ال QSAR [4].

وستدور دراستنا في هذا الموضوع حول تحديد معامل التوزيع أوكتانول / ماء، لسلسلة من المركبات الهيدروكربونية بطريقة العلاقة الكمية بنية / نشاط (QSAR)، وقد تم تقسيم المذكرة إلى ثلاث فصول، الفصل الأول بعنوان الدراسة النظرية لمعامل التوزيع "Log P" بالتطرق إلى تعريفه، تاريخه، العوامل المؤثرة عليه ومجالات إستعماله التي من أهمها تطبيقاته في الإستخلاص سائل – سائل وكذلك دراسته من الناحية الترموديناميكية و طرق حسابه.

والفصل الثاني بعنوان دراسة المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية، إبتداءا بنظرة تاريخية حول المركبات الأروماتية، تعريفها، خواصها و تصنيفها، وكمحور دراستنا لهذا الفصل سنعرف المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية، خصائصها الفيزيائية، إستخداماتها، تأثيراتها و دراسة مثال لها (النفثالين).

والفصل الثالث يتضمن دراسة لطريقة ال QSAR بذكر نظرة تاريخية، تعريفها، أهميتها ، إيجابياتها و إستخداماتها و أخيرا مقارنة قيم معامل التوزيع التجريبية للمركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية المدروسة (HAP) مع القيم المحسوبة والتعليق على هذه النتائج.

تعتبر ظاهرة توزع المواد المذابة بين طورين غير ممتزجين كالنظام أوكتانول- ماء من أهم الخصائص الفيزيو- كيميائية, حيث تتميز بمعامل يسمى معامل التوزيع الذي سيتم التعرف عليه و على بعض جوانبه في هذا الفصل.

1-I تعريف معامل التوزيع Log P:

هو عبارة عن نسبة تركيز مادة مذابة بين سائلين مختلفين لا يمتزجان عند التوازن وعند ثبوت درجة الحرارة ويرمز له بالرمز P, ونظرا لصغر مجال قيم P فإنه يستعاض عنه بـ " Log P " [5]. حيث تعطى علاقته كمايلي:

$$P = \frac{C'}{C} \quad (1-I)$$



الشكل 1: توزع مادة مذابة بين طورين

ومن علاقة معامل التوزيع Log P يمكن تصنيف المواد كما يلي:

- $C' > C \Leftrightarrow P > 1 \Leftrightarrow \text{Log } P > 0$ تكون في هذه الحالة المادة المذابة كارهة للماء (hydrophobe).

- $C' < C \Leftrightarrow P < 1 \Leftrightarrow \text{Log } P < 0$ تكون في هذه الحالة المادة المذابة محبة للماء (hydrophile).

ومن مميزات هذا الثابت أن قيمته لا تتغير بالكميات النسبية للمذيبين ولا تتغير بتغير كمية المادة المذابة أيضاً، وهذا الأمر لا يمكن له أن يتحقق إلا في بعض الحالات وهي الحالات التالية:

1- حينما يحدث تفكك (تشرّد) جسيمات المادة المذابة في إحدى المذيبين، مثل تفكك جزيئات HCL في الماء القطبي دون البنزين غير القطبي.

2- حينما تترابط جسيمات المادة في إحدى المذيبين، مثل ترابط جزيئات حمض البنزويك في البنزين غير القطبي دون الماء القطبي [6].

2-I تاريخ معامل التوزيع Log P:

كان محط للدراسة والبحث التجريبي منذ عقود من طرف العديد من العلماء، وأول تقنيات الفصل التي أستعملت هي فصل الزيوت الأساسية من الأزهار [7] [8].

- في سنة 1872، قام العالمان Berthelet و Jungfleisch بدراسة نسبة توزيع مادة مذابة بين طورين سائلين غير ممتازين وإستعملا I₂ و Br₂ في نظام ماء - CS₂ والأحماض H₂SO₄ و HCL في نظام الماء- إيثير.

وأول بحوثهما كانت حول تغير معامل التوزيع بدلالة درجة الحرارة.

- في سنة 1891، أثبت Nernst أن معامل التوزيع لا يكون ثابت في حالة ما حدث للمادة تجمع أو تفكك في أحد المذيبين [7].

- في سنة 1909، نشر Hertez صيغة تربط بين معامل التوزيع وعدد الإستخلاصات المتتالية المطبقة على المادة [8].

$$X = X_0 \left(\frac{PV_s}{PV_s + Ve} \right)^i \quad (2-I)$$

وفي السنوات الأخيرة ظهرت مجموعة Hansch لحساب معامل التوزيع في نظام مكون من طورين عديما الإمتزاج، غالبا ما يكونا نظام الماء و الأوكتانول ونظرا إلى أن تحول المواد عبر غشاء الخلية البيولوجية يشابه إلى حد كبير إنتقال المواد في نظام أوكتانول- ماء، فقد تم إسقاط الدراسات المطبقة على توزع وعبور المواد في نظام أوكتانول - ماء على توزع المواد عبر الغشاء السيتوبلازمي في الخلية البيولوجية.

ولأجل المحاليل المخففة فإن معامل التوزيع يساوي إلى حاصل قسمة تركيز المادة في الأوكتانول على تركيزها في الماء [8] [9].

I-3 العوامل المؤثرة على معامل التوزيع Log P:

معامل التوزيع هو معامل ترموديناميكي يعتمد على:

- طبيعة المادة المذابة.

- طبيعة المحاليل المستعملة.

وبناء على مبدأ " أن كل مذيب يذيب المادة التي تشبهه" فإن المذيبات القطبية مثل الماء تذيب المركبات القطبية أو المحبة للماء والمذيبات الغير قطبية مثل المذيبات الهيدروكربونية تذيب الجزيئات والمركبات الكارهة للماء.

والجزيئات الغير قطبية هي غالبا لها قيمة معامل توزيعها بين الماء ومذيب آخر كاره للماء أكبر من 10.

وكذلك المذيب يتدخل بخاصية بروتيك portic ولابروتيك aprotic.

فالمذيبات البروتيكية مثل: الأميدات الغير مستبدلة، الأحماض، الماء، الأمونياك والكحول تؤثر على توزيع المادة ومنه معامل توزيعها، بسبب إحتواءهم على هيدروجين متحرك، ومن جهة أخرى فإن طبيعة المادة تؤثر أيضا على ظاهرة التوزيع. وفي الواقع فإن بنية الجزيء العضوي تلعب دورا هاما في التأثير على قيمة معامل التوزيع حيث أن:

- الزيادة في طول السلسلة الكربونية يزيد من قيمة P بحوالي 4 وحدات لكل مجموعة (CH₂) مدمجة في الجزيء.

- المركب الذي به تفرعات جذرية له معامل توزيع أقل من معامل توزيع نظيره الخطي الموافق له، ونفس الشيء بالنسبة لمركب غير مشبع مقارنة بمركب مشبع موافق له.

- وكذلك تواجد ذرات مثل (O,N) ينقص من قيمة معامل التوزيع Log P بسبب تشكيلها للروابط الهيدروجينية مع الماء.

- تواجد الهالوجينات في بنية المركب العضوي يزيد من قيمة معامل التوزيع Log P لأن الهالوجينات تفضل المرور إلى الطور العضوي.

- تواجد جزيء بسيط في معقد مشحون ينقص بنسبة كبيرة من معامل التوزيع Log P.

وباختصار من أجل كل مادة معطاة يزيد Log P:

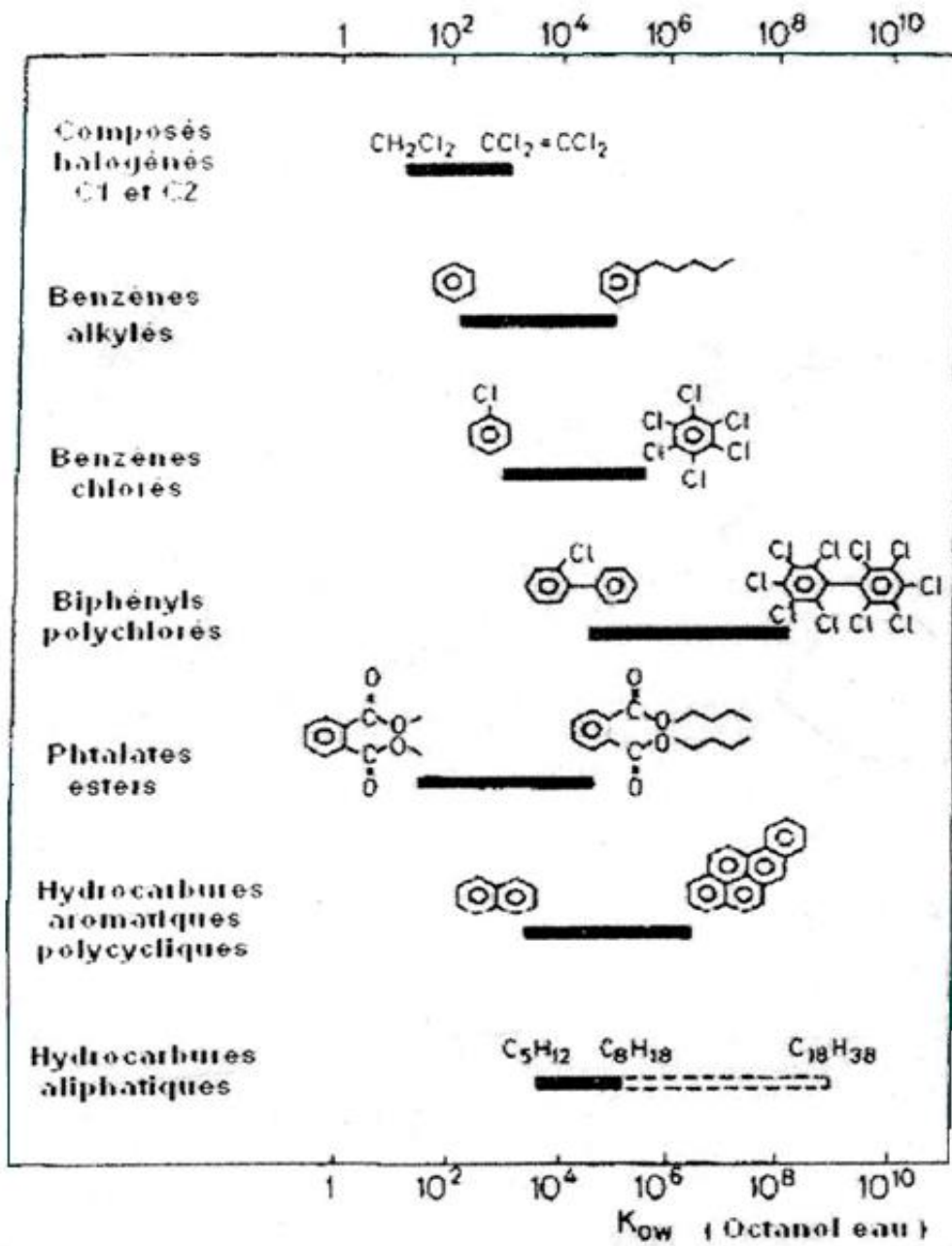
- بزيادة طول السلسلة.

- خطية السلسلة.

- تشعب السلسلة.

- إحتواءها على الكلور.

- نقص إحتواءها على الأكسجين و الأزوت [10].



الشكل 2: قيم P لبعض المركبات العضوية.

4-I مجالات استعمال معامل التوزيع Log P:

ومن أهم تطبيقات معامل التوزيع استعماله في قياس كراهية الماء (hydrophobicity) للمركبات العضوية وله عدة تطبيقات أخرى في مختلف مجالات العلوم نذكر منها:

طرق الفصل مثل:

- الإستخلاص سائل- سائل.
- الكروماتوغرافيا.

وكذلك في الصيدلة, الكيمياء الحيوية و السموم وفي تقييم الخصائص البيولوجية ذات الصلة بفعالية الأدوية, ذوبانية الدهون, الإمتصاص الخلوي, حيث يعتبر معامل التوزيع مؤشر جيد رابط بين بنية المركب وفعاليته البيولوجية وله الدور الريادي في علاقات الـ QSAR.

I-4-1 تطبيق معامل التوزيع في الإستخلاص سائل – سائل:

ليكن V و V' حجما الطور العضوي و المائي على التوالي و ليكن C_0 تركيز المادة في الطور المائي قبل الإستخلاص .

إنحفاظ عدد مولات المذاب يكتب كما يلي:

$$C_0V = CV + C'V'$$

حيث: $P = C'/C$ ، أين: $C = C'/P$

$$C_0V = C'V'/P$$

$$C_0V = \frac{C'}{P} V + C'V' = C' \left(\frac{V}{P} + V' \right)$$

ومنه تركيز المذاب في الطور العضوي بعد الإستخلاص:

$$C' = C_0V/(V/P) + V' \quad (3-I)$$

وعدد مولات المذاب المستخلصة هي [4]:

$$n' = C'V' = \frac{C_0V}{\frac{V}{V'}P + 1} = \frac{n_0}{\frac{V}{V'}P + 1}$$

(4-I)

5-I الناحية الترموديناميكية لمعامل التوزيع Log P:

1-5-I الأنتالبي الحرة للتحويل:

باعتبار أن المادة المذابة تتوزع بين طورين غير ممترجين.

عند التوازن يكون الكمون الكيميائي للمادة في الطور العضوي مساو إلى كمونها في الطور المائي.

$$\mu^{\circ'} + RT \ln C' = \mu^{\circ} + RT \ln C \quad (5-I)$$

حيث μ° و $\mu^{\circ'}$ يمثلان الكمونات الكيميائية القياسية للمذاب في الطورين (الحالة القياسية تكون للمحلول عند التركيز $C=1 \text{ mol/L}$).

و من العلاقة (5-I) نستنتج أن:

$$\mu^{\circ} - \mu^{\circ'} = RT \ln C - RT \ln C' = RT \ln C/C' = - RT \ln P \quad (6-I)$$

و تكون :

$$\Delta G^{\circ}_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} = - RT \ln P \approx - 2,3RT \log P \quad (7-I)$$

حيث $\Delta G^{\circ}_{\text{eau} \rightarrow \text{org}}$ تمثل الأنتالبي الحرة لتحويل المادة من الماء نحو المذيب العضوي.

لدينا أن:

$$R = 8,31 \text{ J.K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ و } T = 298 \text{ K (25}^{\circ}\text{C)}$$

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ}_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} &\approx -2,3 \times 8,31 \times 298 \times \text{Log } P \approx -5,7 \times 10^3 \text{ Log } P \text{ (J/ mol)} \\ &\approx -5,7 \text{ Log } P \text{ (KJ/ mol)} \end{aligned}$$

2-5-I الأنتالي الحرة لتحويل المستبدلات:

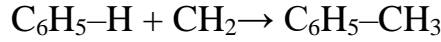
خص Hansch كراهية الماء للمستبدل X المحمول على حلقة بنزينية بمقياس π المعروف كما يلي:

$$\pi = \text{Log } P (\text{C}_6\text{H}_5\text{X}) - \text{Log } (\text{C}_6\text{H}_6) \quad (8-I)$$

مثال: حالة المجموعة CH₃

$$\pi(\text{CH}_3) = \text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3) - \text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_6)$$

إستبدال هيدروجين البنزن بمجموعة CH₃ مكافئة شكليا لإدراج المجموعة CH₂:



نستطيع إذن إستنتاج الأنتالبي الحرة لتحول المجموعة CH₂ من الماء إلى المذيب العضوي:

$$\Delta G^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} (\text{CH}_2) = \Delta G^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} (\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3) - \Delta G^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} (\text{C}_6\text{H}_6)$$

$$\approx -2,3RT [\text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3) - \text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_6)] = -2,3RT \pi(\text{CH}_3)$$

مثال: في النظام أكتانول/ ماء عند T=25°

$$\text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3) = 2,59 \quad ; \quad \text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_6) = 2,13$$

$$\pi(\text{CH}_3) = 2,69 - 2,13 = 0,56$$

$$\Delta G^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} (\text{CH}_2) \approx -5,7 \times 0,56 \approx -3,2 \text{KJ/mol}$$

هذا منطقيا لأجل أي مستبدل X.

3-5-I دراسة إشارة أنتالبي و أنتروبي التحول:

لدينا:

$$\Delta G^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} = \Delta H^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} - T \Delta S^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} \quad (9-I)$$

1-3-5-I دراسة إشارة أنتالبي التحول و تأثيرها على قيمة Log P:

في معظم التحولات من الماء إلى المذيب العضوي نلاحظ أن:

$$\Delta H^\circ_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} > 0 \quad (10-I)$$

هذه الظاهرة لا تفضل عبور المادة المذابة من الماء نحو المذيب العضوي و تفسر بوجود روابط Vander Waals وروابط هيدروجينية بين جزيئات المذاب و جزيئات المذيب حيث تلك الروابط تكون ضعيفة في الطور العضوي مقارنة بالطور المائي.

2-3-5-I دراسة إشارة أنتروبي التحول و تأثيرها على قيم Log P:

في معظم التحولات يكون:

$$\Delta S^{\circ}_{\text{eau} \rightarrow \text{org}} > 0 \quad (11-I)$$

هذه الظاهرة تفضل عبور المادة المذابة من الماء نحو المذيب العضوي و هي تعاكس الظاهرة السابقة و تفسر بأن جزيئات المذاب تملك درجات حرية إضافية بسبب ضعف الروابط بين المذاب و المذيب.

4-5-I معادلة Abraham:

تسمح معادلة Abraham بوصف و تقييم المقادير الترموديناميكية و بحساب Log P إنطلاقاً من مجموع الخصائص المميزة للمذيب و المذاب و من أهم هذه الخصائص:

الحجم المولاري للمادة المراد إستخلاصها V، الحامضية A، القاعدية B، الإنكسار البلوري E [11].

1-4-5-I حساب أنتروبي التحول ΔS_{e-s} :

من المعلوم أن ΔS_{e-s} يتناسب مع الحجم الجزئي V للمادة المراد إستخلاصها، حيث كلما كان حجم المادة المذابة أكبر يملك درجة الحرية أكبر و منه يزداد Log P وفق العلاقة التالية:

$$\text{Log P} = Vv + C_1 \quad (12-I)$$

2-4-5-I حساب أنتالبي التحول ΔH :

ΔH يفسر نقصان قوى الروابط بين المذاب و المذيب أثناء إنتقال المادة المذابة من الطور المائي إلى الطور العضوي، و تتمثل هذه الروابط في روابط Vander Waals و الروابط الهيدروجينية.

1-2-4-5-I روابط Vander Waals:

وهي تعتمد على الإستقطاب و قابلية إستقطاب المادة المذابة و المذيب، و بإعتبار أن العوامل الأخرى ثابتة يكون لدينا علاقة Log P كالتالي:

$$\text{Log P} = Ss + C_2 \quad (13-I)$$

I-5-4-2-2 الروابط الهيدروجينية:

نستطيع إعتبار الروابط الهيدروجينية كنوع من تفاعلات حمض – قاعدة، وبإهمال العوامل الأخرى المؤثرة، تكون علاقة Log P كما يلي:

$$\text{Log P} = Aa + Bb + C_1 \quad (14-I)$$

وتكون عبارة Log P بصفة عامة وبإدخال عوامل أخرى كالتالي [4]:

$$\text{Log P} = vV + sS + aA + bB + eE + c \quad (15-I)$$

I-6 طرق حساب معامل التوزيع Log P:

I-6-1 طريقة Rekker:

إعتمد Rekker في حساب معامل التوزيع Log P على تفكيك المركب إلى تجزئات وأسند إلى كل تجزئة منها مقدار كاره للماء f, يسمى ثابت كاره للماء fragmental constant hydrophobic بالإضافة إلى تقدير التصحيح الناتج عن جميع أنواع التأثير الداخلي بتكرار الثابت C_M حسب نوع التصحيح ويتم حساب معامل التوزيع بالعلاقة التالية:

$$\text{Log P} = \Sigma f + k.C_M \quad (16-I)$$

$$C_M = 0,219$$

I-6-2 طريقة X Log P:

تعتمد هذه الطريقة على تصنيف الذرات في نماذج ذرية حسب حالة التهجين و تأثير ذرات الجوار الأقرب, يتم حساب معامل التوزيع بجمع مساهمات النماذج والتصحيح للمركب المدروس [12].

$$\text{Log P} = \Sigma a_i A_i + \Sigma b_j B_j \quad (17-I)$$

I-6-3 طريقة جمع التجزئات الذرية (AFC):

تعتمد هذه الطريقة في حساب معامل التوزيع على تقسيم المركب إلى تجزئات ذرية حيث يطلق على كل ذرة ماعدا ذرة الهيدروجين اسم نواة (core) للتجزئة في بنية المركب يحدد قيمة التجزئة، طبيعتها و تأثير ذرات الجوار المرتبطة بها, وقد تم ضبط جدول يحوي 150 تجزئة ذرية, فالكربون الأروماتي, الأوكسجين الأروماتي والكبريت الأروماتي مثلا لهم قيمة ثابتة مهما كانت نوعية الإرتباط أما الأزوت له

قيم متعددة, كما أدخلت التصحيحات اللازمة الناتجة عن التأثير بين الذرات, يتم حساب معامل التوزيع بتطبيق العلاقة التالية [13]:

$$\text{Log P} = \sum f_i n_i + \sum c_j n_j + 0,229 \quad (17-I)$$

4-6-I طريقة Log P :A

تعتمد هذه الطريقة في حساب Log P على تصنيف الذرات في نماذج ذرية حسب حالة التهجين و تأثير ذرات الجوار الأقرب. ترتب ذرات الكربون, الهيدروجين, الأزوت والكبريت ... في 120 نموذج ذري ويتم حساب معامل التوزيع بجمع مساهمات النماذج الذرية المكونة للمركب المدروس بتطبيق العلاقة التالية [14]:

$$\text{Log P} = \sum a_i n_i \quad (18-I)$$

5-6-I طريقة Hansch

تعتمد هذه الطريقة في حساب معامل التوزيع لمشتقات البنزن على جمع المتغيرات π التي تميز كراهية الماء للمستبدل X المحمول على حلقة بنزينية, وتكتب العلاقة بالشكل التالي [5]:

$$\text{Log P} = \text{Log P} (\text{C}_6\text{H}_6) + \sum \pi \quad (19-I)$$

أدى التأثير بين الذرات إلى تباين بين القيمة التجريبية و المحسوبة مما يتطلب تصحيح هذه العلاقة و قد قام Leo بإدخال تصحيح يقدر فيه قيمة هذا التأثير.

الخلاصة

تطرقنا في هذا الفصل إلى دراسة مفصلة لمعامل التوزيع Log P و العوامل المؤثرة عليه، ودراسته من الناحية الترموديناميكية، كما تطرقنا إلى وصف أغلب الطرق الحسابية المختلفة المبدأ في حساب معامل التوزيع ويرجع تعدد الطرق الحسابية إلى البحث على طرق أكثر دقة من جهة و حسب طبيعة المركبات المدروسة من ناحية التعقيد و الصغر من جهة أخرى .

تحتوي المركبات الأروماتية متعددة الحلقات على أكثر من حلقة بنزين واحدة. ويتكون كل من باي فينيل $C_6H_5 - C_6H_5$ وثلاثي فينيل ميثان من حلقات منعزلة. وتعرف حلقات البنزين التي تشترك في ذرتي كربون متجاورتين (ortho) بأنها أنظمة حلقاتية مكثفة أو مندمجة. وبالرغم من أن قاعدة هوكل $(4n+2)$ تنطبق أساسا على الأنظمة أحادية الحلقة إلا أنها تنطبق كذلك بطريقة تقريبية على مركبات مندمجة الحلقات. وبما أن الحلقتين المندمجتين يجب أن تشتركا في زوج من إلكترونات، فإن الأروماتية و طاقة الإزدواج -اللامركزية- بالنسبة لكل حلقة تكون أقل من مثيلتها بالنسبة للبنزين نفسه. ويظهر النقص في أروماتية المركبات متعددة الحلقات العطرية في إختلاف أطوال روابط الكربون $C - C$ [15].

II-1 نظرة تاريخية على المركبات الأروماتية:

عرفت كلمة أروماتية كمصطلح كيميائي لأول مرة كاسم لجذر الفينيل (phenyl radical) في مقال أوجست ولهيلم هوفمان عام 1855. وإذا صحت هذه الرواية فإن هوفمان لم يقدم أي تبرير لإستعمال هذا المصطلح المستخدم في عالم الصناعة على هذه المجموعة من المركبات الكيميائية على أنها مركبات عطرية، على الأقل قسم منها وليس كلها، فإن معظم المواد العضوية العطرية المعروفة هي التربينات (terpenes) وهي مركبات عضوية بالمفهوم الكيميائي. غير أن التربينات و مركبات البنزين (benzenoid) تشترك في بعض الخواص الكيميائية و خاصة درجة غير الإشباع (اللإشباع) العالية التي تمتلكها العديد من المركبات الأليفاتية... هذا ما يعني أن هوفمان لم يكن يميز بين الأروماتية وبين عدم الإشباع.

أقترح تركيب هكساترايين حلقي للبنزين أول مرة من قبل أوجست كيكول عام 1865 و قبل هذا التركيب لسنوات عديدة بعدها من قبل معظم الكيميائيين طالما أنه يفسر معظم العلاقات الإيزومرية للكيمياء الأروماتية غير أن اللغز ظل قائما على أن هذه الجزيئة غير المشبعة تقاوم تفاعلات الإضافة.

وأول من قدم تفسيراً مقنعا لثبات البنزين هو السير روبرت روبسون عام 1925 حيث أدخل مصطلح السداسية الأروماتية (Aromatic Sextet) حيث يوجد مجموعة من ستة إلكترونات تقاوم التفتيت أو التشتت. غير أن الإشارات لهذا النظام الإلكتروني قد قدمت من قبل أرنست كروكر عام 1922 بل وحتى قبله أرمسترونغ عام 1890 الذي إقترب كثيرا من فكرة السداسية الأروماتية و تخيل البنزين على أنه حلقتين متداخلتين و ليس حلقة واحدة إن حصلت الإضافة فإنها تدمر الحلقة الدورانية.

لقد كان إكتشاف الإلكترون من قبل تومسون عام 1921 هو المفتاح الذي نفذ منه روبرت روبسون في مفهوم الأروماتية السداسية [2].

II-2 تعريف الأروماتية:

الأروماتية خاصية كيميائية تنشأ في حلقات تحتوي على روابط غير مشبعة مزدوجة متبادلة (conjugated) و أزواج إلكترونات غير مشتركة أو أورتبالات فارغة حيث تظهر هذه الحلقات ثباتا أكبر بكثير من الثبات المتوقع لأنظمة الدايينات المتبادلة لوحدها. و يمكن النظر إلى الأروماتية على أنها ناتج اللاتمركز (delocalization) والرنين.

لقد فسر هذا السلوك على أنه ناتج بسبب حرية الإلكترونات على تكوين دوائر حوالي ترتيبات دائرية (circular arrangements) للذرات و التي عادة ما تكون مترابطة أو متأخرة بروابط فردية أو زوجية مع بعضها البعض. و يمكن النظر إلى هذه الروابط على أنها هجين (Hybrid) من النوعين المنفردة و المزدوجة، و كل رابطة في الحلقة مشابهة و مطابقة تماما للروابط الأخرى بمعنى أنه لا يوجد أي فرق في الطول ولا في القوة بين هذه الروابط ولا يمكن تمييز واحدة مزدوجة عن أخرى منفردة.

تبدو هذه الصورة على أنها نموذج للحلقات الأروماتية وتحديدًا لفكرة أن البنزين يتكون من حلقة من ستة ذرات كربون مع روابط مزدوجة ومنفردة متبادلة المواقع (ثرايين سداسي حلقي) كما طورت قبل العالم كيكول (keKule). ويشتمل نموذج البنزين على صيغتين رنينيتين تستجيبان لفكرة تبادل المواقع بين الروابط المنفردة

أكثر

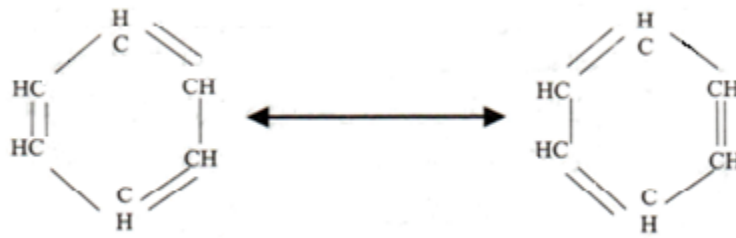
و البنزين

من غير

إستقرار مما هو متوقع

الشحنة

حساب لعدم تمركز



[2].

الشكل 3: التراكيب الرنينية الواهبة للبنزين

II-3 خواص المركبات الأروماتية (أريل Aryl):

كلمة Aryl مشتقة من كلمة Aromatic. يحتوي المركب الأروماتي على مجموعة من الذرات المرتبطة بواسطة روابط تساهمية و تمتلك خواص خاصة محددة:

- نظام π متبادل يتضمن ترتيبا لروابط منفردة تتبادل مع روابط مزدوجة.

- تركيب مستوي أو شبه مستوي و تكون جميع الذرات المساهمة في تشكيل النظام الأروماتي.

الحلقي في نفس المستوى.

- الذرات المكونة للنظام الأروماتي ممكن أن تتواجد في حلقة واحدة أو أكثر.

- يحتوي على عدد زوجي من الإلكترونات π ولكنها ليست من مضاعفات العدد 4 و هذا ما يعرف

بقاعدة هوكل (Huckel rule). العدد المسموح به من إلكترونات π $(4n+2)$ حيث

$$n = 0, 1, 2, 3, 4, \dots \text{الخ.}$$

- لها فعالية خاصة في التفاعلات العضوية مثل تفاعلات الإستبدال الإلكتروفيلي الأروماتي و الإستبدال

النيوكلوفيلي الأروماتي [2].

II-4 تصنيف المركبات الأروماتية:

المركبات الأروماتية الأكثر أهمية في الناحية التجارية هي البنزين، التولوين و ينتج منها قرابة 35 مليون طن سنويا في كل أنحاء العالم. يتم إستخلاص هذه المركبات من مزائج معقدة يتم الحصول عليها من تكرير النفط أو من تقطير قار الفحم (Coaltar) يتم إستخدام هذه المركبات كمواد أولية لإنتاج العديد من المواد الكيماوية الهامة وكذلك البوليمرات و منها الستارين (styrene)، الفينول (phenol)، الأنيلين (Aniline)، البولي أستير (polyester) والنايلون (nylon) [2].

II-4-1 المركبات الأروماتية غير المتجانسة:

وهي المركبات الأروماتية التي تمتاز بوجود ذرة واحدة أو أكثر مشتركة في تشكيل الحلقة الأروماتية ليست ذرة أو ذرات كربون. إن وجود هذه الذرة يمكن أن يقلل من أروماتية المركبات و بالتالي، كما هو الحال في الفيوران و تزيد من الفعالية. أمثلة أخرى كالبردين، أميدازول، بايرازول، أوكسازول، ثايوفين، و نظيراتها البنزيلينية مثل بنزأמידازول.

II-4-2 المركبات الأروماتية المعوضة:

تحتوي العديد من المركبات الكيماوية على حلقات أروماتية بسيطة مثل ثلاثي نايثروثولوني (TNT) والأسبرين (حامض أستيل باليسيلك)، الباراسيتامول، DNA الذي يتكون من البيورين والبريميدين.

II-4-3 الأروماتية في الأنظمة الأخرى:

توجد الأروماتية في بعض الأيونات مثل سايكلوبروبينيل الموجب (نظام 2 إلكترون)، وسايكلوبنتادانيل السالب (نظام 6 إلكترونات)، أيون التريليوم (6 إلكترونات) و سايكلو أوكتانترابين ثنائي الشحنة السالبة (dianion) (10 إلكترونات). وقد ساهمت الخاصية الأروماتية في مركبات غير بنزينية (non-benzenoid) مثل مركب تروبون. وظهرت الخاصية الأروماتية في صنف مركبات تعرف باسم سايكلوفين (cyclophanes).

ووجدت حالة خاصة من الأروماتية في الـ homoaromaticity حيث يكون نظام التبادل قد تعرض إلى تشويه بسبب وجود ذرة كربون ذات تهجين sp^3 . وعند إستبدال ذرة كربون في البنزين بعنصر آخر كما في بوروبنزين، سيلا بنزين، جرمانا بنزين، ستانا بنزين وفوسفورين أو أملاح البريليوم فإن المركب يظل محافظا على أروماتيته. كذلك فإن الأروماتية ليست حكرا على مركبات الكربون والأوكسجين والنايتروجين.

يعتقد أن الأروماتية الفلزية (Metal aromaticity) تتواجد في معادن معينة مطلية بالألمنيوم (clusters of alminium). كما أن هناك مركبات ذات تركيب مجسم خاص تظهر أروماتيته تعرف بأروماتية موبيس (Möbius aromaticity).

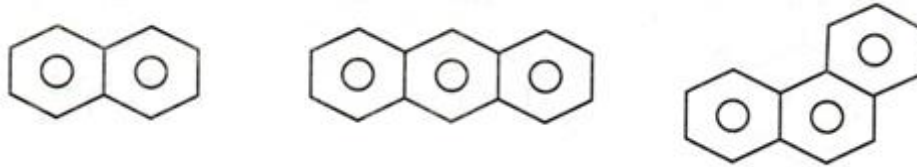
II-4-4 الحلقات الأروماتية البسيطة:

تعرف الحلقات الأروماتية البسيطة أيضا باسم الأرينات البسيطة (Simple arenes) أو الأروماتية البسيطة (Simple aromatics) وهي مركبات عضوية أروماتية تتكون من حلقة مستوية فيها نظام متبادل (conjugated) يحتوي على إلكترونات (π) غير متمركزة (متحركة) تشكل غيمة إلكترونية فوق و تحت مستوى الجزيئية. تتواجد العديد من الحلقات الأروماتية البسيطة كمجاميع معوضة في تراكيب لجزيئات معقدة، و يعتبر البنزين و الأندول من النماذج المعروفة لهذه الحلقات.

يمكن للحلقات الأروماتية أن تكون غير متجانسة (heterocyclic) في حالة إحتوائها على ذرة أخرى غير الكربون مثل الأوكسجين و النيتروجين و الكبريت، كما يمكن لها أن تكون عبارة عن حلقات أحادية كما في البنزين أو ثنائية الحلقة كالنفثالين أو متعددة الحلقات كالأنثراسين، والحلقات الأحادية ممكن أن تكون خماسية الأضلع مثل البايرول أو سداسية الأضلع مثل البردين. أما الحلقات المنصهرة فهي التي تشارك بذرتي كربون بين حلقاتها الأحادية البسيطة.

II-4-5 المركبات الأروماتية متعددة النوى:

وهي مجموعة المركبات التي تحتوي على إثنين أو أكثر من الحلقات الأروماتية البسيطة منصهرة مع بعضها البعض عن طريق المشاركة بذرتي كربون متجاورتين مثل النفثالين و الأنتراسين و الفينانثرين.



نفثالين

أنتراسين

فينانثرين

الشكل 4: صيغ بعض المركبات الأروماتية متعددة النوى

وسنخصص في دراستنا على خمسة عشرة مركب هيدروكربوني متعدد النوى كصنف من المركبات الأروماتية.

II-5 تعريف الهيدروكربونات متعددة الحلقات العطرية:

- هي مجموعة من المركبات الكيميائية المتعددة الحلقات يزيد عددها عن المئة وذات خطورة نسبية على البيئة و الكائنات.
- تتكون خلال الحرق غير الكامل للحمم، الزيت أو الغاز، النفايات أو المواد العضوية الأخرى.
- توجد عادة كخليط يحتوي على إثنين أو أكثر من هذه المركبات [3].

II-6 الخصائص الفيزيائية:

- كيمويات نقية لا تذوب بسهولة في المياه.
- عديمة اللون أو بيضاء أو في الحالة الصلبة باهتة اللون الأصفر إلى الأخضر.
- يمكن أن يكون لها رائحة خفيفة مقبولة، بعضها يمكن أن يذوب في الماء [3].

II-7 استخداماتها:

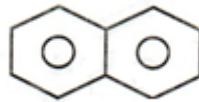
- الأدوية، الأصباغ، المبيدات و مواد حفظ الأخشاب.
- إفران حرق الخشب ومواقع الحرق والشواء في الأماكن المغلقة و المفتوحة [3].

8-II تأثيرات المركبات الهيدروكربونية متعددة الحلقات العطرية:

- ذات تأثير متوسط إلى حاد السمية (على المدى القصير) على الكائنات البحرية و الطيور.
- بعضها يؤدي إلى القضاء على المحاصيل الزراعية و نباتات الزينة.
- لها تأثير من متوسط إلى مزمن السمية (على المدى الطويل) على الكائنات البحرية.
- متوسطة الثبات في البيئة و تتراكم في الكائنات.
- تراكيزها في الأسماك أعلى بكثير منها في بيئاتها.
- إلتصاقها بالغبار أو الرماد يسبب تهيج الرئة.
- مسببة لأمراض السرطان في بعض الأحيان[3].

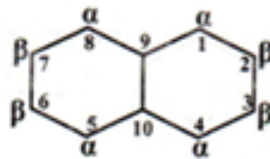
9-II دراسة مثال على المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية (النفثالين):

يسمى المركب الذي يتكون من حلقتين تشتركان بذرتي كربون بأنه مركب منصهر fused وأبسط هذه المركبات يعرف باسم النفثالين (naphtalene).



الشكل 5: الصيغة الكيميائية للنفثالين

يتم الحصول على هذه المركبات و خاصة النفثالين من فحم القار (coaltar) حيث تشكل هذه المركبات حوالي (5%) من تركيبه [2].



الشكل 6: ترقيم المواقع في النفثالين

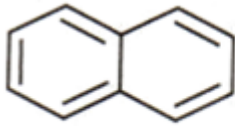
1-9-II تصنيف النفثالين:

يصنف النفثالين كمركب أروماتي لأن خواصه تناظر خواص البنزين. صيغته الجزيئية $C_{10}H_8$ والتي يمكننا أن نتوقع منها درجة عالية من اللاتشبع العالي، فإن النفثالين يقاوم تفاعلات الإضافة الإلكترونية التي تعتبر تفاعلات مميزة للمركبات غير المشبعة (ولو أن هذه المقاومة هي أقل من مقاومة البنزين). وبدلاً من تفاعلات

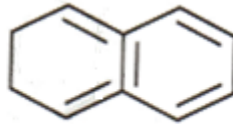
الإضافة الإلكترونية يدخل النفثالين في تفاعلات الإستبدال الإلكتروني التي يتم فيها إستبدال ذرة H بصيغة أيون موجب (بروتون) وتبقى الحلقة محافظة على نفسها.

النفثالين، مثل البنزين، مستقر جدا، حرارة إحتراقه 61 كيلو سعرة. وله التركيب المطلوب و الضروري للمركب الأروماتي، حلقات سداسية الأضلع مع وجود سحابة إلكترونية من ستة إلكترونات π (وهو ما يعرف بالسداسي الأروماتي sextet) ذرات الكربون العشرة تقع عند زوايا الحلقتين السداسيتين المنصهرتين وكل منها مرتبطة بثلاث ذرات كربون أخرى بواسطة روابط سيجمما (δ). وحيث أن هذه الروابط ناتجة عن التداخل بين أوربتالات sp^2 ذات الشكل المثلث المستوي فإن جميع ذرات الكربون والهيدروجين تكون واقعة في مستوى واحد. ويوجد فوق وتحت هذا المستوى غيمة من إلكترونات π تتكون من تداخل أوربتالات أو تكون بشكل الرقم 8.

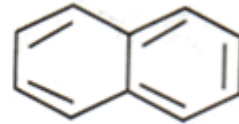
وإذا نظرنا إلى النفثالين من حيث روابط التكافؤ "Valence bonds" فإن النفثالين هو عبارة عن هجين رزوناتي "resonance hybride" من ثلاث تراكيب I, II, III أدناه:



I



II



III

الشكل 7: الصيغ الكيميائية الهجينة للنفثالين

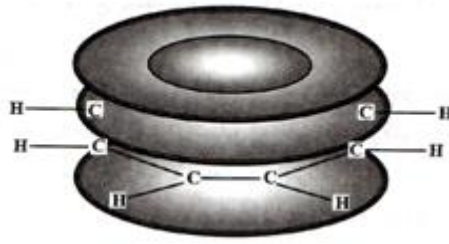
الطاقة الرنينية لهذه الصيغ والتي يتم الحصول عليها من حرارة الإحتراق heat of combustion هي 61 كيلو سعرة / مول [2].

II-9-2 تركيب النفثالين:

هناك تشابه كبير في خواص النفثالين و البنزين لذلك صنف النفثالين كمركب أروماتي. الصيغة الجزيئية للنفثالين هي $(C_{10}H_8)$ و يتضح منها الدرجة العالية من اللاإشباع (unsaturation) ومع ذلك فالمركب يقاوم تفاعلات الإضافة للروابط المزدوجة المميزة للأوليفينات و يدخل بدلا عنها تفاعلات الإستبدال الإلكتروني الأروماتي التي يستبدل فيها الهيدروجين بشكل H^+ و تحافظ الحلقة على أروماتيتها.

النفثالين مستقر جدا كالبنزين, فحرارة إحتراقه هي 61 كيلو سعرة وهي أدنى من القيمة المحسوبة نظريا على أساس إفتراضي وهو أن الحلقة أليفاتية وليس أروماتية.

للنفثالين تركيب أروماتي من الناحية النظرية ذلك لأنه يتألف من حلقة سداسية مستوية. وقد أظهرت دراسات الأوربتالات الذرية بأن التداخل سيوفر عينة من إلكترونات π المتبقية فإنها تشكل سحابة إلكترونية فوق و تحت المستوى أعلاه.



الشكل 8: تركيب النفثالين

إن هذه السحابة هي من مجموعتين سداسيتين متداخلتين تشتركان بزواج من إلكترونات π .

وقد بينت تحاليل الأشعة السينية (x-ray) بأن الروابط كربون - كربون في النفثالين ليست متماثلة على عكس ما هو عليه الحال في البنزين فالروابط $C_2 - C_1$ تكون أقصر (1,365 أنغستروم) من الرابطة $C_3 - C_2$ (1,404 أنغستروم).

هذا يعني أن $C_2 - C_1$ تحمل خواصا (خواص π أعلى) في حين $C_3 - C_2$ تحمل خواص منفردة (سيجما) أكثر [2].

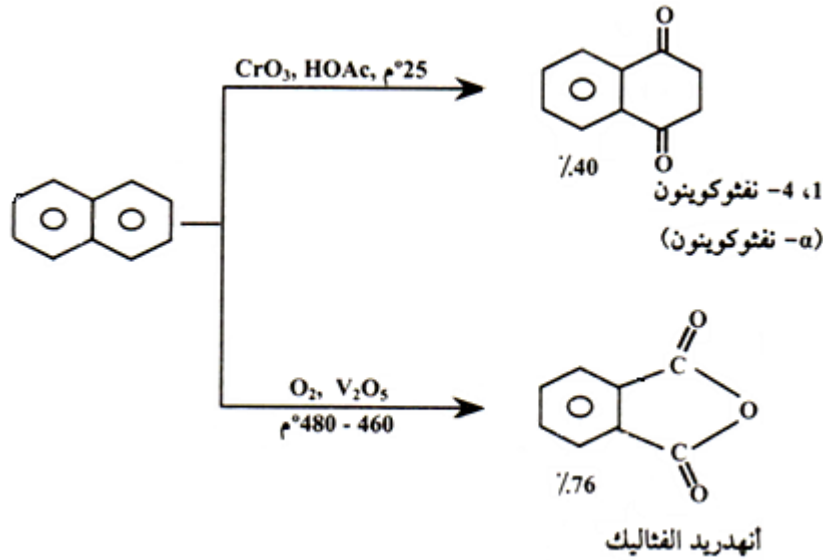
II-9-3 تفاعلات النفثالين:

الميزة الأروماتية للنفثالين شأنه شأن البنزين أنه يدخل في تفاعلات الإستبدال الإلكتروفيلي الأروماتي. إن الكاشف الإلكتروفيلي في وجود السحابة الإلكتروفيلية يربط نفسه بالحلقة مكونا وسيطا موجب هو الكربوكاتيون, وهذا الأخير يفقد بروتون H^+ لتكتمل عملية الإستبدال مع بقاء الهيكل الأروماتي.

يتأكسد النفثالين و يختزل بسرعة أكبر من البنزين وتستمر العملية حتى يتحول النفثالين إلى بنزين وعندها تتوقف الأكسدة في الظروف الموصوفة و يتوجب تقسية الظروف لتصل إلى ما هو مطلوب لأكسدة أو إختزال البنزين نفسه.

يُثبت النفثالين بالرنين إلى مدى 61 كيلو سعرة / مول مقارنة مع 36 كيلو سعرة / مول للبنزين. معنى هذا أن تدمير أروماتية إحدى الحلقتين يتطلب 25 كيلو سعرة / مول ويتطلب التغلب على المرحلة الثانية (الحلقة الثانية) 36 كيلو سعرة / مول [2].

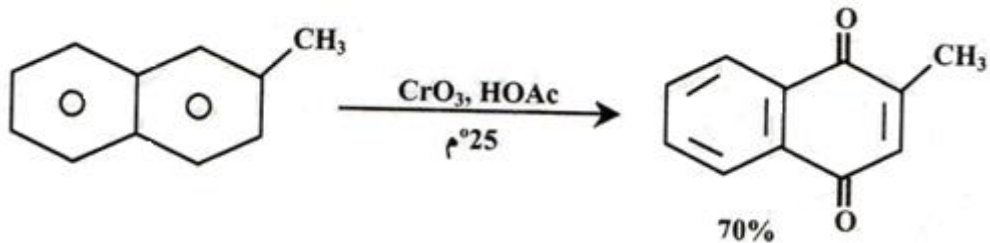
II-4-9 نموذج لتفاعلات النفثالين:



الشكل 9: تفاعل الأكسدة للنفثالين

إستخدام الأوكسجين مع خامس أوكسيد الفنادويوم كعوامل مؤكسدة تؤدي إلى تدمير أروماتية إحدى الحلقتين و تؤدي إلى تكوين أنهدريد الفثاليك. و تعتبر هذه الطريقة إحدى العمليات الصناعية للحصول على أنهدريد الفثاليك المطلوب بكثرة في الصناعة.

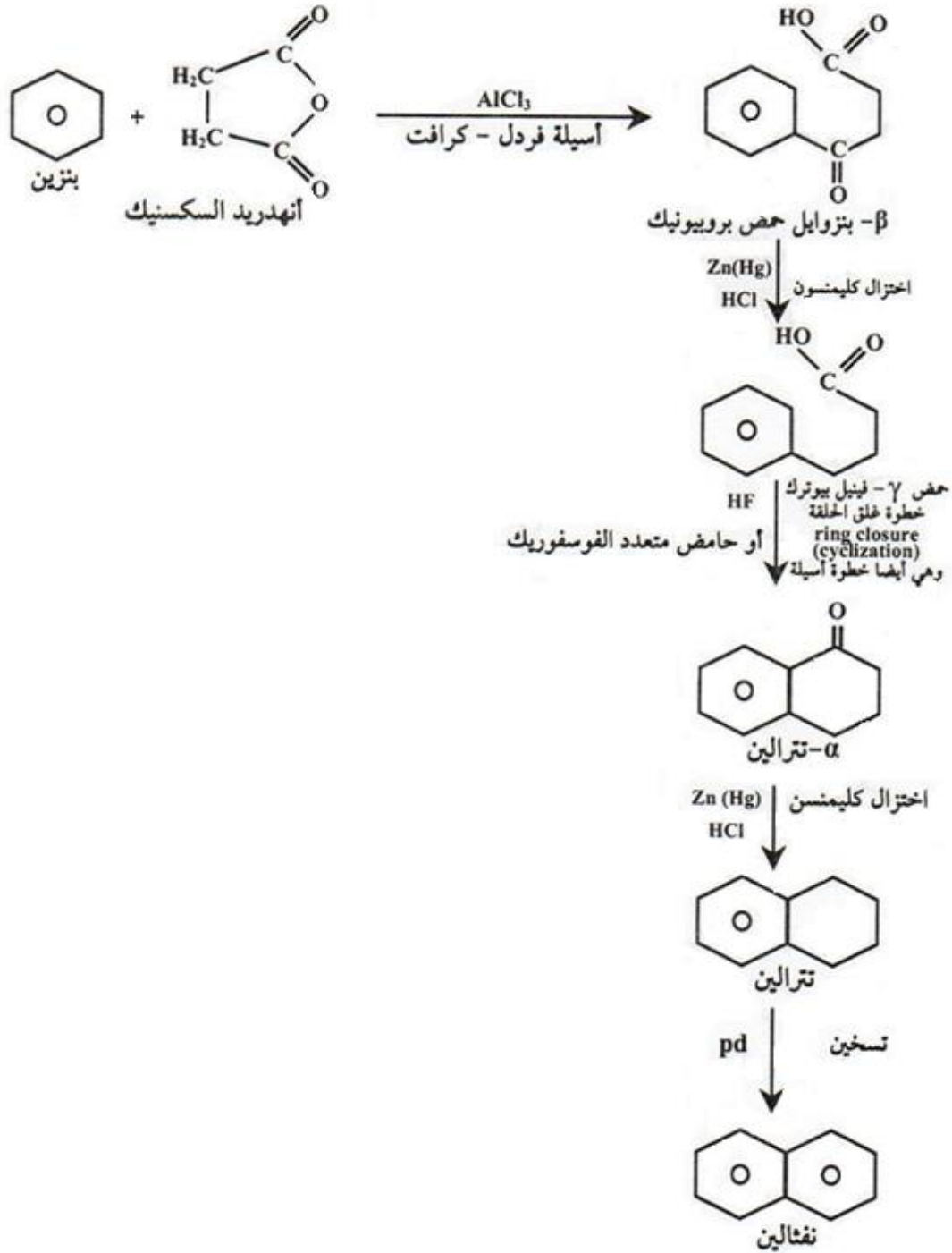
تحصل أكسدة بعض مشتقات النفثالين بطريقة مختلفة و تؤدي إلى إنتاج مركبات ثنائية الكيتون تعرف بالكوينونات (quinones).



2-ميثيل - 1، 4 - نفثاكوينون

إن هذا الميل لتكوين هذه المركبات في عملية الأكسدة تقلص من فرص تحضير حوامض كربوكسي نفتالين على عكس السهولة المعروفة لأكسدة التولوين لتحضير حمض البنزويك [2].

II-9-5 الخطوات الأساسية في إصطناع النفثالين:



الشكل 10: إصطناع هاورث للنفثالين

الخلاصة

تطرقنا في هذا الفصل إلى دراسة مفصلة حول المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية حيث أخذنا أولاً نظرة تاريخية حول المركبات الأروماتية, كما عرفنا هذه الأخيرة أيضاً ذكرنا خواصها و أهم تصنيفاتها، والمركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية كصنف من هذه الأصناف التي تم التعريف بها و بأهم خصائصها الفيزيائية، إستخداماتها وتأثيراتها و كمثال على هذه الأخيرة درسنا النفثالين من حيث تصنيفه، تركيبه، نموذج لتفاعلاته و الخطوات الأساسية في إصطناعه.

العلاقة الكمية بنية/ نشاط أو الـ QSAR تدعى أحيانا بالعلاقة الكمية بنية/ خصائص وتستعمل للبنية الكمية المرتبطة مع الخاصية المدروسة كنشاط بيولوجي أو تفاعل كيميائي، هذا النشاط البيولوجي يمكن أن يفسر الطريقة الكمية، مثل تركيز المادة للحصول على أي إستجابة بيولوجية.

بالإضافة إلى أن الخصائص أو البنيات الفيزيوكيميائية يعبر عنها برموز، نستطيع إقتراح علاقة رياضية أو علاقة كمية بنية/ نشاط بين الإثنين، هذه العلاقة المتحصل عليها يمكن أن تستعمل كمتوسط تنبؤ للإستجابة البيولوجية بالنسبة للبنيات المتنبئة.

الـ QSAR الأكثر شيوعا من الشكل:

$$\text{activité} = f(\text{propriétés physico - chimique et/ ou sturcturales})$$

هذه المسلمة تعتمد على الفرضيات المستعملة للأغراض الكيميائية، هذا المبدأ يسمى بالعلاقة بنية / نشاط

(RSA أو SAR) [16].

III-1 نظرة تاريخية للعلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR:

يرجع تاريخ استخدام العلاقات الكمية بين البنية والنشاط إلى الأعمال التي أنجزها كل من أوفرتون (Overton) في زويرخ (1986، Lipnich) وماير (Meyer) في ماربورغ (1989، Lipnich)، أوضح هذان الباحثان أن قدرة المواد على إحداث تخدير في صغار الضفادع و صغار الأسماك ترتبط إرتباطا مباشرا بمعامل توزيعها المقيس بين زيت الزيتون و الماء، وطرح أوفرتون في دراسته في 1901 (Studien Jiber die Narkose) فرضية بأن هذا الإرتباط يظهر السمية التي تحدث في تركيز أو حجم جزيئي (مولي) قياسي، في نطاق موقع جزيئي معين في داخل الكائن العضوي.

في عام 1991 Lipnich خلص إلى أن هذا يناظر التركيز أو الحجم نفسه في مختلف الكائنات، بغض النظر عما إذا كان الإمتصاص من الماء أو عن طريق إستنشاق غازي، و يعرف هذا الإرتباط في علم التخدير باسم نظرية ماير – أوفرتون.

إقتراح كورفن هانش (Corwin Hansh) ومعاونوه في كلية بومونا إستخدام نظام أوكتانول/ ماء كنظام قياسي للتوزيع، ووجد أن معاملات التوزيع هذه هي قيم جمعية تركيبية يمكن تقديرها مباشرة على أساس التركيب الكيميائي، و ذكر هؤلاء الباحثون كذلك أنه يمكن تصميم نماذج العلاقات الكمية بين البنية والنشاط على

أساس تحليل إحصائي للإندجار (régression) في النتائج، و أعلن الباحثون عن طريق تطبيق هذا النهج في عام 1972م، ما مجموعه 137 نموذج للعلاقات الكمية للبنية و النشاط في شكل:

$$\text{Log}(1/c) = A \text{ Log } K_{ow} + B \quad (1-III)$$

C: التركيز الجزيئي للمادة الكيميائية الذي يسبب إستجابة بيولوجية قياسية لتأثير المركبات العضوية غير الإلكتروليتية وغير المتفاعلة في حيوانات كاملة، وكانت الإندجارات ومقاطع محاور الإحداثيات متطابقة تقريبا في خمس من هذه المعادلات تتعلق بسمية خمسة كحولات بسيطة أحادية الهيدروكسيل لخمسة أنواع من الأسماك، و كانت في الواقع مطابقة تقريبا لما توصل إليه كونمان (Konemann) في عام 1981، الذي يبدو أنه لم يكن على علم بأعمال هانش السابقة، و أثبت كونمان و آخرون أن كل هذه المواد البسيطة غير الإلكتروليتية و غير المتفاعلة تعمل من خلال آلية تخدير في إختبار السمية الحادة في الأسماك، مما يؤدي إلى سمية دنيا أو سمية خط الأساس [17].

III-2 تعريف العلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR:

هي عبارة عن العلاقة بين البنية الكيميائية أو البنية ثلاثية الأبعاد مع فعاليته البيولوجية أي التأثير الذي يبديه الدواء على الجسم، إن دراسة وتحليل لعلاقة البنية بالتأثير لمركب ما تمكننا من تحديد المجموعات الكيميائية المسؤولة عن التأثير البيولوجي الذي يبديه الدواء نتيجة لإرتباط جزيئات الدواء مع مستقبلات لها في جسم العضوية وهذا الأمر يسمح بتعديل التأثير أو الفعالية الصيدلانية للمركبات التي تملك فعالية حيوية وخصوصا الأدوية وذلك من خلال تغيير بنيتها الكيميائية، الكيمياء الطبية تستخدم تقنيات التصنيع الكيميائي لإدخال مجموعات كيميائية جديدة إلى المركبات الطبية الحيوية وإختيار هذه المركبات المعدلة من أجل معرفة تأثيراتها البيولوجية، ولقد تم تطوير هذه الطريقة للإيجاد وبناء علاقات رياضية بين البنية الكيميائية والتأثير البيولوجي للمركبات وتعرف بعلاقة الكمية بنية/ تأثير (QSAR) [16].

III-3 أهمية العلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR:

إن إختيار قيمة مناسبة للعلاقة الكمية بنية/ نشاط يعني أن النموذج يعطي تنبؤا موثوقا به لسمية مادة كيميائية لم تختبر أو لنشاطها الحيوي، و بصفة عامة تتناقص الثقة مع تزايد تعقيد التركيب الكيميائي، ما لم تكن قيمة العلاقة الكمية بنية/ نشاط مشتقة لمجموعة من المواد الكيميائية تشبه المادة المرشحة في التركيب وعادة نستخدم نماذج العلاقة الكمية بنية/ نشاط مشتقة لرتب ضيقة محدودة من المواد الكيميائية في تطوير المستحضرات الصيدلانية متى تم تعيين مركب رائد جديد، ومتى كانت هناك حاجة إلى إدخال تعديلات تركيبية طفيفة لزيادة

نشاطه (و تقليل سميته)، والهدف هو القيام بتقديرات عن طريق الإستكمال الداخلي أكثر منه عن طريق الإستكمال الخارجي [17].

4-III إيجابيات العلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR:

1- هذه الطريقة مهمة في تطوير الأدوية لأنها توفر المعلومات الكمية المتعلقة بخصائص المركب

على نشاطه.

2- تمكن هذه الطريقة من توفير وسيلة فعالة من حيث التكلفة لتعديل جزيئات الأدوية.

3- تحديد العلاقة بين البنية و الفعالية الذي يتيح فهم تأثير البنية على الفعالية.

4- يساعد في التفاعلات بين المجموعات الوظيفية في الجزيئات الأكثر فعالية مع تلك المستهدفة [18].

5-III إستخدامات العلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR:

تستخدم هذه الطريقة كأفضل وسيلة لوضع أوليات الإختبار، وليس كبديل للإختبار ما لم تتوفر بيانات آلية معينة عن المركب غير المختبر نفسه، و الواقع أن عدم القدرة على وضع تنبؤ بتأثيرات تعرض وتسرب معروفين في البيئة يمكن أن يكون بحد ذاته كافيا للشروع في إجراء إختبارات أو إستحداث نموذج جديد لقيم العلاقة الكمية بنية/ نشاط (QSAR) لفئة ما من المنتجات الكيميائية التي تتطلب مثل هذه المعلومات [17].

6-III تطبيقات العلاقة الكمية بنية/ نشاط الـ QSAR في الكيمياء:

التطبيقات الأولى للـ QSAR كانت في عدة خصائص منها درجات الغليان، و تعرف جيدا في عائلة المركبات الكيميائية، خصوصا في الكيمياء العضوية إذ توجد رابطة قوية بين البنية و الخصائص الملاحظة وكمثال بسيط على ذلك العلاقة بين عدد الكربون في الألكانات و درجة غليانها، حيث يوجد إتجاه واضح في الزيادة في درجة الحرارة للغليان مع عدد ذرات الكربون، الذي يركب متوسط درجات الغليان للألكانات الثقيلة [19].

7-III الـ QSAR ثلاثي الأبعاد:

ترجع عبارة الـ QSAR ثلاثية الأبعاد (3D – QSAR) إلى تطبيق حسابات حقول القوة الضرورية للبنيات ثلاثية الأبعاد، كما هو الحال في علم البلورات البروتونية أو القوى الجزيئية التي تستعمل des

de potentiels Lennard – Jones بدلا من الثوابت التجريبية، التي تعالج الحقل الكهروإحصائي بدلالة الطاقة المطبقة.

وقد أجمع الكيميائيين في مؤلفاتهم على تفضيل (PLS) les méthodes de moindres carrés partielles التي تسمح بتطبيق إستخلاص و إستقراء الخصائص [20].

III-8 تحليل المعطيات:

العدد النسبي مهم للخصائص الجزيئية في الحساب من أجل الترميز الذي يمكن أن يفشل في مطابقة التفسير البنوي، لذا توجد مشاكل في إختيار المتغير الذي يمكن أن تحل بطريقة 'méthodes d'apprentissages' تطبق كحالة étape de post – traitement ou de pré – traitement بين هذه الطرق

(les machines à vecteurs de support, les arbres de décision, ou les réseaux de neurones) المستعملة في إستنتاج un modèle d' apprentissage prédictif [21].

III-9 خطوات تحليل المعطيات:

III-9-1 نمذجة الهندسة الجزيئية:

بنيات الجزيئات نحصل عليها بمساعدة برمجيات النمذجة الجزيئية-7,5-Hyperchem والهندسات النهائية بمساعدة الطريقة النصف تجريبية AM1 لنفس البرمجيات، وكل الحسابات المرسومة تتوصل إليها في الشكلية RHF بدون تداخل الشكل [22].

III-9-2 حساب الخصائص الجزيئية:

نحصل على الخصائص الجزيئية بإستعمال بعض برمجيات الإعلام الآلي التالية:

- Hyperchem: يستعمل لحساب الخصائص الإلكترونية [22].

- Dragon: يستعمل لحساب من 1600 خاصية التي تحتوي على 20 صنف مختلف [23].

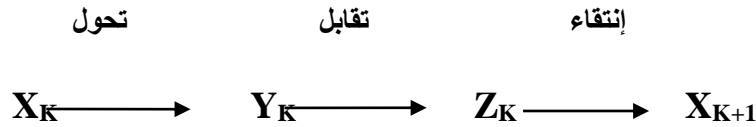
- برمجيات Ecalc: يزود الحد الفاصل البياني الذي يسمح للمستعمل بإدخال الجزيئات و بعدها حساب المؤشرات الكهروطبولوجية [24].

III-9-3 الخوارزميات الوراثية:

الخوارزميات الوراثية هي خوارزميات النمذجة تعتمد على تقنيات الإشتقاق و آليات التحول في الطبيعة وهي: تقابل (croisements)، تحول (mutations) و الإختيار (sélections) التي تنتمي إلى خوارزميات التحول. تستعمل الخوارزميات الوراثية لإختيار نمذج الخصائص المعبرة و يعتمد هذا الإختيار على مجموعة من المتغيرات التفسيرية.

فإذا كان N عدد خصائص الفئة المدروسة (HAP) ثابت، نسمي فئة الجيل حيث K عدد التكرار، الذي يعطي المصفوفة $X_h = (X_k^1, X_k^2, \dots, X_k^N)$ ل E^N و N عناصر النموذج.

المسار من عدد التكرار K إلى عدد التكرار K+1 يعبر عنه من X_k إلى X_{k+1} وفق الخطوات التالية [25]:



III-10 تحليل الإنحدار:

نستعمل الإنحدار الخطي المتعدد لمعالجة المعطيات من أجل حساب البواقي، و مراقبة النقاط الشاذة و المؤثرة، القيم المتنبأة و القيم الأصلية.

- قيم المعطيات المستعملة في نهاية هذا العمل مبينة في الجدول (1).
- من أجل الحصول على نموذج الـ QSAR صالح من الضروري مراعاة الشروط التالية:
 - طريقة المربعات الدنيا.
 - Méthode des moindres carrés (PLS).
 - الإنحدار المتعدد الخطوط.
 - Régression Multilinéaire (MR).
 - الإنحدار الخطي.
 - Régression Linéaire (LR).
 - سلامة تقاطع إختيار المتغيرات بفعل تدخل مختلف المركبات.

- Validation Croisée (Cross Validation) , Bootstrapping 2) Sélectionner les paramètres à faire intervenir pour les différents composés.

- المتغيرات المشتركة في الذرات.

-Paramètres associés aux atome.

- المتغيرات المشتركة في الموضع.

- Paramètres associés aux substituant.

- المتغيرات المشتركة في الأبعاد 1D و 3D.

- Paramètres associés à la topologie 1D, 3D.

• نستعمل طريقة المتغيرات المتحصل عليها في نفس الشروط و نفس هيئة الجزيئات، للحصول على نتائج التناسل للنشاط البيولوجي و لتأكيد صلاحية نموذج الـ QSAR تستخدم الطرق التالية [25]:

* طرق LR, PLS , MR :

تعتمد هذه الطرق على معرفة المعطيات المفسرة للنشاط التي تسمح بالتقليل من الإرتياب على النشاط المستهدف.

$$S = \sqrt{\frac{1}{n-k} \sum_{i=1}^n (P_{imes} - P_{moy})^2} \quad (2-III)$$

يعتمد هذا التنبأ أكثر تأكيد على متوسط حساب القيم الملاحظة لنفس السلسلة من المركبات و على الإرتياب المحقق على هذه التنبآت التي توافق الميل القيلسي، أو الإنحراف النوعي لهذه القيم.

- لا تسمح هذه المعادلة بالحصول على نموذج متماسك لا يتوافق مع موضوعية طريقة الـ QSAR.
- في حالة بسيطة لكي يتحقق الإنحدار الخطي يجب توفر ما يلي:

* الميل القياسي S.

* معامل الإرتباط r و تحديد r².

* الإختيار الإحصائي F.

* الخطأ الباقي di [25].

III-11 التحليل الجزيئي:

تقارب الإستخلاص الجزيئي هي الحالة الخاصة من تقارب الكشف على المعطيات البنيوية تطبيق التنبؤ بمصفوفة التشابه أو مخطط التجزأ آليا تحت - بنيات الجزيئات. زيادة يوجد تقاربات تستعمل في بحوث أقوى بكثير تحت - منحنى موحد أو أنوية المنحنى [26] [27].

III-12 المبدأ الأساسي للتجزأ:

يتوضح أن Log P لمركب ما يمكن تحديده بمجموع التجزأ، أو إحصائيا كما أن هذه الطريقة تعطينا نتائج غير دقيقة بإرتياب (±0,1) [28].

III-13 مقارنة بين نتائج الـ QSAR و النتائج التجريبية:

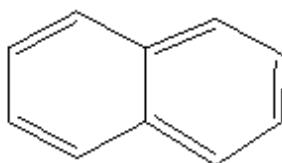
حصلنا على النتائج النظرية (القيم النظرية لمعامل التوزيع Log P) لمركبات HAP إنطلاقا من العلاقة النظرية QSAR التي تم تطبيقها من خلال برنامج hyper chem، وذلك بعد الحصول على البنى الهندسية لهذه المركبات الأكثر إستقرارا مستعملين حقل القوى والطرق الكوانتية المناسبة لإنخفاض الطاقة

وبعد ذلك قمنا بتطبيق العلاقة QSAR على البنية المستقرة طاويا ثم قمنا بحساب Log P بهذا البرنامج فتحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (1).

مثال:

لحساب القيمة النظرية لمعامل التوزيع للنفتالين إتبعنا الخطوات التالية:

1- نرسم النفتالين في برنامج hyper chem الموجود مسبقا في الجهاز



naphthalene

2- نذهب إلى Build نختار في هذه القائمة إضافة هيدروجين (Add hydrogene)

3- ولإعطاء الشكل الدقيق مع ضبط كل الزوايا نذهب إلى Build أيضا ونختار model Add H et

4- نذهب إلى (Setup) ونختار Molécular Mechanic (MM⁺)

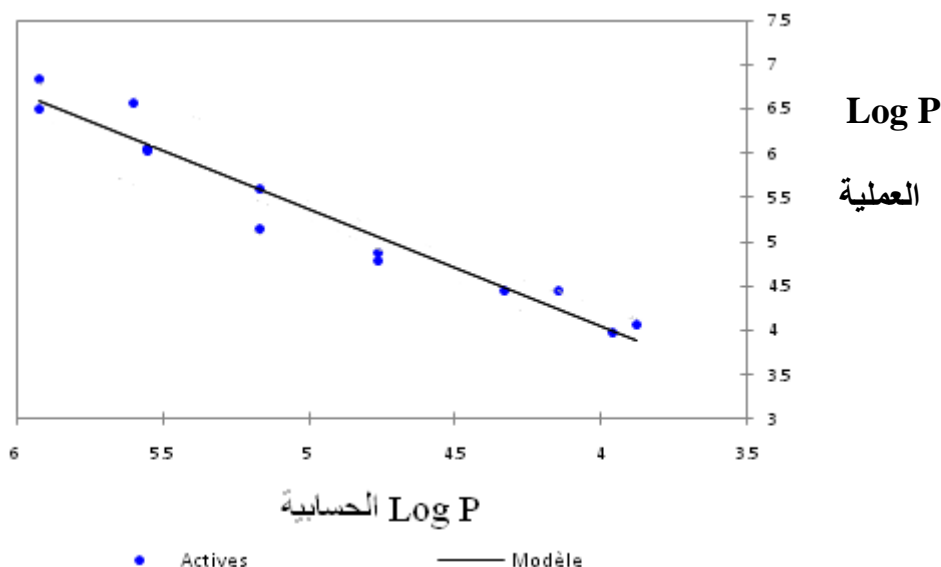
- 5- نضغط على (comput) و نذهب إلى Geometry optimisation للتقليل في الطاقة بالطريقة
- 6- للتقليل في الطاقة وللحصول على بنية أكثر إستقرار بالنسبة لكل مركب نذهب إلى (Setup) أيضا و نختار (PM3) Semi- emipirical
- 7- نختار QSAR نحصل على قيمة $\log P$ الحسابية التي كانت في النفثالين حيث وجدنا أنها تقارب القيمة التجريبية $\log P= 3.30$ وهذا ما فسر سابقا
- 8- نحفظ العمل و ذلك بالذهاب إلى FILL و إختيار Save as
- 9- نفتح ملف جديد و نضع كل مركب ثم حساب $\log P$ بالطريقة السابقة في ملف نقوم بنفس بهذه الخطوات أيضا بالنسبة للمركبات الأربعة عشرة الباقية.

المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية (HAP)	Log P experimental	Log P calcule
1-naphtalene(D)	3.30	3.386
2-acenaphtylene(D)	4.07	3.876
3-acenaphtalene(-)	3.98	3.958
4-phenanthrene(D)	4.45	4.148
5-anthracene	4.45	4.332
6-fluoranthene	4.80	4.760
7-ptrene(-)	4.88	4.760
8-benzo(a) anthracene	5.61	5.165
9:chrysene (2B)	5.16	5.165
10:benzo(b) fluoranthene(2B)	6.04	5.551
11:benzo(k) fluoranthene(2B)	6.06	5.551
12:benzo(a) pyrene(2B)	6.06	5.551
13:dibenzo[a,h]anthracene(2B)	6.84	5.920
14:benzo(ghi) perylene(-)	6.50	5.920
15:indeno[1,2,3,c,d]pyrene(2B)	6.58	5.600

الجدول (1): مقارنة النتائج العملية و النتائج الحسابية لمعامل التوزيع Log P للمركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية (HAP).

$$S = 0,21$$

$$R^2 = 96,3 \%$$



الشكل 11: منحنى الانحدار لمقارنة القيم التجريبية والقيم النظرية لمعامل التوزيع Log P.

نلاحظ من خلال المنحنى (1) الذي يدل على Log P.

$$\text{Log P exp} = f \text{ Log P theorie}$$

رسم القيم التجريبية لـ Log P بدلالة القيم النظرية، النتائج المتحصل عليها مثل $R^2 = 96,3 \%$ و $S = 0,21$ أي أن القيم النظرية والتجريبية تكاد أن تتطابق في نفس المستقيم كما هو مبين في المنحنى يعني أن إرتفاع قيمة معامل الانحدار R^2 وإنخفاض الخطأ القياسي S يدل على تقارب النتائج النظرية والتجريبية وهذا ما يدل أيضا على قوة وصلاحيّة النموذج النظري المعتمد في طريقة الـ QSAR لبرنامج hyper chem ومن هذا نستنتج أنه بإمكاننا الإعتماد على هذه الطريقة كطريقة نظرية للتنبأ لقيم Log P لهذه المركبات (HAP) في المستقبل عند حصولنا على مركبات جديدة لم يسبق لنا أن تحصلنا على قيم تجريبية لها، إذن في هذه الحالة يمكننا التنبؤ لهذه المركبات و دراستها دراسة نظرية قبل الدراسة التجريبية وهذا ما يوفر لدينا الوقت.

الخلاصة

درسنا في هذا الفصل طريقة العلاقة الكمية بنية/ نشاط (QSAR) وهي طريقة نظرية تستخدم في حساب معامل التوزيع على غرار الطرق التجريبية والنصف تجريبية، إذ تطبق هذه الطريقة في البرمجية

Hyperchem طبقنا طريقة الـ QSAR على خمسة عشرة مركب هيدروكربوني متعدد العطرية، وتمت مقارنة النتائج المتحصل عليها مع النتائج التجريبية المدروسة سابقا، حيث وجدنا أن القيم النظرية المحسوبة بهذه الطريقة تقريبا تتطابق مع القيم التجريبية. وهو ما يفسر مدى صلاحية الـ QSAR وكثرة إستعمالها في الفترة الأخيرة.

قمنا في هذا العمل بدراسة العلاقة الكمية بنية/ نشاط (QSAR) النظرية وتطبيقاتها في حساب معامل التوزيع Log P لخمس عشرة مركب هيدروكربوني متعدد العطرية (HAP) كذباب في نظام أوكتانول/ماء كاذب، ثم مقارنة النتائج النظرية المتحصل عليها بالنتائج المقاسة تجريبيا.

1- أعطى حساب معامل التوزيع للمركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية الخمسة عشرة بطريقة

الـ QSAR النظرية نتائج متقاربة جدا مع القيم التجريبية.

2- إنخفاض الخطأ القياسي وإرتفاع قيمة معامل الإنحدار يفسر قوة طريقة الـ QSAR في حساب

معامل التوزيع.

من خلال هذه النتائج يمكننا الإعتماد على العلاقة الكمية بنية/ نشاط لتقدير قيم معامل التوزيع بدلا من قياسها تجريبيا نظرا للدقة المتحصل عليها نظريا من ناحية وما تتطلبه من الناحية التجريبية من وسائل ودقة في القياس. كما أن تطبيق العلاقة الكمية بنية/ نشاط في حساب معامل التوزيع يمكن العلماء من التنبؤ بنتائج دقيقة وقريبة جدا من النتائج التجريبية مما يوفر الوقت وتقليل الأخطاء المحتمل حصولها في المخبر.

- [1] M.J.Kamlet, Doherty, P.W. carr, D. Machay, M.H.Abraham, R.W. Taft, 1988, Environ. Sci. Technol. p 22, (503-509).
- [2] كتاب الكيمياء العضوية الأروماتية. الأستاذ الدكتور داخ عبد الحساوي، الأستاذ الدكتور عادل شاكر الطائي، الطبعة الأولى ص16، (23-18)، (54-52)، (197-196)، 212. 2009-1430
- [3] <http://dhfs.wisconsin.gov/eh/chemFS/fs/PAH.Htm>.
- [4] Pr. T Lanez Touhami, extraction, université de Kasdi merbeh ouargla.
- [5] Pr. Lanez Touhami, cours de technique de purification en synthèse organique, université Kasdi merbeh ouargla.
- [6] J. Debord 2004, lipophile coefficient de partage, p 5, (17-24)
- [7] http://www.Techniques-ingenieur.fr/extraction_liquide-liquide.Pdf.
- [8] Leo. A, Hanch. C, Elkins. D, Partition coefficients and their uses, chemical reviews, Departement of chemistry, Pomona college, claremont, clifornia, 1971.
- [9] capry. A, Importance de la lipophile en modélisation moléculaire, LPTC, UFR de chimie, université de Bordeau I, France 1999.
- [10] <http://www.Unige.ch/cabe/chimie-anal/extraction-liquide>.
- [11] RAIMUND MANNHOLOD – and ROELOF F. REKKER Perspectives in Drug Discovery and Design, p (1-18) 2000.
- [12] Renxiao wang, ying Fu, and Luhua lai J. chem. Inf comput. Sci. 1997, p 37, (615- 621).

[13] WILLIAM M. MEYLAN- and PHILIP H. HOWARD Perspectives in Drug Discovery and Design, 19, (67-84), 2000.

[14] Arup k. Ghose, Vellarkad N. viswanadham, and John J. Wendoloski J. phys.chem, 102, 1998.

[15] ملخصات شوم نظريات و مسائل في الكيمياء العضوية، الطبعة العربية الخامسة. تأليف: هربرت مايسليش – هوارد نيخامكين – جاكوب جارفكين. الدار الدولية للإستثمارات الثقافية مصر ص 463. 2001.

[16] G. A. Patani, E. J. La Voie, Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. Chem. Rev. 96, DOI: 10.1021/cr950066q [archive], 1996.

[17] Boethling, RS, Howard, PH, Meylan, W.M. Stiteler, W.M, Beauman, J.A, and Tirado, N. Group contribution method for predicting probability and rate of aerobic biodegradation Envir. Sci. technol, 28, (459-465), 1994 .

[18] <http://crdd.ossdd.net/indipedia/index.php/quantitative-structure-act>.

[19] Danial Bonchev, D. H. Rouvray: Chemical Graph Theory: Introduction and Fundamentals. Gordon and Breach Science Publishers, ISBN 0-85626-454-7, 1990.

[20] A. Leach, Molecular Modelling: principles and Applications, Prentice Hall, ISBN 0-582-38210-6, 2001.

[21] Schölkopf, B, K, Tsuda and J. P. Vert: Kernel Methods in Computational Biology, MIT Press, Cambridge, MA, 2004.

[22] Hyperchem™ Release 7,5 for Windows, Molecular Modeling system, 2000.

[23] R. Todeschini, V. Consonni, M. pavan, DRAGAN, Software for the calculation of Molecular Descriptors. Release 5,3 for Windows, Milano, 2005.

[24] E-clac computes all the E-stat values and displays them in a convent form of the screen. The computational parts ofthis program have been taken from: -Molconn-ZTM software. Lowell H, Hall Associates Consulting, 2 Devis street, Quincy, MA 02170 for DOS version only. Sci. QSAR TM2D. Sci. Vision, Inc, 200 Wheeler Rd, Burlington, MA, 01803 for PC versions.

[25] MINITAB, Release 14,1. Statistical Software, 2003.

[26] Gusfield, D, Algoritms on String, Trees, and Sequences: Computer Science and Computational Biology, Cambridge University Press ISBN 0-521-58519-8, 1997.

[27] C. Helma (ed.), Predictive Toxicology, CRC, ISBN 0-8247-2397-X , 2005.

[28] S. A. Wildman, G. M. Crippen, Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions, J. Chem. Inf. Comput. Sci 39, (868-873). 1999.

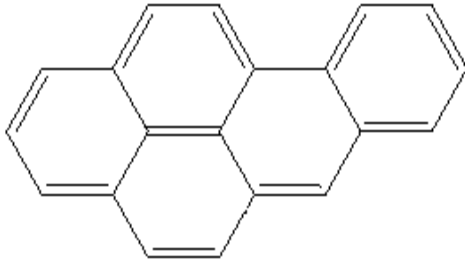
[29] مذكرة تخرج لنيل شهادة ليسانس أكاديمي من إعداد الطالبة عائشة كراسع تحت عنوان
حساب معامل التوزيع log P لبعض المشتقات البنزينية بطريقة Rekker، 2010/2009

رموز و مصطلحات :

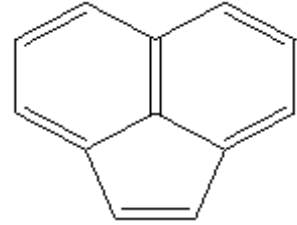
الرمز	المصطلح
A	خاصية الحامضية بواسطة الرابطة الهيدروجينية للمادة
A_i	عدد مماثلات نموذج الذرة i
a_i	مساهمة نموذج الذرة i
a_i	مساهمة الذرة i
AM1	النمذجة النصف تجريبية
B	خاصية القاعدية بواسطة الرابطة الهيدروجينية للمادة
b_j	مساهمة التصحيح من النوع j
B_j	عدد مماثلات التصحيح من النوع j
C'	تركيز المادة في الطور العضوي
C	تركيز المادة في الطور المائي
C₀	تركيز المادة في الطور المائي قبل الإستخلاص
c_i	قيمة التصحيح من النوع i
E	الإنكسار البلوري
f_i	مساهمة التجزئة الذرية i
F₀	عدد صحيح
HAP	المركبات الهيدروكربونية متعددة العطرية
i	عدد الإستخلاصات المتتالية المطبقة على المادة
K	عدد صحيح متغير حسب التصحيح
K	عدد تحديد درجة الحرية
K_{ow}	معامل توزيع بين الأوكتانول والماء
Log P	معامل التوزيع
n'	عدد المولات في الطور العضوي
n₀	عدد المولات في الطور المائي
n_i	عدد مماثلات نموذج الذرة i
n_j	عدد مماثلات التصحيح من النوع j
N	عدد مركبات السلسلة

معامل التوزيع	P
متوسط الخصائص المقاسة	P_{moy}
قيمة النشاط المقاس	P_{imes}
طريقة (les méthodes) de moindres carrés partielles	PLS
العلاقة الكمية بنية/ نشاط	QSAR
العلاقة الكمية بنية/ نشاط	(3D – QSAR)
ثابت الغازات المثالية	R
العلاقة بنية/ نشاط	RSA أو SAR
خاصية الإستقطاب للمادة	S
خاصية الإستقطاب للمذيب العضوي بالنسبة للماء	S
درجة الحرارة المطلقة	T
حجم الطور المائي	V_e
حجم الطور العضوي	V'
حجم الطور المائي	V
الحجم المولاري للمادة المراد إستخلاصها	V
معامل يتعلق بالمذيبين المعترضين في الفصل	v
كمية المادة عند البدء	X₀
الكمية المستخلصة من المادة	X
الكمونات الكيميائية القياسية للمذاب في الطورين	μ°, μ°'
أنتالبي التحول	ΔH°_{eau→org}
الأنتالبي الحرة لتحول مادة من الماء نحو المذيب العضوي	ΔG°_{eau→org}
أنتروبي التحول	ΔS°_{eau→org}

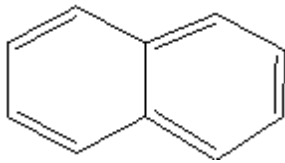
بعض المركبات الهيدروكربونية المدروسة



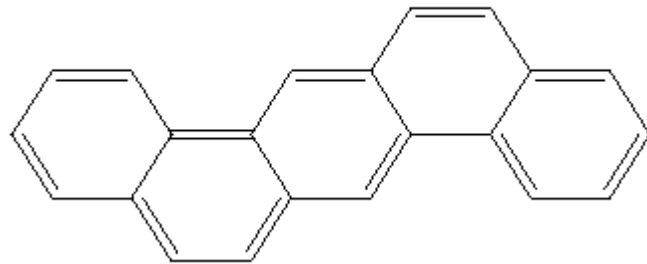
Benzo (a) Pyrene



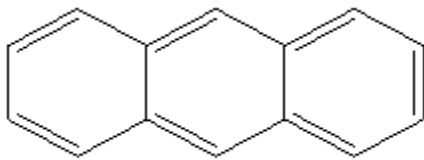
acenaphthalene



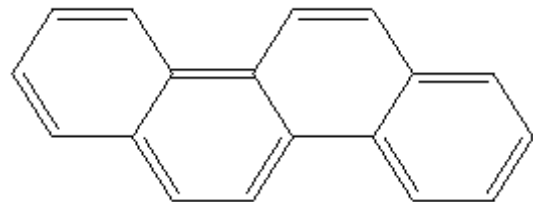
Naphtalene



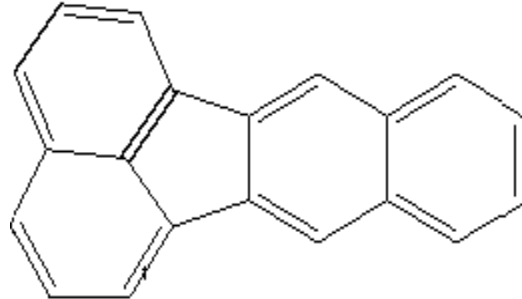
Dibenzo [a,h] anthracene



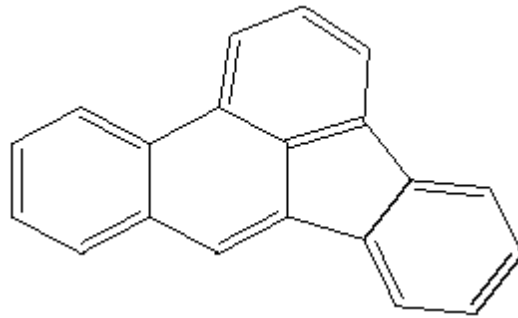
anthracene



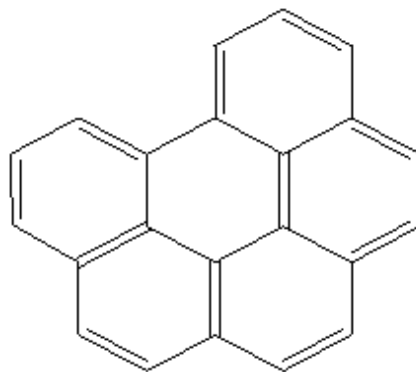
chrysene



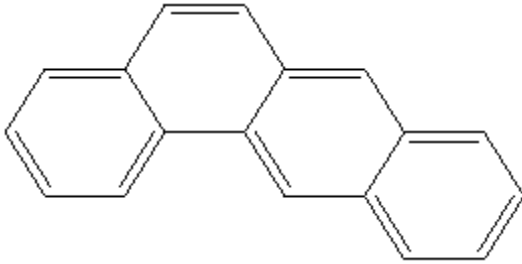
Benzo (k) flouranthene



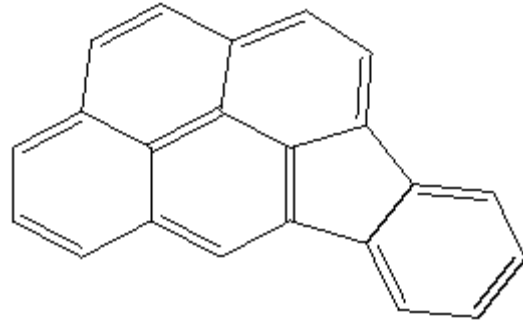
benzo (b) fluoranthene



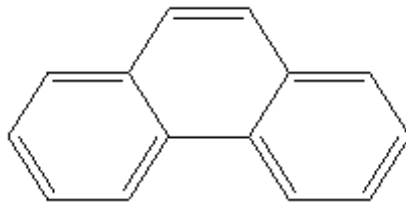
Benzo (ghi) perylene



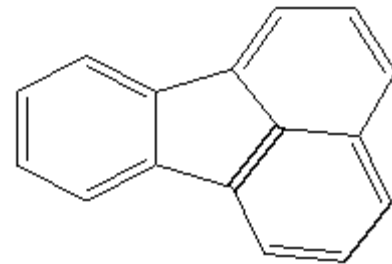
Benzo (a) anthracene



indeno [1,2,3,c,d] pyrene



Phenanthrene



fluoranthene

