



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي

كلية العلوم الدقيقة

مذكرة تخرج لنيل شهادة الماستر

قسم: الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

من إعداد الطالبات:

- حفري أميرة

- عيشوش أمانة

- بوعمره عايدة



دراسة بطريقة QSPR للطاقة والسعة الحرارية بالإضافة الى الانتروبي على الألدهيدات
الأروماتية باستخدام الواصفات الجزيئية وتقنية MLR

نوقشت يوم: 2022/06/14

أعضاء لجنة المناقشة :

اسم ولقب الأستاذ	رتبة الأستاذ	جامعة الأستاذ
كراسع عائشة	استاذ محاضر قسم "أ"	جامعة الوادي
بوشقرة سماح	استاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي
سويحي بلقاسم	استاذ محاضر قسم "ب"	جامعة الوادي

السنة الجامعية: 2022/2021



الاهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

اهدي ثمرة جهدي هذا

إلى التي علمتني العطاء دون انتظار.. إلى من بسمتها غايتي.. وتحت اقدمها جنتي

"أمي الحبيبة"

اطال الله في عمرها

إلى من سعى وشقي لأنعم بالراحة والهناء القلب الكبير

"أبي الغالي"

أطال الله في عمره.

إلى سندي و قوتي وملاذي بعد الله إلى من آثروني على أنفسهم إخوتي: جلال، عماد، هشام، إسماعيل،

طارق، وسيم

إلى توأم روحي ورفيقة عمري اختي الغالية : ضاوية حفري وزوجها بومنجل بلقاسم

والى نصفي الثاني الغالي رفيق بن صالح

والى عائلتي الثانية امي فتيحة وابي كمال

الى الأستاذ المشرف سويحي بلقاسم

وإلى من جمعني الله واياهم في حبه صديقاتي العزيزات :

مروة نجيمة و زواد إلهام

أميرة

الإهداء

الحمد لله رب العالمين الذي هدانا لنعمة العلم، وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله، ثم الصلاة والسلام
على سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

أهدي هذا العمل إلي:

من أوصاني بهما القرآن الكريم (وقضى ربك ألا تعبدوا إلا إياه وبالوالدين إحسانا).

إلى من أنجبتني ورتبني إلى من سهرت علي الليالي، إلى من كانت تسقيني الدعاء حتى وصلت إلى أسمى
المراتب، إلى من ضمتني إلى أحضانها، إلى أمي الغالية أطال الله في عمرها.

إلى معلمي الأول أبي علمني العطاء دون انتظار أطال الله في عمره ورزقه الصحة والعافية.

إلى مصدر فخري واعتزازي أخوتي: عبد المجيد وخليفة وأخواتي: هدى ومباركة وسمية وابتسام حفظهم
الله لي جميعا.

إلى من أضاء لي الدرب في سبيل تحصيل العلم ولو بقدر بسيط من المعرفة معلميني وأساتدتي الكرام .

إلى رفقاء دربي الذين كانوا بمثابة إخوة زملائي وأصدقائي الأعزاء

إلى كل من هؤلاء وبأسمى المعاني والوفاء أهدي هذا العمل.

عائدة



الاهداء

الحمد لله الذي وهبنا التوفيق ومنحنا الثبات و أعاننا على إتمام هذا العمل

وهذا العمل أهديه إلى :

والدي الغالي حفظه الله

أمي العزيزة أطل الله في عمرها

جميع إخوتي وأخواتي وأصدقائي

إلى من ساندني في إنجاز هذا العمل

آمنة

شكر و عرفان

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على المصطفى صل الله عليه وسلم وعلى صحبه ومن تبعهم
بإحسان الى يوم الدين أما بعد:

نتقدم بأسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير الى الذين حملوا رسالة العلم والمعرفة
ولا يسعنا في هذا المقام الا ان نتوجه بالشكر والتقدير الى استاذنا الفاضل سويحي بلقاسم على حرصه
وتوجيهه لنا بمختلف النصائح والإرشادات فهو لم ييخل علينا بصغيرة فقد كنت خير استاذ مجتهد في
عملك وحسن الخلق والتعامل مع طلبتك ونحن نعتر ونفتخر انه كان مؤطرنا نرجو من الله دوام الصحة
والعافية و التوفيق في حياته .

كما نتوجه بأرقى عبارات الشكر والتقدير إلى أعضاء لجنة المناقشة الأستاذة كراسع عائشة و الأستاذة
بوشقرة سماح لقبولهم مناقشة مذكرتنا .

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

المخلص

في هذا العمل تم تطبيق طريقة QSPR حيث تحصلنا على نماذج رياضية تربط بين الخصائص الترموديناميكية للطاقة و السعة الحرارية بالإضافة إلى الأنثروبي (S ، C_v ، E_{th}) باستعمال 3 كتل للواصفات الجزيئية المحسوبة بواسطة DRAGON، وكذلك واصفات محسوبة ب Hyperchem (خصائص QSPR) وقواعد بيانات من الموقعين (**swissadme**, **molinspiration**)، وتمت هذه الدراسة على 77 مركب لالدهيدات الاروماتية بتوظيف تقنية الانحدار الخطي MLR ، وكانت افضل النتائج للكتلة الاساسية (Constitutional) وكذلك نتائج الواصفات المحسوبة ب Hyperchem والموقعين المذكورين .

الكلمات المفتاحية : الواصفات الجزيئية ، الخصائص الفيزيوكيميائية ، QSPR ، تقنية MLR ، الالدهيدات الاروماتية .

Abstract:

In this work, the QSPR method was applied, where we obtained mathematical models linking thermodynamic properties to thermal energy and capacity, in addition to entropy (E_{th} , C_v , S) using 3 blocks of molecular descriptors calculated by DRAGON, and also descriptors calculated by Hyperchem (QSPR properties) and databases from The two sites (**swissadme**, **molinspiration**), and this study was carried out on 77 aromatic aldehydes compounds using MLR linear regression technique, and the best results were for the basic mass (Constitutional) as well as the results of the descriptors calculated by Hyperchem and the two mentioned sites.

Key words: Molecular descriptors, Physicochemical properties, QSPR, MLR technique, Aromatic aldehydes.

فهرس المحتويات

I.....	الاهداء
III	الاهداء
IV	شكر وعرهان
V	الملخص
VI	فهرس المحتويات
IX.....	فهرس الجداول
X	قائمة الاشكال
XI.....	قائمة الاختصارات
1	المقدمة العامة
4	المراجع:

الجزء النظري

الفصل الأول: الألهيدات الأروماتية

7	1- مقدمة :
7	2- تعريف المركبات الالهيدية :
7	3- تعريف المركبات الأروماتية:
7	4- تعريف مركبات الالهيدات الأروماتية (العطرية):
8	5- الخاصية الأروماتية:
9	6- خاصية الالهيدية:
9	7- طرق تحضير الالهيدات الاروماتية :
9	7-1- طريقة جاترماتن كوخ Gattermann-Kock synthesis:
10.....	7-2- اختزال كلوريدات الحموض (تفاعل روزن موند Rosenmond Reduction):
10.....	7-3- طريقة جاترمان Gattermann Aldehyde Synthesis:
11.....	7-4- أكسدة التولين:
13.....	7-5- تفاعل جرينيار Grignard Reaction:
14.....	8- استخدامات الالهيدات :
15.....	المراجع

الفصل الثاني: النمذجة الجزيئية

17	1-II - مقدمة :
17	2-II - تعريف النمذجة الجزيئية :
18	3-II - أساسيات ميكانيكا الكم :
18	1-3-II - معادلة شرودنغر Schrodinger :
19	2-3-II - تقريب بورن - أوبنهايمر (Born - oppenheimer):
20	4-II - طرق ميكانيكا الكم :
20	1-4-II - طريقة الحل الشامل (Ab-initio):
21	2-4-II - نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) :
22	5-II - الطرق نصف التجريبية :
24	6-II - الطرق التجريبية :
24	1-6-II - طرق ميكانيكا الجزيئية :
24	2-6-II - أنواع طرق ميكانيكا الجزيئية :
26	7-II - تطبيقات الكيمياء الحاسوبية :
27	1-7-II - البنية الجزيئية Molecular Structure :
27	2-7-II - الترموديناميك Thermodynamics:
29	3-7-II - الفعالية الكيميائية Chemical Reactivite :
29	4-7-II - المطيافيات :
29	5-7-II - المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO :
31	المراجع :

الفصل الثالث: العلاقة الكمية بنية خاصة QSPR

376	1-III - مقدمة :
36	2-III - نبذة تاريخية عن QSPR :
38	3-III - تعريف QSPR:
38	4-III - النموذج الرياضي:
39	5-III - مبدأ QSPR :
39	6-III - تطبيقات QSPR:
40	7-III - الطرق الرياضية المستخدمة في نموذج QSPR :

40.....	III - 8 - الواصفات الجزئية :
41.....	III - 8 - 1- واصفات أحادية الأبعاد D1 :
41.....	III - 8 - 2- واصفات ثنائية الأبعاد 2D :
41.....	III - 8 - 3- واصفات ثلاثية الأبعاد 3D :
44.....	III - 8 - 4- واصفات رباعية الأبعاد 4D :
42.....	III - 9 - خصائص QSPR :
46.....	III - 10- عموميات حول القياسات في الكيمياء :
47.....	III - 10- 1- طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) :
47.....	III - 10- 2- إختبارات لعملية الإحصاء :
47.....	III - 10- 2- 1- معامل الارتباط الخطي (r) :
49.....	III - 10- 2- 2- معامل التحديد (R^2) :
50.....	III - 10- 2- 4- الانحراف المعياري (SD) :
50.....	III - 10- 2- 5- معامل الارتباط عبر التحقق (R^2_{cv}) :
50.....	III - 10- 2- 6- إختبار فيشر F :
51.....	III - 10- 2- 7- معامل التنبؤ Q^2 :
51.....	III - 11- التحقق من النموذج :
52.....	III - 12- البرمجيات المستعملة لتطبيق QSPR في هذا العمل :
57.....	المراجع.....

الجزء التطبيقي

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

65.....	IV - 1- مقدمة :
65.....	IV - 2- الأجهزة والبرمجيات المستعملة :
69.....	IV - 3- الواصفات الجزئية المحسوبة :
76.....	IV - 4- نتائج الانحدار الخطي :
76.....	IV - 4- 1- مصفوفات الارتباط للنماذج الكتلة الاساسية : ... خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.
79.....	IV - 4- 2- مصفوفات ارتباط النماذج المحسوبة بالواصفات الفيزيوكيميائية.....
91.....	المراجع.....
92.....	الخلاصة العامة.....

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
27	جدول (II-1): عبارات طاقات التفاعل.
68	جدول (IV-1): المركبات المدروسة
69	جدول (IV-2): كتل الواصفات الجزئية المحسوبة ب DRAGON
72	جدول (IV-3): نتائج الواصفات الجزئية الخاصة بالكتلة الاساسية (Constitutional descriptors) المحسوبة ب DRAGON
73	جدول (IV-4): تعريف برموز واسماء الواصفات المستعملة
75	جدول (IV-5): نتائج الواصفات المحسوبة عن طريق Hyperchem والمواقع (swissadme, molinspiration)
77	جدول (IV-7): مصفوفة الطاقة الحرارية E_{th}
78	جدول (IV-8): مصفوفة السعة الحرارية (C_v)
78	جدول (IV-9): مصفوفة الانتروبي (S)
79	جدول (IV-10): مصفوفة الطاقة الحرارية (E_{th})
80	جدول (IV-11): مصفوفة السعة الحرارية (C_v)
80	جدول (IV-12): مصفوفة الانتروبي (S)
81	جدول (IV-6): المعاملات الإحصائية لكل من الكتلة الاساسية (Constitutional descriptors) والخصائص الفيزيوكيميائية
86	جدول (IV-13): نتائج QSPR لكتلة الاساسية (Constitutional descriptors)
89	جدول (IV-14): نتائج QSPR للخصائص الفيزيوكيميائية

قائمة الاشكال

الصفحة	الشكل
8	الشكل (I-1): الرنين في حلقة البنزين
30	الشكل (II-1): رسم للمدرات الجزيئية HOMO و LUMO
38	الشكل (III-1): خطوات النمذجة الجزيئية
39	الشكل (III-2): نموذج مبدأ دراسة العلاقة بين البنية و الخاصية.
48	الشكل (III-3): تمثيل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين .
52	الشكل (III-4) برنامج Chemdraw .
53	الشكل (III-5): برنامج Hyperchem.
54	الشكل (III-6) الواصفات الجزيئية في برنامج DRAGON .
55	الشكل (III-7) برنامج Gauss view 5.0.8 .
56	الشكل (III-8) برنامج XLSTAT.
65	الشكل (IV-1): خطوات العمل التجريبية
86	شكل (IV-2): منحنيات C_v , $S_{O_{th}}$ للقيم النظرية مع القيم التنبؤية للكتلة الأساسية
89	شكل (IV-3): منحنيات C_v , $S_{O_{th}}$ للقيم النظرية مع القيم التنبؤية للواصفات الفيزيوكيميائية .

قائمة الاختصارات

المعنى	الاختصار
العلاقات الكمية بنية خاصة	QSPR
ميكانيكا الجزيئية	MM
الطاقة الحرارية	E_{th}
السعة الحرارية	C_V
الانتروبي	S
هارتري فوك Hartree-Fock	HF
معيار نموذج رقم 3	PM3
نموذج ل Austin1	AM1
أعلى مداري جزيئي مشغول	HOMO
أدنى مداري جزيئي غير مشغول	LUMO
شبكة مساحة السطح	SAG
إهمال كامل لفرق التداخل	CNDO
إهمال متوسط للتداخل التفاضلي	INDO/MINDO
الانحدار الخطي المتعدد	MLR
معامل التحديد	R^2
معامل التنبؤ	Q^2
جذر متوسط مجموع مربعات الفروق	RMSE

المقدمة العامة

النمذجة الجزيئية تعتمد على مجموعة متنوعة من التخصصات العلمية، بما في ذلك علوم الحاسوب والكيمياء النظرية والكيمياء الحيوية. قد أحدثت أجهزة الحواسيب ثورة في النمذجة الجزيئية لدرجة ان معظم الحسابات لا يمكن القيام بها دون استخدام الحاسوب [1].

تعد الكيمياء الحاسوبية و النمذجة الجزيئية مجالاً سريع الظهور تستخدم لنمذجة ومحاكاة النظم الكيميائية من اجل فهم سلوكهم والتنبؤ به على المستوى الجزيئي. لديها مجموعة واسعة من التطبيقات في مختلف تخصصات العلوم الهندسية، مثل علم المواد، والهندسة الكيميائية، والهندسة الطبية الحيوية، وما الى ذلك [2]. في الوقت الحالي أصبحت الدراسات الحاسوبية لأي مركب أو تفاعل من أهم الطرق لدراسة جميع الجوانب الخاصة به ومعرفة إمكانية تطبيقه والحصول على أفضل النتائج وأكثر دقة [3].

يهتم علم النمذجة الجزيئية بتطبيق الأسس النظرية والرياضية التي تسمح بتقديم معلومات حول هندسة او هيئات ذرات الجزيء، و إيجاد الخصائص الفيزيوكيميائية [4].

لقد اتاح تطوير النمذجة الجديدة لتنفيذ العديد من طرق QSPR (العلاقات الكمية بين البنية والخاصية) فهي تستند على امكانية وجود علاقة بين مجموعة من الواصفات الجزيئية والخصائص الفيزيوكيميائية، ويستخدم في ذلك مجموعة من البرمجيات نذكر منها

(DRAGON; Hyperchem; Gaussian...) [5]. نمذجة QSPR لها اهتمام كبير بسبب قدرة تنبؤها العالي للخصائص وبالتالي يتم تطوير النماذج والا هم من ذلك التحقق من صحة هذه النماذج.

يعتمد التنبؤ بالخصائص الفيزيوكيميائية على الحسابات الرياضية والإحصاء، ولهذا نختار طريقة إحصائية تسمى الانحدار متعدد الخطوط MLR [6].

نموذج QSPR له مجال واسع جدا يشمل حتى مركبات الالدهيدات الاروماتية. وفي عملنا هذا لجأنا لاستعمال طرق النمذجة الجزيئية لحساب قيم السعة والطاقة الحراريتين بالإضافة الانتروبي لانها يصعب حسابها في المخبر ومن هنا نطرح الاشكالية الآتية :

كيف نتنبؤ بنماذج تربط بين الخصائص الترموديناميكية والواصفات الجزيئية لمركبات الالدهيدات الاروماتية ؟

وينقسم هذا البحث الى جزء نظري وجزء تطبيقي:

الجزء النظري ينقسم إلى:

الفصل الاول : نقوم بدراسة شاملة للمركبات الالدهيدات الاروماتية.

الفصل الثاني: سوف نقدم دراسة النمذجة الجزيئية ومختلف الطرق والبرامج المستعملة فيها.

الفصل الثالث: سوف ندرس العلاقة الكمية بنية . خاصية QSPR ،تاريخها و خصائصها ...

الجزء التطبيقي :

الفصل الرابع: يتضمن النتائج المتحصل عليها ومناقشتها .

مراجع اللغة الأجنبية :

- [1] **K., Aicha.** *Etude par la modélisation moléculaire des relations structures-propriétés de quelques séries hétérocycliques bioactives.* Université Mohamed Khider - Biskra; 2015.
- [2] **K, Namboori KIR · GD ·.** *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications Springer-V. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* ISBN; 2008. PP217-219.
- [3] **Liu, B.** *Ab initio potential energy surface for linear H3. The Journal of Chemical Physics.* 1973. 58(5): p. 1925 - 1937.
- [5] **Chtita S, Ghamali M, Larif M, Adad A, Rachid H, Bouachrine M, et al.** *Prediction of biological activity of imidazo[1,2- a]pyrazine derivatives by combining DFT and QSAR results. Int J Innov Res Sci Eng Technol.* 2013;2(12).
- [6] **N. Goudarzi, M. Goodarzi.** *QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions. medicinal chemistry research vol 21, pp. 437 - 443, 2012.*

مراجع اللغة العربية:

- [4] **رشيدة زواري أحمد .** دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/كاره للماء) للمضادات الحيوية. جامعة ورقلة كلية العلوم. مذكرة ماجستير في الكيمياء. 2005.

الجزء النظري

الفصل الأول:

الألهيات

الأروماتية

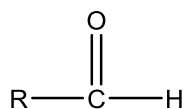
I-1- مقدمة :

الكيمياء العضوية هي أحد فروع علم الكيمياء ، يتم فيه دراسة بنية وخواص وتفاعلات المركبات العضوية. تسمى المركبات العضوية التي تحتوي على روابط ثنائية بين الكربون والأكسجين بمركبات الكربونيل، حيث تعتبر من أهم المجموعات الوظيفية في الكيمياء العضوية ، وتستخدم بعض هذه المركبات على نطاق واسع في الصناعة.

- تحتوي مجموعة الكربونيل على ثلاث مواضع ارتباط وظيفية وهي الوظيفة الالدهيدية ، الكيتونية و الكربوكسيلية. سنركز في هذا الفصل على المركبات الالدهيدية الأروماتية.

I-2- تعريف المركبات الالدهيدية :

هو عبارة عن جزيئات عضوية، يحتوي على نواة كربونية مستوية مهجنة Sp^2 مرتبطة بذرة أكسجين برابطة مزدوجة ، ورابطة أخرى مع ذرة هيدروجين ومجموعة تسمى R ، وعادة ما تكون الرابطة C-H غير حمضية ، وصيغته الكيميائية العامة كما يلي [1] :



I-3- تعريف المركبات الأروماتية:

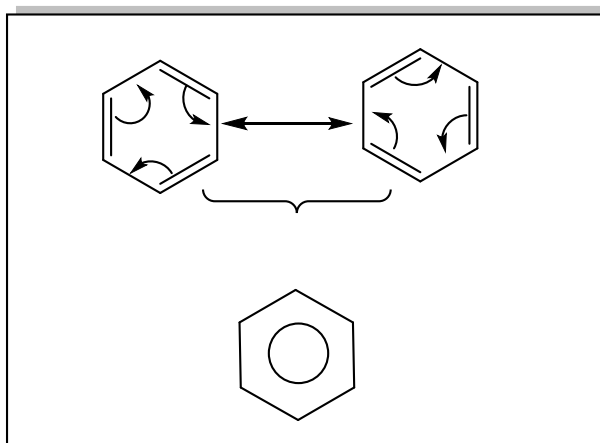
وهي مركبات كيميائية عضوية طيارة ، في شكل حلقة مستوية، عادة ما تكون هذه الحلقة سداسية الشكل تتكون من ذرات كربون مرتبطة ببعضها البعض (بتجهين sp^2)، وفي نفس الوقت مرتبطة بذرات هيدروجين. وبسط المركبات العطرية هو البنزين [2].

يطلق قديما كلمة أروماتي (عطري) على تلك المركبات التي لها رائحة عطرية مميزة ، خاصة مشتقات البنزين التي لها رائحة طيبة ، مثل الالدهيدات العطرية [3].

I-4- تعريف مركبات الالدهيدات الأروماتية (العطرية):

هي جزيئات عضوية تتكون من مجموعة وظيفية CHO مرتبطة بمجموعة عطرية ، مثل بنزالدهيد الذي له رائحة تشبه رائحة اللوز . تتميز هذه المركبات باستقرار الرنين [4].

تنص نظرية الرنين في حلقة البنزين على " كلما امكن تمثيل مادة بشكلين (أو أكثر) متكافئين أو قريبين للتكافؤ في التركيب مختلفين فقط في موقع إلكترونات التكافؤ دون المساس بهيكل المجموعة، فإن الجزء الاصيلي لا يمثل أيًا منهما، ولكن عبارة عن هجين تأرجحي لجميع الأشكال التآرجحية ". كما في الشكل التالي [5]:



الشكل (I-1): الرنين في حلقة البنزين

I-5-الخاصية الأروماتية:

- (1) أن يأخذ المركب العطري على شكل حلقي يحتوي على سحابة في مسار دائري من إلكترونات π اللاموضعية فوق وتحت مستوى الحلقة ناتجة عن تداخل بين الإلكترونات الموجودة في المدارات P المتجاورة. أي يجب ألا تكون ذرات الحلقة مفصولة بذرة كربون مشبعة .
- (2) لكي يحصل أقصى تداخل بين المدارات P يجب ان تقع ذرات المركب الاروماتي على مستوى واحد.
- (3) تؤدي هذه السحابة من الكترولونات π اللاموضعية إلى استقرار الحلقة الاروماتية، وبالتالي فإن الحلقة ذات الصفة الاروماتية تخضع لتفاعلات الاستبدال بدلاً من تفاعلات الاضافة التي بدورها تؤدي إلى تدمير الصفة الاروماتية.
- (4) يجب أن تحتوي السحابة الالكترونية على مجموع $(4n+2)$ من إلكترونات π ، حيث n تساوي عدد صحيح موجب أو الصفر، أي أنه يجب ان تكون اعداد خاصة مثل 2؛6؛10... من هذه الالكترولونات حتي يكون المركب اروماتي ، وتسمى هذه القاعدة بقاعدة هوكل Huckel نسبة الى مكتشفها وهي تعتمد على ميكانيكا الكم [3].

I-6- خاصية الالدهيدية:

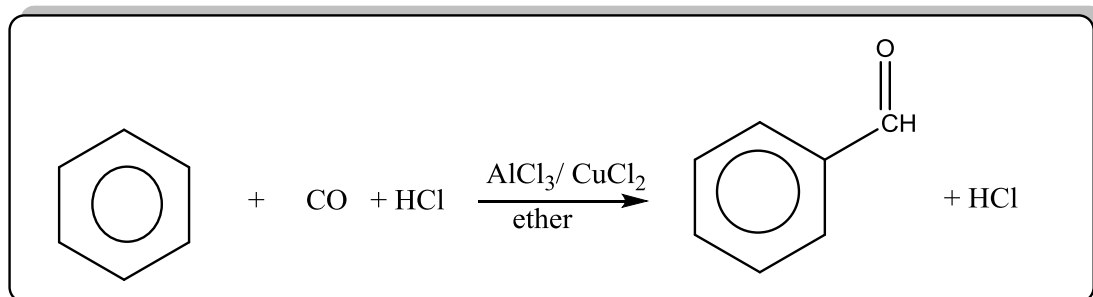
- 1) نظرًا لكون مجموعة الكربونيل CHO مجموعة قطبية، لذلك فان درجات غليان الالدهيدات أعلى من الهيدروكربونات ذات الأوزان الجزيئية المماثلة .
- 2) تتمتع بالخاصية الحمضية لذرة الهيدروجين في مجموعة الكربونيل .
- 3) الالدهيدات لا تستطيع تكوين رابطة هيدروجينية بين جزيئاتها.
- 4) تذوب في المذيبات القطبية كالماء .
- 5) الالدهيدات تتأكسد بسهولة ، كما انها نشيطة تجاه تفاعلات الاضافة النيكلوفيلية [5].

I-7- طرق تحضير الالدهيدات الاروماتية :

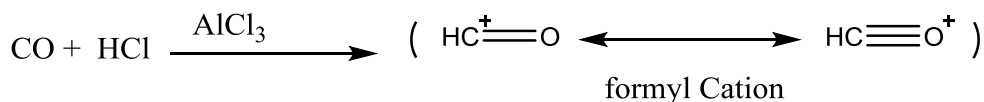
توجد عدة طرق لتحضير الالدهيدات الاروماتية نذكر منها :

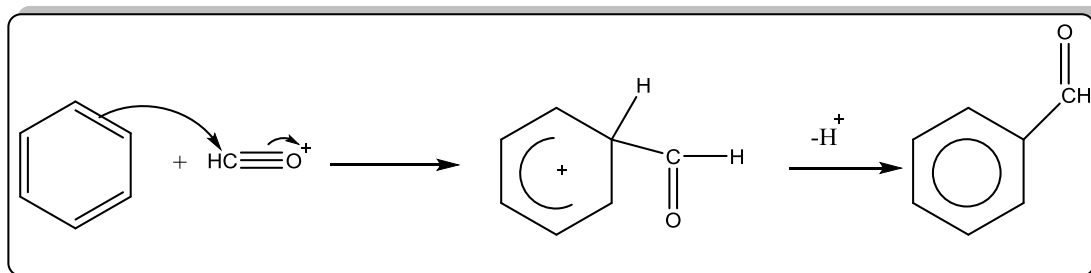
I-7-1- طريقة جاترماتن كوخ Gattermann-Koch synthesis:

يتم انتاج البنزالديهيد عند تفاعل خليط من احادي اكسيد الكربون وكلوريد الهيدروجين في محلول النيتروبنزين و الإثير المحتوي على البنزين ومادة محفزة . كما في التفاعل التالي [3] :



وآلية هذا التفاعل تشمل تكوين كاتيون الفورميل :

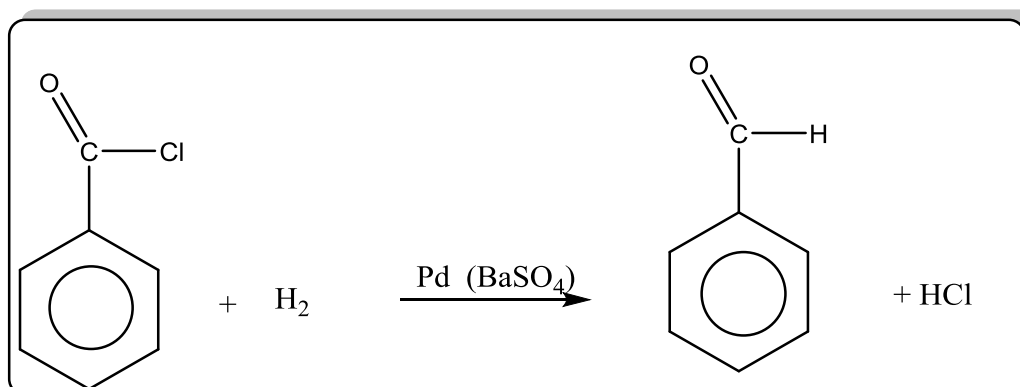




وعند وجود مجموعة بديلة كمجموعة الميثيل على حلقة البنزين فان مجموعة الالدهيد تدخل في الموضع بارا، ولا يمكن إجراء هذا التفاعل إذا احتوت حلقة البنزين على مجموعة هيدروكسيل أو إيثر أو مجموعة ساحبة للإلكترونات قوية مثل مجموعة النيترو .

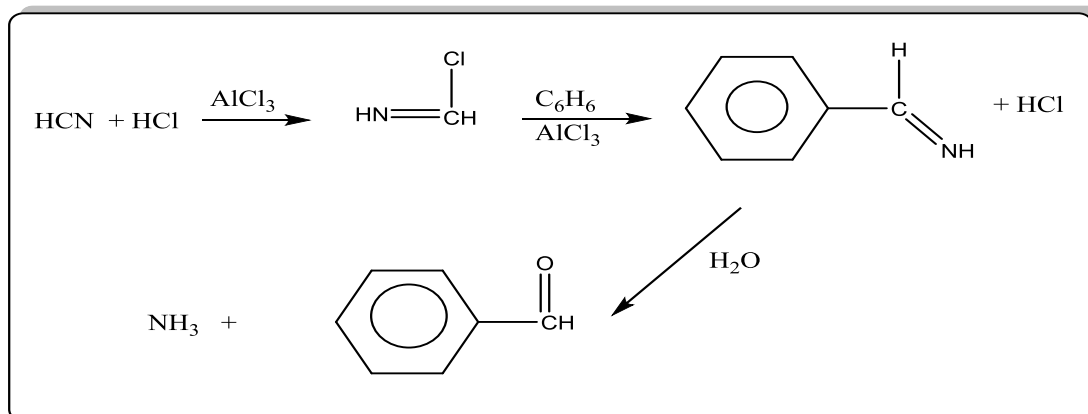
2-7-I- اختزال كلوريدات الحموض (تفاعل روزن موند Rosenmund Reduction):

من الطرق المستخدمة على نطاق واسع في المختبر، لتحضير الالدهيدات الاروماتية، وهي اختزال كلوريد الحموض الكربوكسيلية في وجود عامل محفز كالبلاديوم Pd، ودور هذه الطريقة هو الحصول على البنزالدهيد بسهولة. كما هي موضحة في التفاعل التالي [5]:



3-7-I- طريقة جاترمان Gattermann Aldehyde Synthesis:

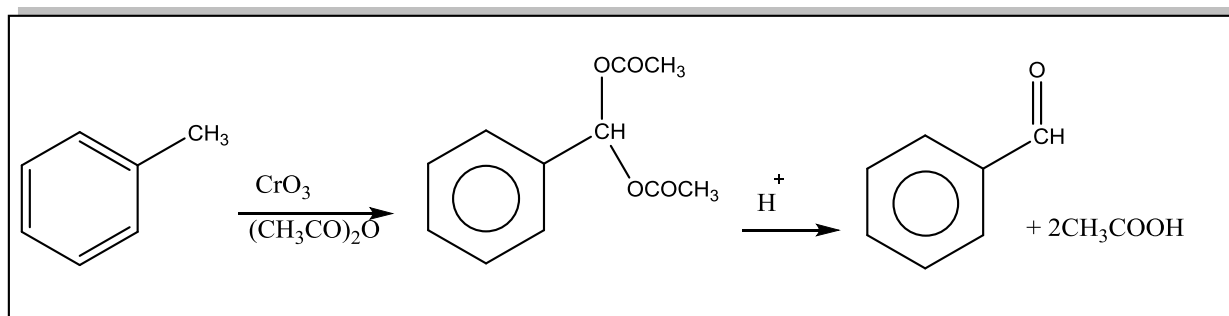
عند تفاعل البنزين بخليط من حمض سيانيد الهيدروجين وكلوريد الهيدروجين في وجود كلوريد الألمنيوم ثم تكسير المركب الناتج بالماء، فإنه ينتج البنزالدهيد، حيث تتم آلية هذا التفاعل كالتالي [3]:



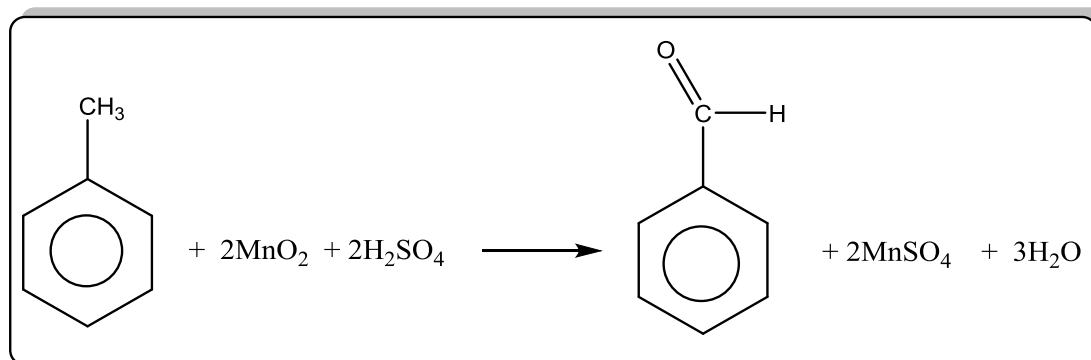
ولا يستخدم هذا التفاعل لادخال مجموعة الالدهيد على مركبات النيتروبنزين، نظرًا لكون النيترو مجموعة ساحبة تعمل على تقليل الكثافة الالكترونية على البنزين.

7-I-4- أكسدة التولوين:

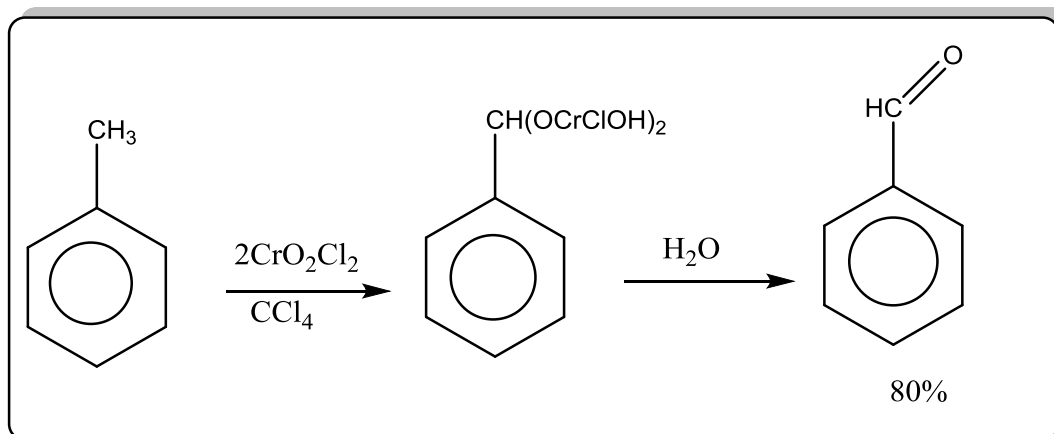
يتأكسد التولوين بواسطة ثنائي أكسيد المنغيز (MnO_2) وحمض الكبريتيك إلى البنزالدهيد، ويتم التأكسد تحت شروط معينة . وأفضل طريقة مخبرية لتحضير البنزالدهيد هي الأكسدة بواسطة ثالث أكسيد الكروم في وجود حمض الخل الالمامي . إذ يتكون ثنائي خلات البنزالدهيد الذي يتصف بثباته تجاه العامل ، ومن ثم يحلل مائيا في الوسط الحمضي، كالتالي [5] :



أكسدة التولوين الى البنزالدهيد بواسطة ثنائي أكسدة المنغيز في وجود حمض الكبريت المركز عند درجة حرارة 40 ° [3] .

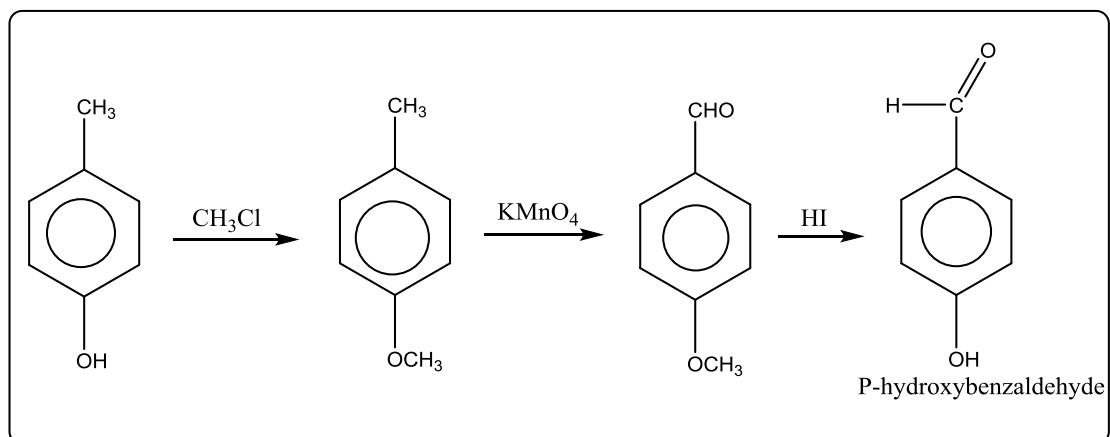
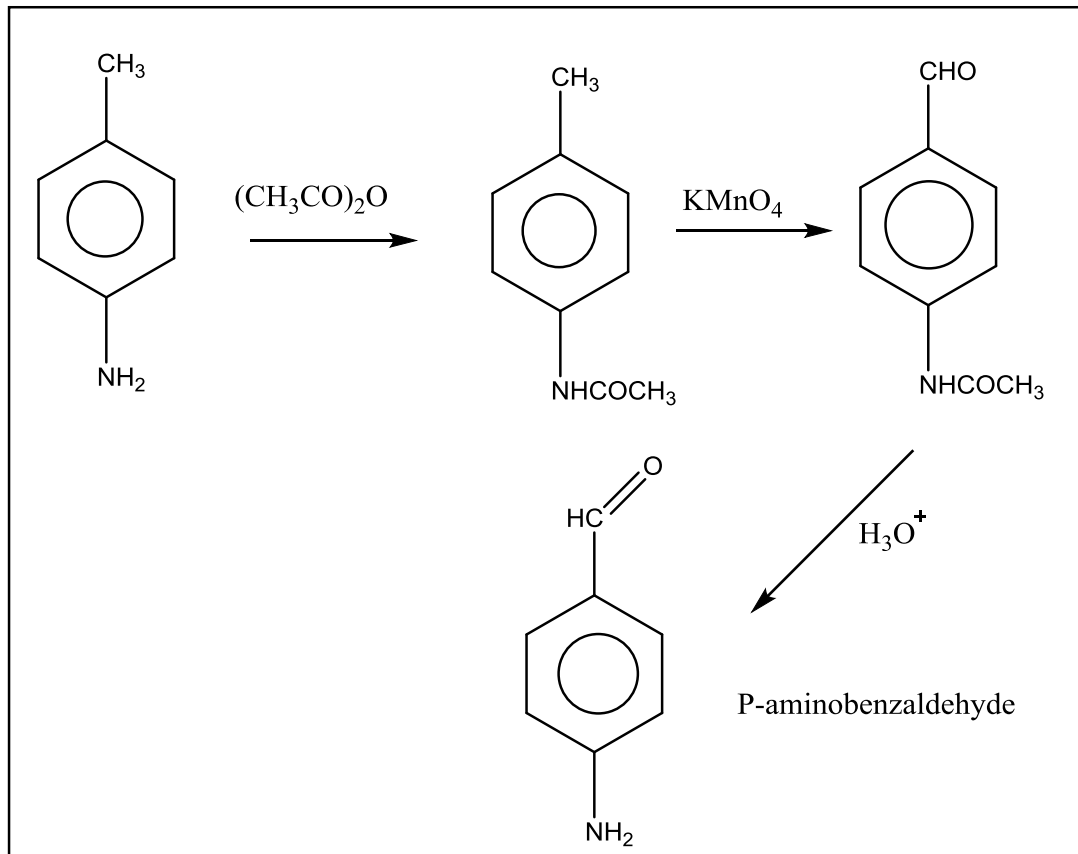


يزداد الناتج إذا استخدمنا محلول كلوريد الكروميل CrO₂Cl₂ مؤكسد بدلاً من ثالث أكسيد الكروم ويعرف هذا التفاعل بـ Etards Reaction [3]:



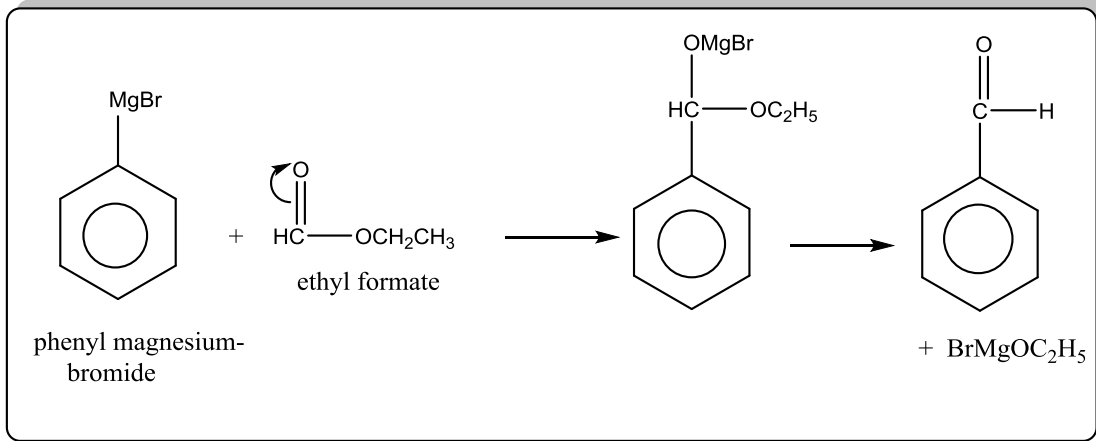
الشكل (1-1): Etards reaction

أمثلة للتفاعل:



7-I-5- تفاعل جرينيار Grignard Reaction:

في هذه الطريقة يتفاعل بروميد فينيل المغنسيوم مع فورمات الإيثيل . ويتم انتاج البنزالدهيد كالتالي [3] :



I-8- استخدامات الالدهيدات :

بعض الالدهيدات موجودة في الطبيعة مثل النباتات ،لديها عدة تطبيقات منها [6] :

- يستخدم كمبيد للجراثيم والفطريات ،ومبيد حشري للنباتات والخضروات .
- يستخدم في حفظ الجثث وتحنيطها .
- يستخدم كنكهات صناعية في العديد من المنتجات مثل الطعام والحلويات .
- يستخدم في تصنيع البلاستيك و انتاج مادة بوليمرية .
- يستخدم في الدهانات والطلاء والمواد اللاصقة .

مراجع اللغة الأجنبية:

- [1] <https://e3arabi.com> طرق تحضير الالدهيدات 24/04/2022. 03:00
- [2] Rocke, A. J ، "It Began with a Daydream: The 150th Anniversary of the Kekulé Benzene Structure"، *Angew. Chem. Int. Ed.*، **54**: 46–50.(2015)
- [4] <https://www.differencebetween.com>. 24/04/2022. 03:15
- [6] Carey, F.A. Organic Chemistry, Sixth Edition. Editorial Mac Graw Hill.(2006).

مراجع اللغة العربية :

- [3] د. سالم بن سليم سالم الذياب ، د. حمد بن عبد الله فهد اللحيان د. محمد بن إبراهيم عبد العزيز الحسن. الكيمياء العضوية الإروماتية . جامعة الملك سعود . 1992 .
- [5] د. حسن بن محمد الحازمي د. محمد بن ابراهيم الحسن . اسس الكيمياء العضوية . 1996 .

الفصل الثاني:
النمذجة الجزيئية

II-1- مقدمة :

النمذجة الجزيئية هي واحدة من اسرع المجالات العلمية نمواً ، وهي عبارة عن مجموعة من التقنيات المعتمدة على الكمبيوتر لتمثيل, معالجة ودراسة هياكل وتفاعلات الجزيئات بالإضافة الى الخصائص التي تعتمد على الهياكل ثلاثية الابعاد 3D. التقنيات في الميكانيكا الجزيئية تغطي عدة مسائل من بينها تصميم الأدوية, الكيمياء و البيولوجية الحاسوبية [1].

أصبحت النمذجة الجزيئية أداة ذات قيمة أساسية للكيميائيين [2]. وهي عبارة عن تقنيات حسابية تعتمد على طرق الكيمياء النظرية والبيانات التجريبية التي يمكن استخدامها اما لتحليل الجزيئات والأنظمة الجزيئية أو للتنبؤ بالخصائص الجزيئية الكيميائية و البيوكيميائية [3]. وهي بمثابة جسر بين البيانات النظرية والتجريبية من أجل :

- ❖ استخراج النتائج لنموذج معين .
- ❖ مقارنة التنبؤات النظرية بالنتائج التجريبية لنموذج معين .
- ❖ المساعدة في فهم وتفسير الملاحظات التجريبية .
- ❖ الربط بين التفاصيل المجهرية على المستوى الذري والجزيئي والخصائص الكيميائية والفيزيائية لنموذج .
- ❖ تقديم معلومات غير متوفرة من تجارب حقيقية [4] .

بفضل تطور جهاز الكمبيوتر في السنوات الأخيرة وظهور الحوسبة على وجه الخصوص، أصبحت النمذجة الجزيئية تحدياً حقيقياً. في الواقع تميل الأنظمة الجزيئية التي يتم إجراؤها للدراسة الى أن تصبح أكثر وأكثر تعقيداً و يرتبط هذا التعقيد بالطبع بحجم الجزيئات المدروسة (مئات الآلاف من الذرات للجزيئات البيولوجية على سبيل المثال) وكذلك بالبنية الجوهرية للذرات نفسها، ولكن أيضاً بدرجة الدقة المطلوبة للحساب كميّات فيزيائية معينة [5].

II-2- تعريف النمذجة الجزيئية :

النمذجة الجزيئية هي تطبيق للطرق النظرية والتقنيات الحسابية لحل المشاكل التي تعتمد على التركيب الجزيئي والتفاعل الكيميائي [6]. تستخدم التقنيات في مجالات الكيمياء الحاسوبية وتصميم الأدوية و البيولوجية الحاسوبية و علوم المواد لدراسة الأنظمة الجزيئية التي تتراوح من الأنظمة الكيميائية الصغيرة الى الجزيئات البيولوجية الكبيرة و

تجميعات المواد. يمكن إجراء أبسط العمليات الحسابية يدويًا، لكن حتمًا يلزم استخدام الكمبيوتر لإجراء النمذجة الجزيئية لأي نظام ذي حجم معقول [7]. تنقسم طرق النمذجة الجزيئية إلى ثلاث أنواع رئيسية [8]:

- طرق ميكانيكا الكم .
- الطرق نصف تجريبية .
- الطرق التجريبية .

II-4- أساليب ميكانيكا الكم :

تشكل افتراضات ونظريات ميكانيكا الكم الأساس الصارم للتنبؤ بالخصائص الكيميائية [9]. وتهدف طرق النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم [10] إلى وصف النظام بواسطة دالة موجية يمكن تحديدها نظريًا عن طريق حل معادلة شرودنغر، ترتبط هذه المعادلة بالحالات الثابتة للنظام الجزيئي والطاقات المرتبطة بها عامل هاميلتوني ووظيفتها الموجية [11].

II-4-1 - معادلة شرودنغر Schrodinger :

إن معادلة شرودينغر **Schrödinger** من خلالها يمكن اشتقاق الخصائص الجزيئية [12]، وهي نقطة الانطلاق لأية مناقشة في ميكانيكا الكم ، والنموذج الكامل للمعادلة المتعلقة بالزمن (II - 1) والمعادلة التي لا تعتمد على الزمن (II - 3) على التوالي [13-15]:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = -\frac{i}{\hbar} \hat{H} \Psi \quad (1 - II)$$

في هذه المعادلة Ψ تمثل دالة موجية تصف النظام الكمومي .

\hbar : ثابت بلانك المخفض .

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

معادلة شرودينغر (II - 2) المعتمدة على الزمن في حالة جسيم يتحرك حركة توافقية تحت تأثير مجال [16]:

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

حيث أن :

m : كتلة الجسيم . V : تأثير حقل خارجي .

\hbar : ثابت بلانك . t : الزمن .

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

حيث $r = Xi + Yj + Zk$

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

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (3 - II)$$

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

في الحالة العامة للأنظمة ذات الأهمية الكيميائية ، والتي غالبًا ما تكون متعددة الذرات و إلكترونات ، حيث لا يمكن حل هذه المعادلة تحليليًا . لذلك تم اقتراح تقديرات تقريبية .

II-4-2- تقريب بورن - أوبنهايمر (Born - oppenheimer):

يثبت تقريب بورن - أوبنهايمر [17] أن الاختلاف الكبير في الكتلة ، وبالتالي السرعة الموجودة بين النوى والإلكترونات يعني أنه يمكن دراسة حركتهما بشكل منفصل . يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك الإلكترونات في الجزيء بافتراض أن النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء. هذا يؤدي الى " معادلة شرودنغر الإلكترونية " :

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

يمكن استخدام تقريب بورن - أوبنهايمر لإيجاد المؤثر هاميلتون الالكترونات، والذي يهمل الطاقة الحركية للنواة

[4]، وذلك وفق المعادلة التالية :

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

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

II-4-3 - معادلات هارترلي-فوك (Hartree-Fock equations) :

تستخدم نظرية HF مبدأ التباين وتستند إلى حقيقة أن الطاقة المحسوبة لحالة إلكترونية معينة لنظام بواسطة دالة موجية Ψ من النوع المتغير دائما أكبر من الطاقة التي نحصل عليها لنفس الحالة باستخدام دالة الموجه الدقيقة. يمكن الحصول على معادلات هارترلي-فوك (HF) من خلال إدخال هذا الشرط في العبارة الجبرية للطاقة. يأخذ محدد فوك f_i بالشكل التالي [14]:

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

يأخذ محدد فوك f_i لنظام الطبقة المطبقة الشكل كالتالي :

$$f_i(1) = H^{core}(1) + \sum_{j=1}^{\frac{N}{2}} \{2J_j(1) - K_j(1)\} \quad [07]$$

تأخذ معادلات هارترلي-فوك بشكل القيمة ذاتية الأساسية :

$$f_i x_i = \delta_i x_i \quad (7 - II)$$

II-5-5- طرق ميكانيكا الكم :

II-5-1- طريقة الحل الشامل (Ab-initio) :

يعطى مصطلح **ab-initio** للحسابات المشتقة مباشرة من المبادئ النظرية دون تضمين البيانات التجريبية، وهذا حساب ميكانيكي كم تقريبي [18]. وتأخذ حسابات ab-initio في الاعتبار تفاعلات الجسيمات فقط، ونظرًا لأن النوى أثقل من الإلكترونات، بمعنى آخر عندما نفكر في حركة الإلكترون فإننا نعتبر أن النواة في حالة ثابتة أو أنها لا تتحرك (وفقًا لتقريب بورن - أوبنهايمر) يفترض أن النوى ثابتة بالنسبة للإلكترونات ذات السرعات العالية جدًا، لذلك نتعامل مع هذا النظام الإلكتروني. ويتم تحديد حركة النوى من خلال القوى المتولدة أثناء تحقيق

التوازن بين نظام الإلكترونات وتوزيع معين للنواة ، وهذا يمثل العنصر الرئيسي الذي يسمح بدراسة ab-initio [19].

لتحسين وتدقيق طرق الحساب و الوصول إلى نتائج أكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة أو الشكل الفراغي الأنسب للجزيء تم تطوير عدد من النظريات والطرق التي تقوم على طريقة هارترى - فوك ومن بين هذه الطرق نذكر [20] [21]:

○ **MCSCF:Multi-Configuration Self-Consistent Field.**

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

○ **GVB: The generalized Valence Bond Method.**

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

○ **CI: Configuration Interaction.**

من الممكن أن تنشأ دالة موجات CI وتبدأ بحسابات MCSCF بدلا من وظيفة الموجات الديكامترية تكون هذه الطريقة مكلفة للغاية من حيث الموارد الحسابية.

بالإضافة إلى بعض الطرق الأخرى التي يعبر عنها بأساليب الحسابات المترابطة التي تسبب تحسين الطاقات الحسابية و الهندسة الجزيئية بالنسبة للجزيئات العضوية كنظرية الكتلة المتقاربة :

طريقة (MPn: Müller-Plesset Perturbation Theory) ،

وطريقة (CC : Coupled Cluster Theory)

حيث تمثل n ترتيب التصحيح .

II-5-2- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) :

تم تطوير قواعد نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) في عام 1927 من قبل توماس و فيرمي اللذين قاما بحساب طاقة الذرة من خلال تمثيل طاقتها الحركية كدالة لكثافة الإلكترون [22] .

الهدف الرئيسي من النظرية الوظيفية للكثافة (DFT) هي استبدال دوال الموجات الالكترونية المتعددة بالكثافة الالكترونية (بطرق مثل **Hartree-Fock** كثافة الإلكترون). تأخذ حسابات HF في الاعتبار متوسط كثافة الإلكترون، نظرًا لان حسابات DFT تأخذ في الاعتبار التفاعلات الفورية لأزواج الإلكترونات مع الدورات المعاكسة . حيث إنه نهج يعتمد على النظرية **Hohenberg و Kohn** التي تنص على أن جميع خصائص النظام هي وظائف لكثافة الشحنة، وبالتالي تسمح نظرية **Hohenberg-Kohn** بكتابة إجمالي الطاقة الإلكترونية كدالة للكثافة الكهربائية [23]:

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

حيث :

E_{KE} : الطاقة الحركية .

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

E_H : تنافر إلكترون -إلكترون.

E_{XC} : مساهمات التبادل و الارتباط الإلكتروني .

6-II- الطرق نصف التجريبية :

وهي واحدة من طرق حساب ميكانيك الكم المهمة لحل معادلة شرودنغر التي اعتمدت على معادلات **Hartree-Fock** و **Rotan-Hall** مع بعض التقريبات لوصف خصائص الإلكترون في الذرة أو الجزيئية ،وتعد هذه الطريقة سريعة وسهلة قياسا بطرائق الحساب التام وذلك نتيجة لتقريب بعض التكاملات وإهمال بعض حدود عامل هاملتوني اثناء الحساب،وتتضمن هذه الطرق عرض قيم مأخوذة من القياسات التجريبية بدلاً عن التكاملات ولذلك تسمى بالطرق نصف التجريبية .وفي هذه الطرق الحسابات ناجحة غالبًا في وصف الكيمياء العضوية ،وذلك عندما يستعمل عدد قليل من العناصر والجزيئات متوسطة الحجم [24] . ومن بين الطرق نصف التجريبية نذكر منها :

○ MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

MNDO : تستعمل هذه الطريقة للجزيئات العضوية المختلفة ، الذي يأخذ في الاعتبار التنافر بين أزواج الإلكترونات وبين الإلكترونين فيما بينهما [25].

○ **ZINDO: Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap.**

ZINDO : تسمى هذه الطريقة بطريقة المنظار الطيفي ، حيث تعتمد هذه الطريقة على Huckel للإلكترونات π ، يتم استخدامها لنمذجة الأنظمة المعدنية الانتقالية ، أما في حالة استخدامها لتحسين الهندسة الجزيئية فإنها لا تعطي نتائج إيجابية [18].

○ **INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.**

INDO : يتم استخدام INDO أحياناً كتخمين أولي للحسابات الأولية [18]، وهو الذي يتضمن تكاملات التنافر الإلكترونية أحادية بين المدار الذري من نفس الذرة [26].

○ **SAM1:Semi-Ab-Initio Model 1.**

SAM1 : هذه الطريقة تحسب تكاملات بين إلكترونين باستخدام مجموعة أساس 3G-STO القياسية [28].

○ **AM1:Austin Model 1.**

AM1 : تهدف إلى القضاء على المشاكل التي تصادف من طريقة MNDO ويمكن أن يحدد بعض الخصائص التي لا يمكن تأسيسها تجريبياً [28]، وهي طريق سريعة جدا شائعة لنمذجة المركبات العضوية حيث تعطي نتائج أكثر دقة.

○ **PM3 : (Parametric Method 3).**

PM3: الطريقة البارامترية وهي الطريقة التي اقترحتها ستوارت في عام 1989 ، لديها العديد من النقاط المشتركة مع طريقة AM1 . علاوة على ذلك، لا يزال هناك نقاش حول المزايا النسبية لتحديد المعايير لكل منها [29].
تكمّن ميزة الحسابات نصف التجريبية في أنها أسرع من طرق الكم الأخرى . يكمن عيبهم في حقيقة أنهم يخضعون للعديد من التقديرات التقريبية . في الواقع ، يمكن التنبؤ بخصائص قليلة بشكل موثوق لجزيئات الهياكل البعيدة جداً عن تلك المستخدمة في تحديد معاملات الطرق . بشكل عام، يتم تنفيذ ذلك من أجل إعادة إنتاج خصائص مختلفة : الهندسة ، طاقات التكوين أو طاقات التفاعل ، عزم ثنائي القطب ، إمكانات التأين أو حتى خصائص معينة مثل أطيايف الإلكترون أو التحولات الكيميائية بالرنين المغناطيسي النووي [28]. الحساب نصف التجريبي هو التقنية الأكثر استخداماً، لا سيما لدراسة الجزيئات ذات الحجم المتوسط [30] .

II-7- الطرق التجريبية :

الطرق التجريبية هي طرق الميكانيكا الجزيئية التي تعتمد على مفاهيم من الميكانيكا الكلاسيكية حيث يتم دمج الذرات وإلكتروناتها في مجموعة من نقاط المواد. تعمل هذه الأخيرة على بعضها البعض عبر جهد تجريبي ، يُعرف أيضًا باسم مجال القوة ، والذي يعتمد فقط على الموقع النسبي للذرات في الفضاء . وبالتالي فإن تمثيل الجزيء داخل الكمبيوتر يتكون من مجموعة من الإحداثيات الذرية ، وقائمة بالروابط الكيميائية ومجموعة من الوظائف والمعلومات التي تشكل جهد التفاعل . تتكون الإمكانيات التجريبية التي تحدد الطاقة التوافقية للجزيء من نوعين من المصطلحات التي تمثل على التوالي التفاعلات بين الذرات المترابطة (طول الرابطة، و زاوية التكافؤ، والزوايا ثنائية السطوح) و الذرات غير المقيدة (فان دير فال، الكهروستاتيكي) [31].

II-7-1- طرق ميكانيكا الجزيئية :

ظهرت الميكانيكا الجزيئية في عام 1930. ولكنها تطورت منذ الستينات، مع تطورات في إمكانية الوصول إلى أجهزة الكمبيوتر وأدائها. تساهم في تحديد طاقة الجزيء وفقاً لإحداثياته الذرية والبحث عن الحد الأدنى من الطاقة المقابلة لمطابقات مستقرة [32].

تسمح الميكانيكا الجزيئية بحساب طاقة التفاعل للنظام بناءً على مواضع النوى وحدها ، وبالتالي تجاهل حركة الإلكترونات حيث يتم استخدام تقريب Born-Oppenheimer ، ومع ذلك لم يعد يتم وصف حركة النوى من قبل هاملتون الكم كما هو الحال في ميكانيكا الكم ، ولكن من خلال أوصاف الميكانيكا الكلاسيكية [33]. لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطي الطاقة للتفاعل مثل دالة المسافة، الزاوية أو الشحنة [34] [35] . ويعبر عن الطاقة الفراغية الكلية بمجموع طاقات التفاعل كما توضحه المعادلة التالية :

$$E_{(\text{steric energy})} = E_{str} + E_{bend} + E_{tor} + E_{vdW} + E_{(qq)} \quad (10 - II)$$

حيث :

E_{str} : طاقة استطالة الرابطة .

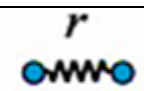

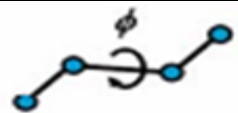
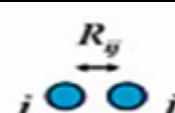
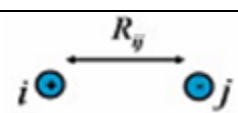
E_{bend} : طاقة الإنحناء .

E_{tor} : طاقة الالتواء .

E_{vdw} : طاقة فاندر والس .

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

يتم حساب كل طاقة حسب عبارتها كالتالي :

<p>K_r: ثابت التمدد او ثابت هوك طول الرابطة : r ، طول الرابطة المرجعية : r_{eq}</p>	$E_{str} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2$	
<p>K_θ : ثابت المرونة ، θ : زاوية الرابطة المرجعية : θ_{eq}</p>	$E_{bend} = \sum_{bonds} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2$	
<p>n دورية (n=1,2,3;4...)</p>	$E_{tor} = \sum_{bonds} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$	
<p>B و A ثوابت فاندر والس المسافة بين الذرتين غير المرتبطتين R_{ij}</p>	$E_{vdw} = \sum_{i<j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6}$	
<p>q_i q_j الشحنات التي تحملها الذرات ϵ : ثابت العزل الكهربائي في التوازن</p>	$E_{(qq)} = \sum_{i<j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$	

جدول (II-1): عبارات طاقات التفاعل.

II-7-2- أنواع طرق ميكانيكا الجزيئية :

تختلف طرق الميكانيكا الجزيئية باختلاف حقول القوة، فحقول القوة هو عبارة عن مجموعة من المعاملات و المعادلات التي تصف الذرات و العلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات)، و بالتالي تم تطوير الكثير من هذه الطرق و منها [34]:

○ AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

AMBER : يستخدم في نطاق واسع و في المقام الأول لدراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات و النيوكليوتيدات [35].

○ **CHARMM: Chemistry at HARV Ard Macromolecular Mechanics.**

CHARMM : تستخدم عادة في الدراسات البيولوجية والصيدلانية [35].

○ **OPLS: optimized potential for liquid simulations.**

OPLS : تم تصميمه لإجراء عمليات حسابية على الأحماض الأمينية والبروتينات [36] ، و هو الأفضل

في استنساخ الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة [37] .

○ **MMFF: Merck Molecular Force Field.**

MMFF: تستخدم في الأصل لمحاكاة ديناميكيات الجزيئية، كما شهدت استخداما كثيرا لتحسين بنية

المركبات [38].

○ **UFF: Universal Force Field.**

UFF: تعني القوة العالمية تستخدم في معالجة المركبات غير العضوية ،تستخدم أربعة شروط للتكافؤ .

باستثناء الكهرباء [39].

○ **Dreiding: The Dreiding force field.**

Dreiding : له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات والسوائل بكميات كبيرة ،وأيضاً تستخدم

لنمذجة الجزيئات [40].

الفرق بين هذه الطرق هو شكل الدالة المحددة للطاقة و المعاملات الأساسية المستخدمة، حيث تم تهيئة

هذه الطرق بحيث تكون ملائمة للاستخدام في مجموعة من المركبات أكثر من غيرها [34].

8-II- تطبيقات الكيمياء الحاسوبية :

نظرًا لأهمية الدراسات النظرية و ما توصلت إليه من نتائج إيجابية، وخاصة في مجالي الكيمياء و الصيدلة،

تزايدت نسبة الاهتمام بطرق الكيمياء الحاسوبية في أواخر القرن الماضي وبداية القرن الحالي ، فكانت الطرق

الحسابية وسيلة هامة لتوقع المركبات الناتجة الجديدة أو المجهولة، و فهم المشكلة بشكل كامل رغم أن هذه

الحسابات قد تكون غير كافية، إلا أنها تستبعد نسبة كبيرة من احتمالية استخدام مركبات غير مناسبة حيث

تمكننا من تصميم بنية الجزيء من خلال التعرف على بعض خصائصه قبل تركيبته في المختبر بطرق حسابية سهلة وبسيطة بدلا من الطرق التجريبية التي قد تتطلب عدة شهور [41] [42] .

و قد استخدمت في الكيمياء الحاسوبية العديد من البرامج (أكثر من 50 برنامج) المختلفة شملت : (GAUSSIAN,GAMESS, ORCA, Spartan) ويعد برنامج Gaussian 09 W من أهم هذه البرامج حيث يمكنه العمل في كل من نظام ويندوز و لينكس، و يكون مرفق ببرنامج إضافي يساعد في عملية تبادل الأوامر و الملفات من النوع (Gaussian Input File: .gjf ,Batch Control File:.bcf ,Avogadro Input File: .com ,Text File: .txt) ، كبرنامج Gauss View . وكذلك إخراج نتائج الحسابات الناتجة حسب طريقة التحكم في الأوامر والتعليمات المرفقة بمختلف الطرق الحسابات النظرية[43]، ومن أهم تطبيقات الكيمياء الحاسوبية التي عرفت اهتماما كبير نذكر:

II-8-1- البنية الجزيئية Molecular Structure :

يمكن إيجاد البنية الجزيئية الفراغية عند نقاط الاتزان و يمكن من خلال معرفة الحالة الانتقالية و طاقة المواد الداخلة و الخارجة توقع سرعة التفاعلات الحاصلة ، يقوم الكمبيوتر بتحريك الجزيء قليلا مع حساب طاقته ، ويستمر على هذا الحال حتى يجد الجزيء أقل طاقة فيكون بذلك الهندسة الأفضل لهذا الجزيء [44] ،وهي من أساسيات الكيمياء الحاسوبية .

II-8-2- الترموديناميك Thermodynamics :

لقد أسس الفيزيائيون علم الديناميكا الحرارية كأحد فروع الفيزياء بغرض فهم العلاقة بين الحرارة وأشكال الطاقة المختلفة ، ويقوم بوصف التحولات التي تحدث للطاقة الحرارية من حالة إلى حالة أخرى من الطاقة وكيف يؤثر هذا التحول على المادة، وتتعدد الخواص الفيزيائية للمواد ولكن تعتبر الحرارة أحد أهم تلك الخواص التي نستطيع دراستها باستخدام علم الديناميكا الحرارية. ويتم تعريف الحرارة على أنها طاقة تنتقل بين المواد نتيجة لاختلاف درجات الحرارة بين تلك المواد طبقاً لقوانين الطاقة. الترموديناميك من أهم أساسيات الكيمياء الحاسوبية أي انها علم يختص بدراسة الحرارة وما هو تأثيرها على الذرات والجزيئات[45] ،ونذكر اهم العناصر التي سنعمل عليها في هذا البحث منها :

○ الطاقة الحرارية **thermal energy** :

نرمز لها ب E_{Th} هي طاقة حركية وتلك الحركة تظهر كحركة عشوائية لجزيئات المادة في الغازات والسوائل، تعرف الطاقة الحرارية على أنها الطاقة التي تمتلكها مادة أو نظام ما نتيجة درجة حرارته، وتعبّر عن طاقة الجزيئات المتحركة أو المهتزة. وتعطى عبارتها كالتالي [46] :

$$E_{Th} = c . m . T$$

حيث :

c : الحرارة النوعية .

m : الكتلة .

T : درجة الحرارة المطلقة بالكلفن .

○ السعة الحرارية **heat Capacity** :

مصطلح من علم الديناميكا الحرارية يرمز له عادة ب C وهي قيمة تبين مدى قابلية جسم ما لتخزين الطاقة الحرارية، بالنسبة للمواد الصلبة والسوائل لا تختلف السعة الحرارية عند ضغط ثابت عن تلك المقاسة عند حجم ثابت. أما بالنسبة للغازات فنميز بين السعة الحرارية عند ضغط ثابت ، والسعة الحرارية عند حجم ثابت ، حيث تتمدد الغازات كثيرا بالحرارة [47]:

$$C_V = \left(\frac{\partial U}{\partial T} \right)_V \text{ : عند ضغط ثابت}$$

$$C_P = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_P \text{ عند حجم ثابت}$$

حيث تعني U الطاقة الداخلية للمادة، أما في حالة ثبات الضغط فتعني H إنتالبي المادة (وهي طاقة أعم من الطاقة الداخلية). وطبقا لهذا التعريف تكون السعة الحرارية هي معدل تغير الطاقة الداخلية للمادة بتغير درجة الحرارة ، أو معدل تغير إنتالبي المادة بتغير درجة الحرارة .

○ الأنتروبي **Entropy** :

ويرمز له ب S من اهم اساسيات الديناميكا الحرارية وهي تمثل مقدار الطاقة في النظام الفيزيائي التي لا يمكن استخدامها لإنتاج شغل. وهو خاصية تيرموديناميكية تصف الى أي مدى تصل درجة الفوضى وعدم انتظام جسيمات النظام ، وتشتت الطاقة المصاحبة لهذه الجسيمات. وعبارتها [48] :

$$dS = \frac{dQ}{T}$$

وكلما كان الانتظام قليلاً في النظام (العشوائية أكبر) كلما كانت قيمة الأنتروبي كبيرة ،
وكلما كان النظام أكثر انتظاماً (أقل عشوائية) كلما كانت قيمة الأنتروبي صغيرة.

II-8-3- الفعالية الكيميائية Chemical Reactivite:

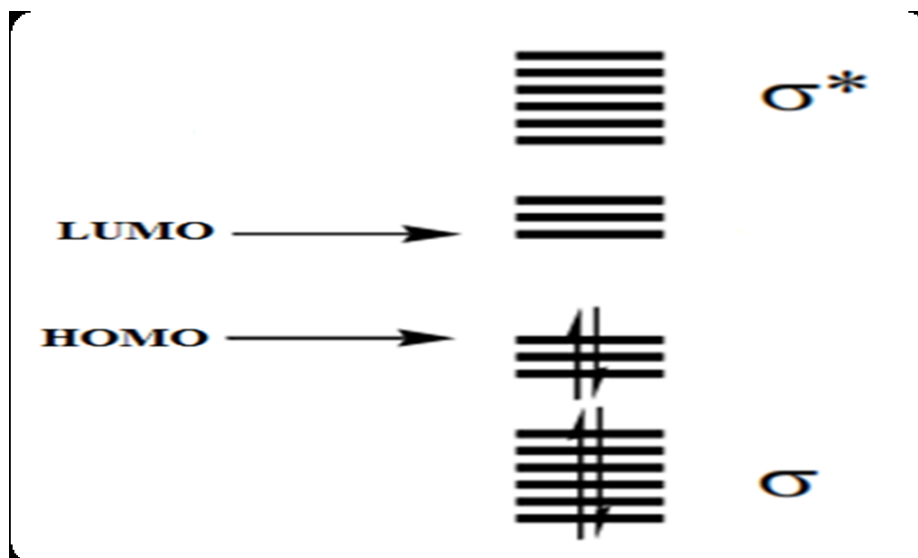
تكشف الكيمياء الحاسوبية عن فعالية التفاعل من خلال معرفة أماكن تموضع الإلكترونات في الجزيء يمكن إيجاد المواقع المحبة للنوى و المواقع المحبة للإلكترونات ، كما يمكن حساب شحنات الذرات منفردة و حساب العزم ثنائي القطب (أو العزم متعدد الأقطاب)، بالإضافة إلى الخصائص الحرارية مثل طاقة جيبس و الانتالبي [18] [34].

II-8-4- المطيافيات:

من بين أهم تطبيقات الكيمياء الحاسوبية دراسة التغيرات التي تطرأ على مختلف أطيف الأشعة الكهرومغناطيسية ((^{13}C , H^1), RMN, IR, RAMAN, uv-vis) حيث يمكن التعرف على هذه التغيرات في أطيف الجزيئات التي تم فحصها من خلال دراسة نظرية سريعة للبنية الإلكترونية ، تؤدي هذه التغيرات إلى وجود روابط بين الأطيف التجريبية والنظرية والتي يمكن من خلالها التعرف عن المجموعات الوظيفية المكونة للجزيء والخصائص الجزيئية للتعرف على الجزيء بصورة كاملة [49].

II-8-5- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO :

عبارة عن مصطلح يستخدم للإشارة إلى وضع المدارات الجزيئية من حيث شغلها بالإلكترونات . حيث يرمز لأعلى مدار جزيئي مشغول باسم HOMO، في حين أن أدنى مدار جزيئي غير مشغول يرمز له LUMO، وتدعى هذه المدارات باسم المدارات الحدودية. يستخدم الفرق الطاقوي بين هذين المدارين الحدوديين في معرفة استقرارية وثباته معقدات الفلزات الانتقالية، بالإضافة إلى اللون التي تظهره في المحاليل [45]. والشكل الموالي يوضح المدارات الجزيئية الحدودية:



الشكل II-2- رسم للمدرات الجزيئية HOMO و LUMO

مراجع اللغة الاجنبية :

- [1] **A. S. Pimentel, Cristiano R. W. Guimarães** and YM. *Molecular Modeling: Advancements and Applications* . J Chem. 2013;P.1-2.
- [2] **Halima Z, Azhar K.** *Etude des propriétés QSAR des amides synthétisés.* Université KASDI-MERBAH OUARGLA,2020.
- [3] **H.D.Höltje,G. Folkeis.** *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications.* VCH, New York, 1997.
- [4] **N,MELKEMI.** *Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques.* Thèse DOCTORAT EN SCIENCES. Université Mohamed Khider BISKRA.
- [5] **Audouze,C.** Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique. UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud, 2003.
- [6] **Liotta, D.** *Advances in Molecular Modeling, 1, Ed.* JAI Press, 1988.
- [7] **AIN, Ahmad F. Eweas IAM and.** *Advances in molecular modeling and docking as a tool for modern drug.* Der Pharma Chem. 2014;VOLUME 6 (ISSN 0975-413X):PAGE.211-228.
- [8] **K, Aicha.** *Etude par la modélisation moléculaire des relations structures-propriétés de quelques séries hétérocycliques bioactives.* Université Mohamed Khider - Biskra; 2015.
- [9] **CJ, Cramer.** *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models.* John Wiley. Ltd JW& S, editor. 2004. page 4.
- [10] **A.R. Leach,** *Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications.* Addison Wesley Longman Ltd. Harlow. 1996, 25-130.
- [11] E. Schrodinger, *Ann. phys. Leipzig, 76, 361 (1926).*

- [12] **RR, Nadendla.** *Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking. Gen Artic.* 2004;9(5):pp 51-60.
- [13] **Levine, I. N.** *Quantum Chemistry, 5th Edition.* USA, New Jersey, Prentice-Hall. Inc 2000.
- [15] **Æ. Frisch, and M. J. Frisch,** *Gaussian 98 User's Reference, 2nd Edition.* U. S. A. Gaussian, Inc 1999.
- [16] **E.schrodinger.** *the physical review. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules.* Vol.28, No.6 : s.n.
- [17] **M. Born, J.R. Oppenheimer.** *Ann. Physik,* 84, 457 (1927).
- [18] **D, Young.** *COMPUTATIONAL CHEMISTRY A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems.* John Wiley. John Wiley & Sons, Inc. 2001. pp 19-199.
- [19] **Nassour, A.** *Thèse de doctorat, université Paul Verlaine-Metz.* 2008, 24-25.
- [20] **Jensen, F.** *Introduction to computational chemistry.* John wiley& sons. 2017.
- [21] **Holthausen, W. Koch and M.** *A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed.* Weinheim: Wiley VCHVerlag GmbH. 2001.
- [22] **P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London A117 (1928) 610-624.** (b) P. A. M. Dirac, Proc.Roy. Soc.London A118. 1928, 351-361.
- [23] **Cleydson Breno Rodrigues dos Santos, Cleison Carvalho Lobato, Marcos AlexandreCosta de Sousa,Williams Jorge da Cruz Macêdo and JCTC.** *Molecular Modeling: Origin, Fundamental Conceptsand Applications Using Structure-ActivityRelationship and QuantitativeStructure-Activity Relationship.* 2014;2:PP1-25.

- [25] **M. J. S. Dewar, G.L. Glady, J. J. P. Stewart.** *J. Am. Chem. Soc.* 106, 6771. 1978.
- [26] **W.P. Anderson, T. Cundari, R. Dargo, M.C. Zerner,** *Inorg.Chem.* 29, 1. 1990.
- [27] **M. J. S. Dewar, C. Jie and J. Yu,** *Tetrahedron.* 49, 5003. 1993.
- [28] **M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healey and J. J. P. Stewart,** *J. Am.Chem. Soc.*107, 3902 . 1985.
- [29] **Leach, A.R.** Empirical force field models: molecular mechanics, in *Molecular modeling: principles and applications*, Longman, A.W., Editor. Harlow, England. 1996.
- [30] **N. Allinger,** *Adv. Phys. Org. Chem.*, 13, 1. 1976.
- [31] **KARZAZI,Y.** *Structure électronique et champ de forces moléculaire descycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de lille.* 1996.
- [32] **D, HARKATI.** *Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique. thèse de doctorat, UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA.* 2013.
- [33] **BOUCHAREB, L. Fatima.** *Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat.* 09/01/2016.
- [34] **Lewars, E. G.** *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.* Springer. 2016.
- [35] URL - <http://www.lobos.nih.gov/Charmm>.
- [36] **K, Namboori KIR .GD.** *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications.* Springer-V. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, ISBN : s.n., 2008. PP217-219.
- [37] *HyperChem 5.0 user manuals, Hypercube, Inc., FL .* 1996.

- [38] **S. L. Mayo, B. D. Olafson** and W. A. Goddard III, J. Chem. Phys. 94, 8897. 1990.
- [39] **T. A. Halgren, J.** Computational Chem. 17, 490 . 1990.
- [40] [Http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index](http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index).
- [41] **Young, D.** *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems.* John Wiley & Sons. 2004.
- [42] **Belaidi, S.** *Thèse de doctorat, Université de Batna.* 2002.
- [43] **Tomberg, A.** *Gaussian 09W Tutorial. An introduction to computational chemistry using G09W and Avogadro software ,1-36.* 2013.
- [44]**K. B. Wiberg, J. Am. . Chem. Soc.** 87, 1070-1078 (1965).
- [45] [Https://ar.wikipedia.org](https://ar.wikipedia.org).
- [46] thermal energy. [Https://ar.wikipedia.org](https://ar.wikipedia.org).
- [47] heat capacity. [Https://ar.wikipedia.org](https://ar.wikipedia.org).
- [48] ENTROPY. [Https://ar.wikipedia.org](https://ar.wikipedia.org).
- [49]**Samsonowicz, M, Świsłocka, R., Regulska, E,& Lewandowski,W** .Experimental (FT-IR, FT-Raman, 1H, 13C NMR) and theoretical study of alkali metal 2-aminobenzoates. Journal of Molecular Structure, 887(1-3). 2008.

مراجع اللغة العربية :

- [14] **سمير باكوبن وأحلام هوده.** (تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية) مركز أبحاث الشرق الأوسط للجينات والتقنية البيولوجية. رأس نحاش، قضاء بترون، لبنان .

[24] كزار خع. دراسة تأثير الشحنات الموجبة والسالبة على الشكل الهندسي و الاطياف الاهتزازية لازوميرات البروموفلين
باسلوب نظرية دالة الكثافة DFT . رسالة ماجستير جامعة كربلاء كلية العلوم .2013.

الفصل الثالث:
العلاقة الكمية بنية
خاصية QSPR

III-1- مقدمة :

أدى تطوير تقنيات النمذجة الجديد إلى تنفيذ العديد من الأساليب QSPR (علاقة الكمية بنية - خاصة) و QSAR (علاقة الكمية بنية - النشاط) التي تعتمد في الغالب على البحث عن علاقة بين مجموعة من الأعداد الحقيقية، تسمى الواصفات الجزيئية، والخصائص أو النشاط الذي يرغب المرء في التنبؤ به. وتستخدم هذه الأساليب لتبرير البيانات التجريبية المتاحة و للتنبؤ بخصائص أو أنشطة للمركبات أو المركبات الجديدة التي لا تتوفر عنها بيانات تجريبية [1].

في السنوات الأخيرة، استمر استخدام طريقة QSPR في تطور، بل أصبح لا غنى عنه في الكيمياء الصيدلانية وفي تصميم الأدوية. الهدف هنا تقديم مبدأ نماذج QSPR و الأدوات المستخدمة المختلفة لتنفيذها وتقييمها : قواعد البيانات التجريبية، و الواصفات، وأدوات تحليل البيانات [2].

III-2- نبذة تاريخية عن QSPR :

قام وينتر بتنفيذ أعمال في مجال الارتباط الجزيئي في عام 1940. وكانت هذه بداية تاريخ QSAR/QSPR، بمعنى آخر هذه المرحلة الأولى من تطور نظرية و ممارسة QSAR/QSPR [3].

في عام 1863، لاحظ كروس [4] أن درجة الغليان ونقطة انصهار الألكانات تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية. كما لاحظ انخفاضاً في قابلية الذوبان في الماء للكحول مع زيادة عدد ذرات الكربون والكتلة الجزيئية، وتعتبر هذه أول صيغة عامة في QSPR.

بعد ذلك بخمس سنوات، في عام 1868 افترض كرام براون و فرازر [5] " أن النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لبنيته الكيميائية". بعد بضعة عقود، في عام 1893، أظهر ريتشي أن السمية الخلوية لبعض المركبات العضوية تتناسب عكسًا مع قابليتها للذوبان في الماء. وفي نهاية القرن التاسع عشر، لاحظ ماير في عام 1899 وأوفرتون في عام 1901 علاقة خطية بين نشاط المخدرات ومعامل الفصل بين الزيت و الماء [6] [7].

في عام 1962 أظهر هانسن [8] وجود علاقة ارتباط بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة والثوابت الإلكترونية σ " للبدائل، ويعتبر عام 1964 بداية طرق QSAR الحديثة. حيث أنشأ هان و فيجيتا الارتباطات الأولى بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية (MR, SAG, logP) والنشاط البيولوجي.

III-3 - تعريف QSPR:

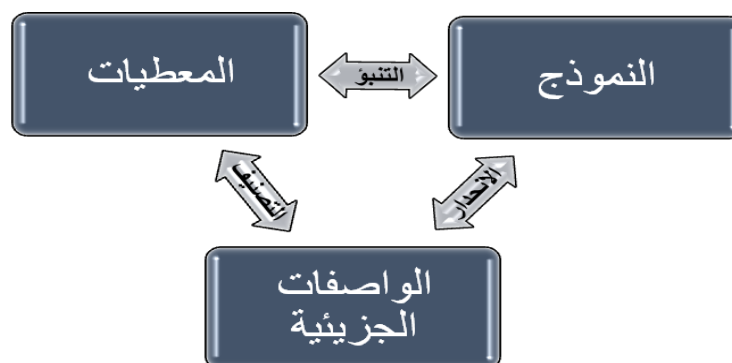
(QSPR): Quantitative Structure - Property Relationship.

تعتمد طرق QSPR على افتراض أن نشاط أو خاصية المركب الكيميائي مرتبطة بهيكله ، وبشكل أكثر تحديداً يؤكد هذا النهج الخصائص وتركيب المركب الكيميائي مرتبطان بخوارزمية رياضية معينة [9] ، إذن فإن QSPR نموذج رياضي الذي يتم من خلاله إنشاء روابط كمية بين التركيب الجزيئي لمجموعة من المركبات مع خاصية فيزيوكيميائية ، وتسمى الواصفات ، ويمكن وصف مراحل التطوير الرئيسية لنموذج QSPR على النحو التالي [10] :

- اختيار واصفات متكيفة مع إشكالية البنية-الخاصية .
- استغلال قيم الواصفات الجزيئية كمتغيرات لتحديد العلاقة التي تربطها مع الخاصية المدروسة، وذلك باستخدام آليات خاصة.
- إنشاء معايير الأداء والتحقق من شأنها أن تساعد في اختيار أفضل النماذج لمشكلة معينة وتقدير أخطاء التنبؤ.

III-4 - النموذج الرياضي:

النموذج الرياضي عبارة عن معادلة او مجموعة من المعادلات التي تصف سلوك النظام تحت الدراسة وهذه المعادلات يكون عددها مساويا لعدد المتغيرات فيها، وعادة هذه المعادلات تكون مبرمجة حيث تحل بواسطة الكمبيوتر وهذه هي الطريقة الأنسب للتعامل مع المعادلات الرياضية التي تتطلب حلا عدديا [11] .

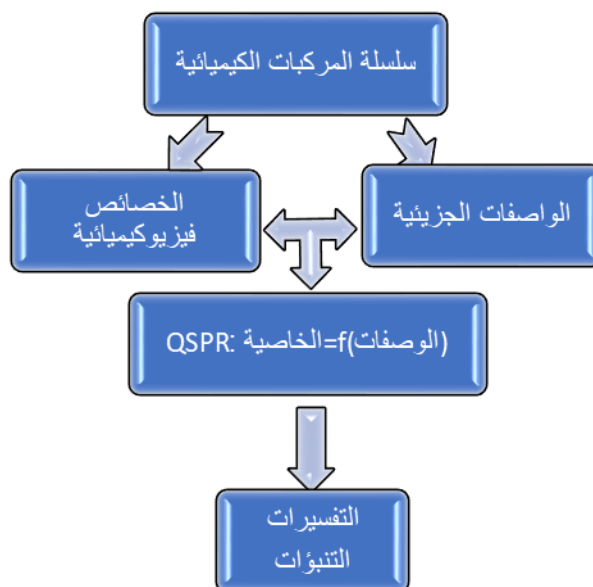


الشكل (III-1): خطوات النمذجة الجزيئية

III-5 - مبدأ QSPR :

يتمثل مبدأ دراسة QSPR (الشكل 1) في إيجاد علاقة رياضية تربط خصائص فيزيوكيميائية بمجموعة من الواصفات الجزيئية التي تقاس لسلسلة من المركبات المتماثلة في نفس الظروف التجريبية. والهدف من هذه الدراسات هو تحليل البيانات الهيكلية من أجل الكشف عن العوامل المحددة للنشاط أو الخاصية المدروسة. للقيام بذلك يمكن استخدام أنواع مختلفة من الأساليب الإحصائية ، ويمكن بعد ذلك استخدام التعبير الرياضي الذي تم الحصول عليه كوسيلة تنبؤية للخاصية المدروسة للجزيئات أو الجزيئات الجديدة التي لا تتوفر لها بيانات تجريبية . ويمكن ترجمة ذلك بالمعادلة التالية :

$$\text{الخاصية} = f(\text{الواصفات})$$



الشكل (III-2) : نموذج مبدأ دراسة العلاقة بين البنية و الخاصية.

III-6 - تطبيقات QSPR :

تعتبر دراسة QSPR ذات قيمة في العديد من الصناعات وهناك عدد كبير من تطبيقاتها نذكر منها مايلي [12]:

- تحسين النشاط الدوائي.
- التصميم العقلاني للعديد من المنتجات الأخرى مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي والعطور والأصبغ والمواد الكيميائية الدقيقة.
- تحديد المركبات الخطرة في المراحل الأولى من تطوير المنتج أو إسقاط مخزون المركبات الموجودة.
- التنبؤ بالسمية والآثار الجانبية للمركبات الجديدة.
- اختيار المركبات ذات الخواص الحركية الدوائية المثلى سواء كانت مستقرة أو متوفرة في النظم البيولوجية.
- التنبؤ بمجموعة متنوعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات.
- التنبؤ بمصير الجزيئات التي يتم إطلاقها في البيئة.

III-7 - الطرق الرياضية المستخدمة في نموذج QSPR:

الانحدار الخطي المتعدد (MRL).

انحدار المكونات الرئيسية (PCR).

انحدار المربعات الصغرى (PLS).

الشبكات العصبية الاصطناعية (ANN) [13].

III-8 - الواصفات الجزيئية :

الواصف الجزيئي هو قيمة عددية خاصة بتركيبية كيميائية معينة حيث يمكن الحصول على هذه القيم تجريبياً أو حساباً من بنية الجزيء. وتسمح الواصفات المحسوبة بعمل تنبؤات دون الحاجة إلى تخليق الجزيئات ، وهذا أحد أهداف النمذجة الجزيئية. تلعب الواصفات الجزيئية دوراً أساسياً في دراسات علاقة نشاط أو خاصية التركيب الكمي. ويتم استخدامها كمتغيرات مستقلة للتنبؤ بمتغير تابع (خاصية) ، واستخدام الواصفات الجزيئية في تطوير نماذج QSPR ليس بالمهمة السهلة. أولاً تم إدخال عدد كبير جداً من الواصفات الجزيئية ذات التعقيدات المختلفة والتصميمات المختلفة، وفي السنوات الأخيرة لم يتم وضع قاعدة صارمة لاختيار الواصفات المناسبة من العدد الكبير من الواصفات المتاحة وكان هذا الاختيار يعتمد غالباً على الحدس الكيميائي للباحثين أو بالانحناء

للتقاليد [14]. سنقدم أكثر الواصفات الجزئية استخداما وتلك التي تم استخدامها طوال عملنا حسب التصنيف التالي:

III- 8 - 1- واصفات أحادية الأبعاد 1D :

تستخدم هذه الواصفات بشكل شائع بسبب بساطتها الشديدة. يمكن الوصول إليها من الصيغة الأولية للجزء وتصف الخصائص العامة للمركب مثل عدد الذرات والكتلة الجزئية ... إلخ. وهي تفسير جيد لآليات التفاعل لأنها لا تسمح بأخذ التأثيرات الفراغية في الاعتبار [15].

III- 8 - 2- واصفات ثنائية الأبعاد 2D :

يتم حسابها من الصيغة المطورة للجزء.

- المؤشرات البنيوية ثنائية الأبعاد: التي تميز المكونات المختلفة للجزء ، وهي على سبيل المثال عدد الروابط الفردية أو المتعددة ، وعدد الحلقات ، وما إلى ذلك.
- المؤشرات الطوبولوجية ثنائية الأبعاد: يمكن الحصول عليها من التركيب ثنائي الأبعاد للجزء، وإعطاء معلومات عن حجمه وشكله العام وفروعه.

أمثلة: مؤشر Wiener [16] ، مؤشر Randic [17] و مؤشر Balaban [18] ... إلخ. تسمح لنا الواصفات ثنائية الأبعاد هذه بالتنبؤ بالخصائص الفيزيائية ولكنها غير كافية لتوضيح بعض الخصائص والأنشطة البيولوجية مثل السمية.

III- 8 - 3- واصفات ثلاثية الأبعاد 3D :

يتم تقييمها من المواقع النسبية للذرات في الفضاء ، ووصف خصائصها أكثر تعقيدًا ، وبالتالي تتطلب حساباتهم معرفة الهندسة ثلاثية الأبعاد للجزء [15].

- الواصفات الهندسية ثلاثية الأبعاد: أهمها الحجم الجزئي و السطح الذي يمكن للمذيب الوصول إليه.
- الواصفات الإلكترونية ثلاثية الأبعاد: تسمح بتحديد الأنواع المختلفة من التفاعلات بين الجزيئات وداخل الجزيئات ، ولها تأثير كبير على النشاط البيولوجي للجزيئات. يتطلب حساب معظم هذه الواصفات البحث في الهندسة التي تكون فيها الطاقة ضئيلة ، وغالبًا ما تتضمن كيمياء الكم.

III-8-4 - واصفات رباعية الأبعاد 4D :

حيث تتوافق مع قياس الخصائص ثلاثية الأبعاد (الجهد الكهروستاتيكي ، الكراهية للماء ، الرابطة الهيدروجينية... إلخ) للجزيء في أي نقطة في الفضاء. وبالتالي سنكون قادرين على التمييز بين واصفات 4D التي تتطلب محاذاة الجزيء التي تسترشد بدراسة مجمعات ligand-target قبل الحساب. و يتم الحصول على هذه الواصفات من خلال حساب مجالات التفاعلات الجزيئية (CoMFA ، CoMSIA) بين جزيء و مسبار يمثل جزيء آخر (ماء، أميد ... إلخ) [19-22].

III-9 - خصائص QSPR:

تتواجد في نمذجة QSPR مجموعة متنوعة من الخصائص حيث تشمل هذه الأخيرة خصائص فيزيوكيميائية ومن بين هذه الخصائص نذكر مايلي:

○ السطح الجزيئي (SAG) :

هو عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الموجودة في المحيط ، وهو ما يفسر سطح التلامس المستقبلي Ligand-Recepto [23] [24]. حيث يسمح برنامج HyperChem بحساب سطح الشبكة (SAG) مهما كانت المساحة التي يمكن الوصول إليها من المذيب أو سطح فان دير والس [24].

○ مساحة الشبكة :

الطريقة الشبكية هي الطريقة الأسرع والأكثر تقريبًا. بغض النظر عن المنطقة التي يمكن الوصول إليها بالمذيبات [25]. وفي هذه النظرية يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة يحدد السطح الخارجي لجميع المجالات الذرية سطح فان دير والس [26].

○ الحجم الجزيئي (V) :

هو حجم يشغله الجسم في درجة الحرارة والضغط العاديين. حسابه مشابه جدًا لحساب السطح ، يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية [27]:

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

حيث : w : الكتلة الجزيئية و d : الكثافة .

○ معامل التجزئة ($\log P$):

هو أحد المعايير المستخدمة على نطاق واسع في دراسات QSPR في العلوم الصيدلانية والكيمياء الحيوية والسمية والبيئية. و هو عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة ، وتقرب الوسط إلى جسم الكائن الحي وخصائصه البيولوجية فقد تكون المواد منخفضة الدهون للغاية أقل قدرة على تمرير الأغشية الدهنية والمواد التي تتراكم بدرجة عالية في الأنسجة الدهنية وبالتالي قد لا تحرر الاستجابة البيولوجية. وقدر هانش و ليو Léo et Hunch أن الجزئيات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية. إن أفضل طريقة لتقدير قدرة المركب على الذوبان في الوسط المائي والوسائط العضوية هو قياس قابلية الذوبان ويقدر ذلك بحساب توزيع الدواء بين وسط مائي وعضوي مكون من مذيب الاكتانول [23].

$$\text{Log } P = \frac{[C]_{\text{octanol}}}{[C]_{\text{eau}}}$$

$[C]_{\text{octanol}}$: هو تركيز المادة المذابة في الطور العضوي (أوكتانول).

$[C]_{\text{eau}}$: هو تركيز المادة المذابة في الطور المائي .

○ القطبية :

هي عبارة عن التوزيع الإلكتروني في المادة ، و ضرورية لربط الجزئيات الضخمة في أغشية الكائن الحي، وبالتالي تحدد ما إذا كانت الاستجابة البيولوجية قد تحدث أم لا [28].

○ الانكسارية المولية (MR) :

الانكسار هو حالة خاصة من الحجم الجزيئي، لان الانكسارية هي جودة انكسار الجسم، حيث تستخدم في الكهرباء الإشعاعية، و علم الأحياء [29].

في الكيمياء تعتبر الانكسارية الجزيئية معيارًا مهمًا لقياس العامل الفراغي، وهي مهمة في الحالة التي يكون فيها البديل يحتوي على π إلكترونات أو أزواج حرة [28]. تعرف الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية :

$$MR = V \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} = \frac{3}{4} \pi N_A Pol$$

V : الحجم الجزيئي .

n : معامل الانكسار .

N_A : عدد أفقارو .

Pol : الاستقطابية.

○ الاستقطاب (Pol):

الاستقطاب في الجزيء هو السهولة التي تتشوه بها السحابة الإلكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي . يمكن أن تؤدي قابلية الاستقطاب لجزيء ما إلى تحسين قابليتها للذوبان في الماء . تلعب هذه الخاصية دوراً مهماً جداً في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية [28]:

$$P(e) = \epsilon_0 \alpha E$$

حيث :

$P(e)$: معامل الأستقطاب.

ϵ_0 : ثابت العزل الكهربائي.

α : لحظة الثنائي الكهربائي المستحث.

○ الكتلة الجزيئية (MW) :

هي النسبة بين كتلة الجزيء ووحدة كتلة الذرات " uma " (ما يعادل 1/12 من كتلة ذرة الكربون 12) وبالتالي فهي بلا وحدة . يتم الحصول عليها عن طريق إضافة الكتلة الذرية لكل ذرة من الجزيء مضروبة في مؤشرها العددي في الصيغة الخام أو تقاس تجريبياً بمطياف الكتلة [28].

○ طاقة التمييه (HE) :

التمييه عبارة عن عملية ذوبان، و الاماهة في المحلول تعني إحاطة جزيئات المذيب بالمادة المذابة . ويمكن استخدام السوائل المختلفة كمذيبات ، لكن الماء هو المذيب الأكثر استخداماً [30] . في الوسائط لا تحيط الجزيئات القطبية نفسها بجزيئات الماء، مما يتسبب في ظهور روابط هيدروجينية بينها ، حيث تتفاعل المجموعات المانحة للبروتون مع ذرة الأكسجين في الماء ومجموعات المستقبل للبروتون مع ذرة الهيدروجين [31] .

تعتبر طاقة الإماهة عاملاً يحدد ثبات التوافقات الجزيئية المختلفة في المحاليل المائية [28] . ويعتمد حساب طاقة الماء على المنطقة المكشوفة التي تعتمد على نوع ذرة المجموعات الجزيئية التي يمكن أن تكون مانحة لروابط

هيدروجينية مثل: OH ، NH ، PH ... أو غيرها من المجموعات المستقبلية التي تحمل أزواجًا حرة مثل: O ، N ، S ، P ، ...

○ الطاقة الكلية (E_T):

يمكن استخدام الطاقة الإجمالية المحسوبة والملاحظة لجزء أكثر استقرارًا المقاسة بوحدة ev ، كواصف جزئي كمي . ثم حساب هذه الطاقة التقريبية من أجل التشكل الأمثل للهندسة الأكثر استقرارًا مع الحد الأدنى من بنية الطاقة . [32]

○ طاقات المدارات الحدودية:

تلعب المدارات الحدودية دورًا رئيسيًا في العديد من التفاعلات الكيميائية وآليات التفاعل . و تعد طاقات هذه المدارات معيارًا شائعًا جدًا في كيمياء الكم وفي دراسات QSPR [33] [34]:

طاقة **HOMO** (E_{HOMO}): وهو أعلى مستوى طاقة في الجزيء يحتوي على إلكترونات ويقاس بوحدة . ev

طاقة **LUMO** (E_{LUMO}): وهو أقل مستوى طاقة في الجزيء لا يحتوي على إلكترونات ويقاس بوحدة .ev

○ فرق الطاقة E_{gap} :

يتم حسابها بالعلاقة التالية: HOMO-LUMO ، وتقاس بوحدة ev ، وتعني الطاقة بين أعلى مدار جزئي مشغول و أدنى مدار شاغر ، وهو مؤشر استقرار مهم . ويستخدم فرق الطاقة هذا كمقياس لاستشارة الجزيء [35].

○ عدد المانحات للرابطة الهيدروجينية (NDH):

يعني (NHD) بأنه عدد المانحات لرابطة الهيدروجين في الجزيء . و هو عدد الذرات التي تحتوي على خلية كمومية فارغة وتحتوي على هيدروجين حمضي ، أي ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة غير متجانسة) كما في الأمينات ، والكحوليات ، والثيول [36].

○ عدد المستقبلات للرابطة الهيدروجينية (NHA) :

يعرف (NHA) بأنه عدد مستقبلات رابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على أزواج غير مرتبطة (نيتروجين أو أكسجين أو فلور) وقادرة على الترابط بواسطة روابط الهيدروجين مع جزيئات أخرى [36].

○ عدد الروابط الدوارة (N_{roth}) :

وهي عدد الروابط البسيطة و غير الحلقية و ليست الجانبية المرتبطة بالهيدروجين حيث انه لا تعد الرابطة C-N دوارة لأنها تملك حاجز طاقة دوراني عالي. وتعتبر كواصف جيد لتعبير عن التوافر البيولوجي القموي للأدوية، وعددها الكبير يدل على مدى مرونة المركب [37].

○ مساحة سطح القطبية الجزيئية (TPSA) :

و تعتبر خاصية جيدة للتنبؤ بخصائص ADME مثل إمتصاص الأمعاء البشرية و نفاذية الغشاء دم ، مخ... إلخ. و تعرف على أنها مجموع الذرات قطبية (أكسجين و أزوت مرتبط بالهيدروجين) [37].

III-10- عموميات حول القياسات في الكيمياء :

القياسات الكيميائية هي أداة تستخدم لاستخراج المعلومات ذات الصلة والمفيدة من البيانات الفيزيائية والكيميائية الخام التي تم قياسها أو المعرفة ، وهي تعتمد على البناء ثم استغلال نموذج السلوك المعتمد على أداة إحصائية. يمكن أن يتعامل مع الأنظمة المعقدة وبالتالي متعدد المتغيرات عمومًا. حيث يغطي اليوم جميع تطبيقات الكيمياء والفيزياء وعلوم الحياة والاقتصاد وعلم الاجتماع والأساليب الإحصائية وعلوم الكمبيوتر أيضًا، غالبًا ما نفضل أن المصطلح الأقل تقييدًا (بالنسبة للكيمياء) ل " التحليل متعدد المتغيرات " في الأجهزة يتمثل في نمذجة متغيرات عدد

معين من المتغيرات ، والتي سنسميها متغيرات (Y التي تتطلب تحليلًا كيميائيًا على سبيل المثال) كدالة لمتغيرات أخرى تسمى متغيرات X والتي يمكن قياسها " بسهولة " حتى تتمكن من القيام بذلك دون الحصول على المتغيرات الأولى [38].

III-10-1- طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR) :

الانحدار هو أداة إحصائية تقوم ببناء نموذج إحصائي وذلك لتقدير العلاقة بين متغير تابع (Y) الذي يمثل الخاصية الفيزيوكيميائية ومجموعة من المتغيرات المستقلة X_1, X_2, \dots, X_K التي تمثل الواصفات الجزيئية، حيث تتجمع ادلة إحصائية توضح العلاقة بين المتغيرات ويفيدنا هذا في [39] :

- تحديد شكل العلاقة بين المتغيرات رياضيا وبيانيا.
- توضيح اتجاه العلاقة بين المتغيرات.
- التنبؤ بقيمة المتغير التابع بدلالة المتغيرات الأخرى.

يمكن استخدام الانحدار الخطي المتعدد في حالة توفر الشروط التالية [39]:

1. أن تكون العلاقة خطية بين المتغيرات المستقلة و المتغير التابع.
2. أن تكون البيانات متوزعة توزيعا طبيعيا للمتغيرات المستقلة و المتغير التابع.
3. يجب أن تكون قيم المتغير التابع من المستوى الترتيبي على الأقل .

III-10-2- إختبارات لعملية الإحصاء :

بعد الحصول على نتائج معادلة الانحدار يجب علينا أن نبين هل أن هذه المعاملات مقبولة من الناحية الاحصائية أي معنوية احصائيا مع التنويه بأن المعنوية تكون لكل معامل على حدى ، توجد العديد من الأساليب والطرق التي يتم من خلالها اختيار أفضل نموذج للتعبير عن العلاقة بين المتغيرات المستقلة والمتغير التابع نذكر منها: معامل الارتباط الخطي (r) ، معامل التحديد R^2 ، الاختبار الاحصائي (F) ... إلخ.

III-10-2-1- معامل الارتباط الخطي (r) :

يعرف معامل الارتباط الخطي الذي يرمز له ب r بأنه عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين [40]، حيث تأخذ العلاقة بين المتغيرين ثلاث صور مختلفة حسب إشارة معامل الارتباط كما يلي :

○ $r = -1$ ارتباط عكسي تام (كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل سالب)، أي المتغيران لا يتغيران في نفس الاتجاه.

○ $r = +1$ ارتباط طردي موجب تام (كل المشاهدات تقع على خط مستقيم ذي ميل موجب)، أي المتغيران يتغيران في نفس الاتجاه .

○ $r = 0$ عدم وجود أي ارتباط بين المتغيرين [41] .

قوة العلاقة :

عندما يكون $(-1 \leq r \leq +1)$ فإن القيمة تدل على وجود ارتباط إحصائي بين المتغيرين ، وتكون قوته أضعفه حسب قرب أو بعد r من ± 1 ، ومنه يكون التمييز بين الارتباط الطردي أو العكسي ، ويمكن تمثيل درجات قوة العلاقة (الشكل 2) كالتالي [42] :

ارتباط عكسي					ارتباط طردي					
قوي جداً	قوي	متوسط	ضعيف	ضعيف جداً	ضعيف جداً	ضعيف	متوسط	قوي	قوي جداً	
-1	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3	0	0.3	0.5	0.7	0.9	1

ارتباط تام
عكسي

ارتباط تام
طردي

الشكل (III-3): تمثيل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين .

قياس الارتباط r :

يمكن قياس معامل الارتباط الخطي بدلالة القراءات لبيانات المتغيرين X و Y ، باستخدام الصيغة التالية [43]:

$$r = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{\sqrt{n \sum X^2 - (\sum X)^2} \sqrt{n \sum Y^2 - (\sum Y)^2}}$$

حيث :

n : عدد الازواج قيم المتغيرين .

$\sum XY$: مجموع حاصل ضرب Y في X .

$\sum X$: مجموع قيم X .

$\sum Y$: مجموع قيم Y .

$\sum X^2$: مجموع مربعات قيم X .

$\sum Y^2$: مجموع مربعات قيم Y .

III-10-2-2- معامـل التحديد (R^2):

يعرف معامـل التحديد بأنه مربع معامـل الارتباط ويرمز له بالرمز R^2 ، وهو معامـل يستخدم لمعرفة مدى جودة التوفيق لخط الانحدار المقدر للمتغير التابع على المتغير المستقل ، قيمته تكون موجبة محصورة بين الصفر والواحد أي: $0 < R^2 < 1$ ، يحسب بالعلاقة التالية [44]:

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{Y}_1 - Y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - Y)^2}$$

حيث :

\bar{Y}_1 : القيمة التقديرية للمتغير التابع.

Y_i : المتغير التابع .

Y : متجه البعد n .

يكون التقدير جيدا كلما اقتربت قيمة R^2 من الواحد. إذا كان $R^2=1$ يعني أنه يوجد علاقة تامة بين المتغيرين التابع والمستقل أي أن المتغير المستقل يساهم بنسبة 100% في التغير الحاصل في المتغير التابع [44].

III-10-2-3- معامـل تحديد المعدل (R^2_{adj}):

هذا المعامـل يستخدم في الانحدار المتعدد لأنه يأخذ في الاعتبار درجة الحرية ، ويتم حسابه بالعلاقة التالية [45]:

$$R^2_{adj} = \sqrt{\frac{r^2(n-1) - p}{n - p - 1}}$$

n : هو عدد المشاهدات (الجزئيات) .

P : هو عدد المتغيرات المستقلة (الواصفات) .

r^2 : معامـل تحديد النموذج .

III-10-2-4- الانحراف المعياري (SD) :

يمكن أيضاً تقييم موثوقية التنبؤ بالمتغير التابع بقيمة الخطأ المعياري لتقدير " S " أو الانحراف المعياري (SD) ،
يتم حسابه بالعلاقة التالية [46] :

$$SD = \frac{\sum_i^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - p - 1} = \frac{SSE}{n - p - 1}$$

III-10-2-5- معامل الارتباط عبر التحقق (R²_{cv}):

يمكن استخدام الإجراء الإحصائي عبر التحقق للتقييم التنبؤي لنماذج QSPR ، ويتم إعطاء المعامل الذي
يصف التحقق من خلال المعادلة التالية [47] :

$$R_{CV}^2 = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{pred} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i (Y_i^{obs} - Y_i^{mean})^2}$$

III-10-2-6- إختبار فيشر F :

يسمح لنا معامل فيشر Fischer باختبار الفرضية الصفرية، وهي علامة على وجود علاقة واضحة بين المتغير
الموضح والمتغيرات التوضيحية. تكون المنطقة الحرجة لهذا الاختبار على شكل (F_{tab} < F) العتبة. إذا تجاوزت
الكمية الملحوظة F الحد الأدنى (F_{tab})، فإننا نرفض الفرضية H₀ و اذا كان العكس فإننا نحتفظ ب H₀
[45]. ويتم حسابه من خلال المعادلة التالية :

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n - p - 1}{RSS}$$

حيث : P هو عدد واصفات النموذج النهائي n ، هو عدد الجزئيات . ويمكن حساب ESS و RSS من خلال
العلاقتين التاليتين :

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

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

III-10-2-7- معامـل التنبؤ Q^2 :

إذا كانت R^2 مقياساً لصحة الارتباط ، فإن Q^2 هي مقياس لصحة التنبؤ، يقيس القدرة التنبؤية للنموذج ويعطى بواسطة العلاقة [47]:

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY}$$

III-11- التحقق من النموذج :

مهما كان الهدف النهائي لنموذج QSPR يجب التحقق من صحته قبل تفسيره أو استخدامه لأغراض تنبؤية. هناك حلول مختلفة لضمان صحة النموذج، منها التحقق المتقاطع وهو عملية تسمح لك باختيار الدقة التنبؤية للنموذج ، وهذه العملية تعتمد على حساب معايير إحصائية مثل : مجموع المربعات المتبقية RSS ، مجموع المربعات المتنبأة $PRESS$ ، مجموع المربعات الإجمالية TSS ، حسن التوافق R^2_{adj} ، معامـل ارتباط التحقق المتبادل R^2_{CV} ، التحقيق القياسي من أخطاء التنبؤ S_{PRESS} ، وخطأ التنبؤ (PE) ، ويتم حساب هذه المعلمات الإحصائية من العلاقات التالية [45]:

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

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

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

$$R^2_{CV} = 1 - \frac{PRESS}{TSS}$$

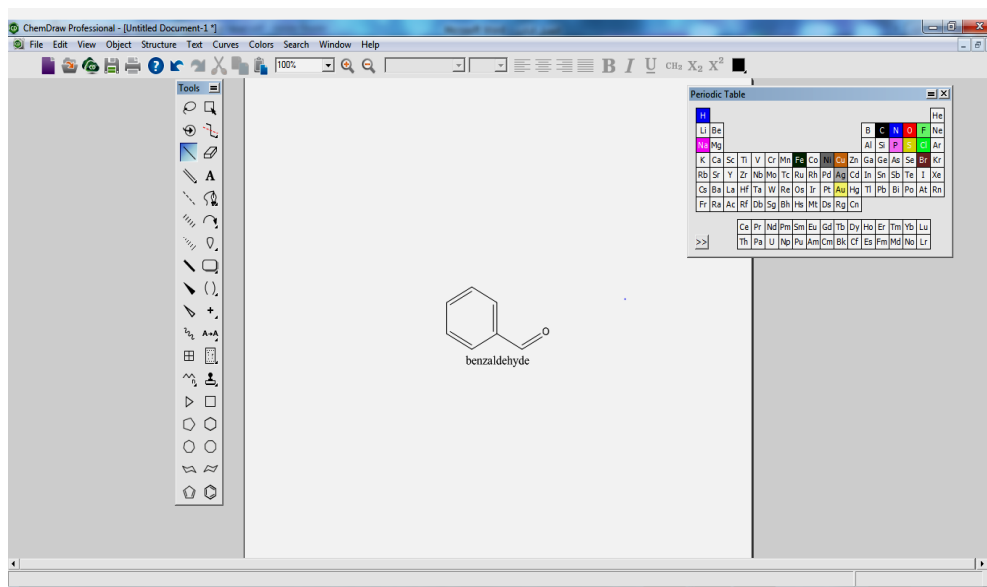
$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$$

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

III-12- البرمجيات المستعملة لتطبيق QSPR في هذا العمل هي :

من أجل بناء نموذج رياضي لتحديد الخصائص الفيزيوكيميائية للألدهيدات الأروماتية تم استعمال عدة برمجيات الكمبيوتر مختلفة الوظائف، لذا في هذا العمل سنتطرق للبعض منها :

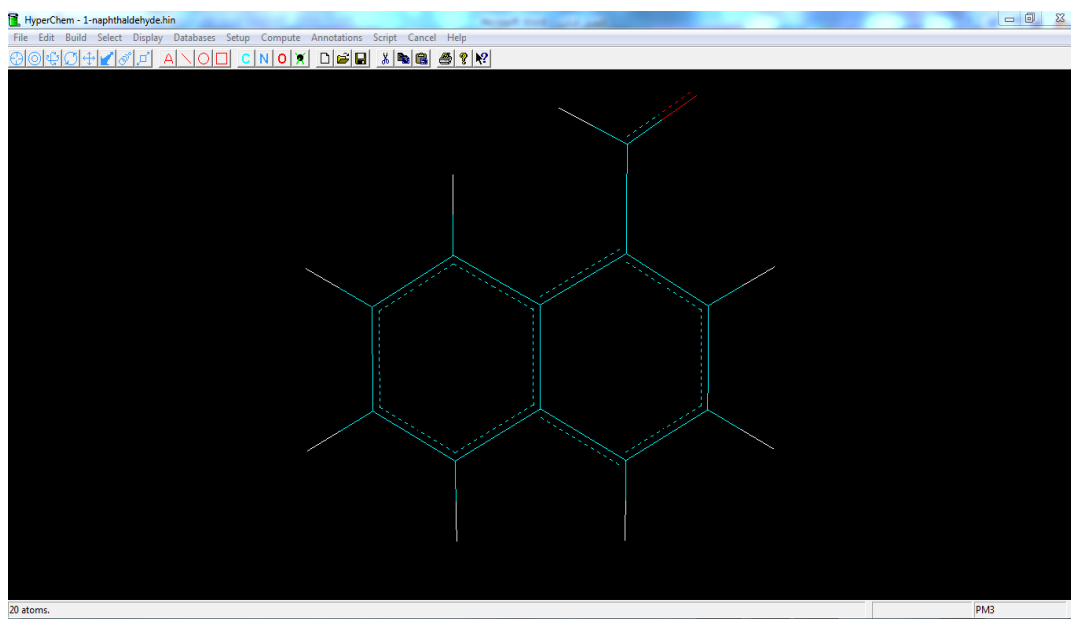
✚ برنامج **Chemdraw** : هو برنامج سهل الاستخدام لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية الأبعاد و الصور الفراغية المختلفة، كما يشمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط والكثافة الإلكترونية [48] [49].



الشكل (III-4): برنامج Chemdraw .

✚ برنامج **Hyperchem** : هو تقنية و أحد البرمجيات المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، وهو يستخدم في رسم الجزيئة ببعدين وثلاثة أبعاد وبإحداثيات خطية وصولاً إلى أفضل شكل مستقر للجزيئة [25] [50].

وفي هذا العمل استعملنا النمذجة الجزيئية التي تتضمن طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية MM^+ ، والطرق شبه تجريبية PM3) التي تمكننا تحديد هندسة والخصائص الفيزيوكيميائية للجزيئات [51].



الشكل (III-5): برنامج Hyperchem.

برنامج **DRAGON**: وهو عبارة عن تقنية تستخدم لحساب الواصفات الجزيئية، الذي أنجز من طرف العالم **Milano**، حيث ان هذه الواصفات تستعمل لتقييم الجزئي (النشاط أو الخصائص الفيزيوكيميائية) ([52] .

الواصفات الجزيئية الناتجة عن برنامج **DRAGON** تستخدم لحساب وتقدير الخصائص الفيزيوكيميائية. وهو له القدرة في حساب حتى 250251 جزيئة . حيث أول إصداره كان عام 1997، وفي الوقت الحالي أضيفت له عدة واصفات جزيئية جديدة .

يستطيع برنامج **DRAGON** حساب عدة انواع من الواصفات الجزيئية وكذلك الواصفات الطوبولوجية والهندسية وبعض خصائص الجزيئات الفيزيوكيميائية مثل السطوح و الحجم الجزيئية ، الأنكسارية ، عدد الروابط القابلة للتدوير [52] .



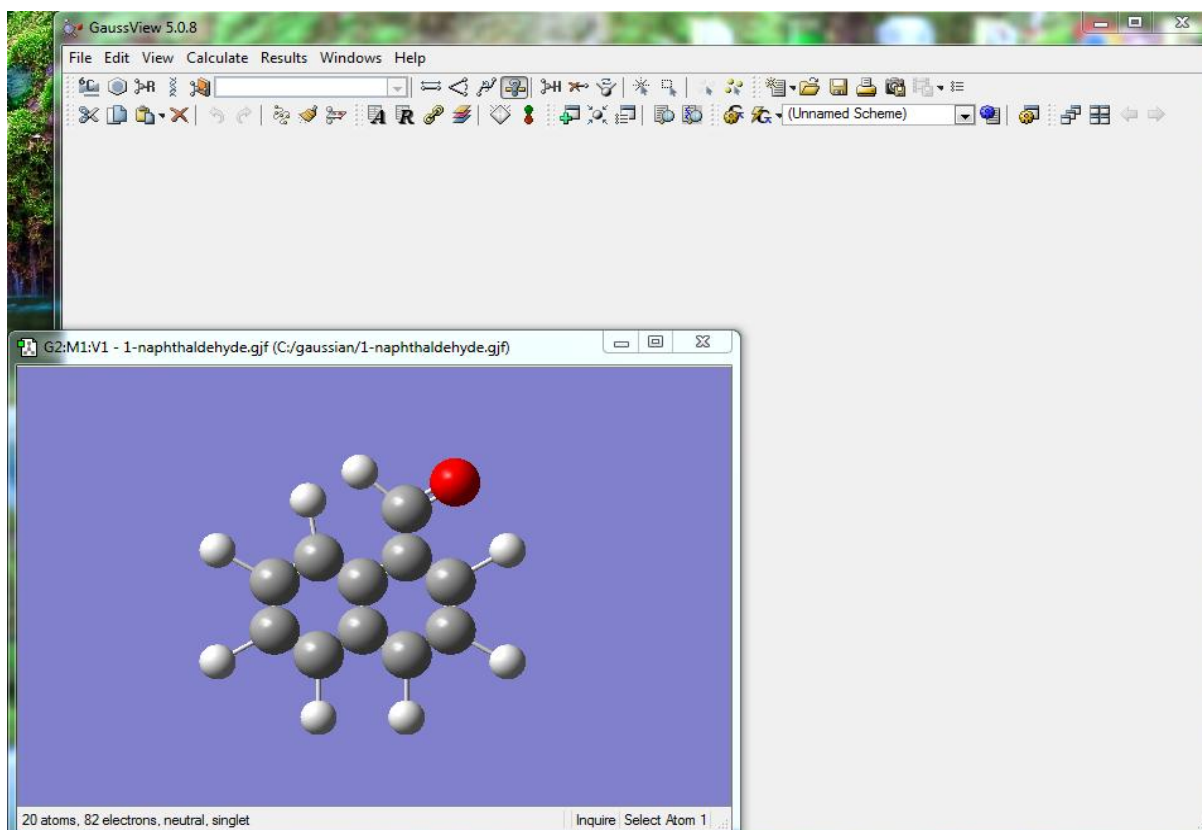
الشكل (III-6): الواصفات الجزيئية في برنامج DRAGON .

برنامج Gaussian 09W: هو برنامج حسابي يمكنه إجراء العديد من العمليات الحسابية على جزيء معين [53]، ويعتبر من البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحاسوبية ويمكنه العمل على أي جهاز كمبيوتر في نظام تشغيل ويندوز Windows و ليونكس Linux [54].

برنامج Gauss view 5.0.8: تابع لشركة Gaussian ومن خلاله نستطيع إدخال بيانات الحسابات من معلومات عن الشكل الفراغي والشحنة وطريقة العمل المتبعة ونوع العمل المراد تنفيذه، ثم يختار أي طريقة من طرق الحساب لتحسين وحساب مواصفات الجزيئات [55].

ومهمة هذه البرمجيات إظهار النتائج والرسوم الفراغية والبيانية و الحركية (في حالة الاهتزازات و آليات التفاعل)

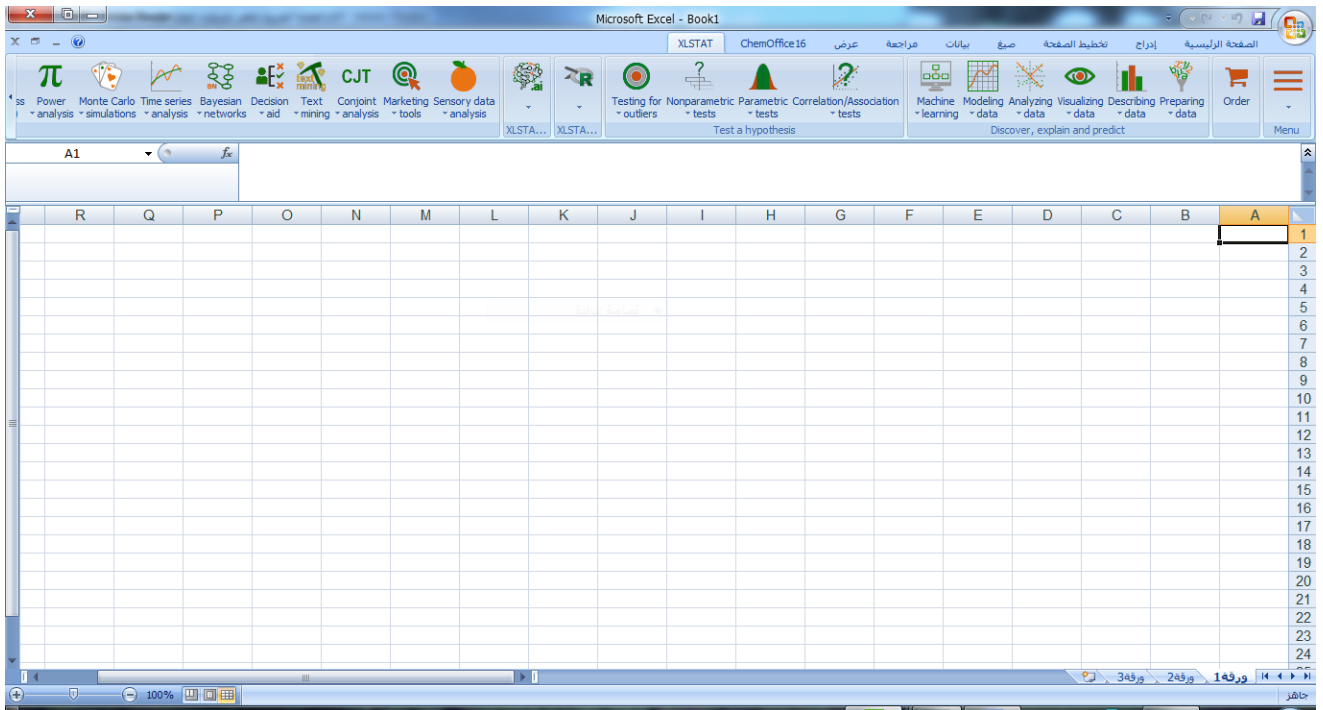
.... [55]



الشكل (III-7): برنامج Gauss view 5.0.8 .

برنامج **XLSTAT** : وهو تقنية تقوم بتحليل البيانات الإحصائية، وتابع لبرنامج EXCEL Microsoft، وهو متاح منذ عام 1996 . حيث يتم اختيار هذا البرنامج لأنه موثوق به جدًا و يحتوي على الكثير من المميزات منها [51]:

1. نستطيع تحليل المكونات الرئيسية وذلك بطريقة الانحدار الخطي (البسيط والمتعدد) .
2. يمكننا من تقييم جودة البيانات ، ويحدد أخطاء حسابية تساعدنا على تحسين عملنا .
3. يتضمن بعض الأدوات التي تسهل التصور من البيانات .
4. XLSTAT يقدم تشكيلة واسعة من الاختبارات الإحصائية التي تسمح لنا باختبار الفرضيات .



الشكل (III-8): برنامج XLSTAT.

مراجع اللغة الأجنبية :

- [1] **S.Chtita, M.Ghamali, M.Larif, A.Adad, R.Hmammouchi, M.Bouachrine and Tahar Lakhli** , *Prediction of biological activity ofimidazo[1,2-a] pyrazine derivatives bycombining DFT and QSAR results, International Journal of Innovative Research inScience, Engineering and Technology, 2013, 2(12):7951 - 7962.*
- [2] **A.R. Katritzky, D.C. Fara, R.O. Petrukhin.** (2002), *Top. Med. Chemm 1333-1356.*
- [3] **T, Andrey A. and T, Alla P.** QSPR/QSAR: State-of-art, weirdness, the future. *Molecules*, 2020, 25.6: 1292.
- [4] **A.F.A Cros.** Action de l'alcool amylique sur l'organisme Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine, Université Strasbour , Strasbour , 1863.
- [5] **Fraser, A.C. Crum-Brown and T.R.** *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, Thebia, Codeia, Morphia, Nicotia, Earth and Environmental Science Transactions.* Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1869, 693–739 : s.n., of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1868, 151–203; On theConnection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part II: On the Physiological Action of the Ammonium Bases derived from Atropia and Conia, Earth and .
- [6] **H. Meyer.** *Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 42, 1899, 109–118.
- [7] **E. Overton.** *Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie Ed. G. Fischer, Jena.* 1901.
- [8] **A-R.L. Lipnick,** *Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology, Trends in Pharmacological Sciences,* 7,1986, 161–

- 164.b-R.L. Lipnick, "Hans Horst Meyer and the lipid theory of narcosis", *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(7), 1989, 265–269.
- [9] E.J, C. Hansch and. Lien, "Structure-activity relationships in antifungal agents. A survey", *Journal of Medicinal Chemistry*,. 14(8), 1971, 653–670.
- [10] Gerd B. Rocha, Ricardo O. Freire, Alfredo M. Simas, and James J. P. Stewart, 2003, *RM1: a reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I*, Departamento de Química Fundamental - CCEN - UFPE, 50590-470 - Recife PE, Brazil. Stewart Computational Chemistry, 15210 Paddington, Colorado. Springs CO 80921-2512, USA. 172p.
- [11] Houda, Samar B & Ahlam. MEGBI Training Course Molecular Modelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health (IGEEH) Karlsruhe, Germany. 120p. 16/07/2011
- [12] Puzyn, T. Leszczynski, J. & Cronin, M.T. *Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications*. Germany: Springer Science & Business Media B.V. 2010.
- [13] J. Ghasemi, S. Saaidpour, Steven D. Brown / *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 805 . (2007) 27–32.
- [14] Karelson, M. *Molecular descriptors in QSAR/QSPR*, Wiley, New York,. 2000.
- [15] khadidja, bellifa. *doctorat en chimie physique: etude des relations quantitatives structure-toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. « modélisation QSAR »*,. universite abou bekr belkaïd de tlemcen, 2015.
- [16] Wiener, H. *Structural determination of paraffin boiling points*. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 17–20.
- [17] Randic, M. *Characterization of molecular branching*. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6609–6615. 1975,.

- [18] **Balaban, A.T.** *Highly Discriminating Distance-Based Topological Index*, *Chem.Phys. Lett.* 1982, 89, 399-404.
- [19] **R.D. Cramer, D.E. Patterson, and J.D. Bunce.** *Comparative molecular field analysis(ComFA): Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins"*, *Journal of the American Chemical Society*, 110(18), 1988,5959-5967.
- [20] **A. Goulon-Sigwalt-Abram.** *Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments"*, *Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), France*, 2008.
- [21] **C. Navajas, A. Poso, K. Tuppurainen, and J. Gynther.** *"Comparative Molecular Field Analysis(ComFA) of MX Compounds using different Semi-Empirical Methods: LUMO Field and its Correlation with Mutagenic Activity"*. *Molecular Informatics*, 15(3), 1996 ,189–193.
- [22] **Bonachera, F.** *"Les triplets pharmacophoriques flous : développement et applications"*, *Thèse de Doctorat, Université Lille 1 Sciences et Technologies*. France, 2011.
- [23] **Thakur, A. Thakur. M.** *Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity*, *3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2013.
- [24] **E.N.C.H. H.CHEM,** *HyperChem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube*. Editor 1996: CANADA. P. 366.
- [25] **HyperChem.** (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, EL 32601; USA, (2007). <http://www.hyperchem.com>.
- [26] **I.O.** *3D QSAR MODELS, Department of Organic-chemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest, Romania*.
- [27] **Y.Cohen.** *Pharmacologie moléculaire, Masson, 1978*.

- [28] **Belaidi, N. Melkemi and S.** *Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives.* International journal of chemical research vol 4,pp,2012, 134-139.
- [29] site internet: *.formules-physique.com.*
- [30] Site internet: *.aterloo.ca/science.*
- [31] **S. Belaidi, A. Dibi, and M. Omari.** *A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics, Turkish Journal of Chemistry.* vol. 26,pp. 2002, 491–500.
- [32] **J. P.W. Atkins.** *de Paula, Atkins' Physical Chemistry, 7th ed, Oxford University Press, Oxford. 2002.*
- [33] **Fukui, K.** *Theory of Orientation and Stereoselection, Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, 2, 1975, 34–39.*
- [34] **Franke, R.** *Theoretical Drug Design Methods, Elsevier Amsterdam, 1984, 115–123.*
- [35] **Kikuchi, O.** *Systematic QSAR Procedures with Quantum Chemical Descriptors, Molecular Informatics, 6(4), 1987, 179–184.*
- [36] **S.Chtita.** *Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments, thèse doctorant. Université Moulay Ismail, Maroc, 2017.*
- [37] **Iyyappan, C, C. Praveen, and K. Hemalatha.** *"Design, Preliminary QSAR Study and Drug-Likeness Score Of Isobenzofuran Analogues C. Iyyappan 1, C. Praveen 2, K. Hemalatha 1 and K. Girija."*
- [38] **O.Afoufou.** *étude quantitative des relations structure –activité dans les 4-aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire master , université Biskra , 2013.*

- [40] **Houda, Samar.B & Ahlam.** *MEGBI Training Course MolecularModelling, Institute for Genetic Engineering, Ecology and Health. (IGEEH) Karlsruhe, Germany. 16/07/2011,p120.*
- [41] **Martin.G, LaffortP.** *Odeurs et désodorisations dans l'environnement.* Lavoisier, Tec&Doc, Paris. 1991.
- [42] **Jungfleisch, M. Berthelot and E.** *Ann. Chim.Phys., (4) 26 (1872) 396-407.*
- [43] **T, Lanez.** *Cours de technique de purification en synthèse organique, Université de Kasdi Merbah Ouargla.*
- [44] **B, Stefan.** *Unknown, Short Manual to the Chemical DrawingProgram ChemDraw®, university of zurich IfC Department of Chemistry. 2015,p22.*
- [45] **N.Melkemi.** *Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques, thèse doctorant. université Biskra, 2013.*
- [46] **A.Guendouzi.** *Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires , thèse doctorant. Université Abou bekerbelkaid de Tlemcen , 2015.*
- [47] **Y.Yousfi.** *étude QSAR de l'activité anti -oxydante d' une série de composés phénoliques, mémoire master université Tlemcen,2017.*
- [48] ChemOffice,PerkinElmer Informatics, 2010.
- [49] **Young, D.** *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. (2004).*
- [53] **M. J. Frisch, et al.** *Gaussian 09, Revision B.01Gaussian, Inc. 2009.*
- [54] **Tomberg, A.** *Gaussian 09W Tutorial.*

مراجع اللغة العربية :

[39] أ.د. ثائر داود سلمان. الانحدار الخطي المتعدد، فرع العلوم النظرية كلية التربية الرياضية ، جامعة بغداد.

- [50] زواري أحمد رشيدة. رسالة ماجستير، دراسة البرمترات المحبة للماء والكارهة على السطح المشترك (محب للماء/ كاره للماء للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 16 ذرة. جامعة ورقلة. 2005.
- [51] بن عمارة سناء. مذكرة ماستر. نموذج العلاقة (البنية الكيميائية- معامل التوزيع $Log Kow$) للمركبات العضوية بإستعمال طريقة QSPR. 2015.
- [52] تخة مباركة. مساهمة في دراسة العلاقة (بنية كيميائية-رائحة) بإستعمال طريقة آلات الشعاع الساند (SVM) (تطبيق على عائلة البيرازين). جامعة قاصدي مرباح ورقلة كلية العلوم والعلوم الهندسية قسم هندسة طرائق. شهادة ماجستير. 2008.
- [55] آمنة مأمون، خيرة خشاشة. " دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية الكيميائية لمشتقات الإندولينون " مذكرة ماستر في الكيمياء العضوية ، جامعة الوادي. 2020. ص40.

الجزء التطبيقى

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة

IV-1- مقدمة :

في الجزء النظري تطرقنا لمفهوم النمذجة الجزيئية ومراحل تطورها في التنبؤ بخصائص المركبات التي يصعب تحقيقها تجريبياً . في السنوات الأخيرة تطور استخدام اساليب النمذجة نذكر منها QSPR التي تحقق لنا نماذج رياضية باستعمال الانحدار الخطي المتعدد MLR .

في هذا الفصل سنحسب نماذج رياضية تمكننا من التنبؤ بالخصائص الترموديناميكية (E_{Th} , C_v , S) المرتبطة بمياكل الألدهيدات الأروماتية عن طريق QSPR باستعمال عدة برمجيات مختلفة الوظائف .

IV-2- الأجهزة والبرمجيات المستعملة :

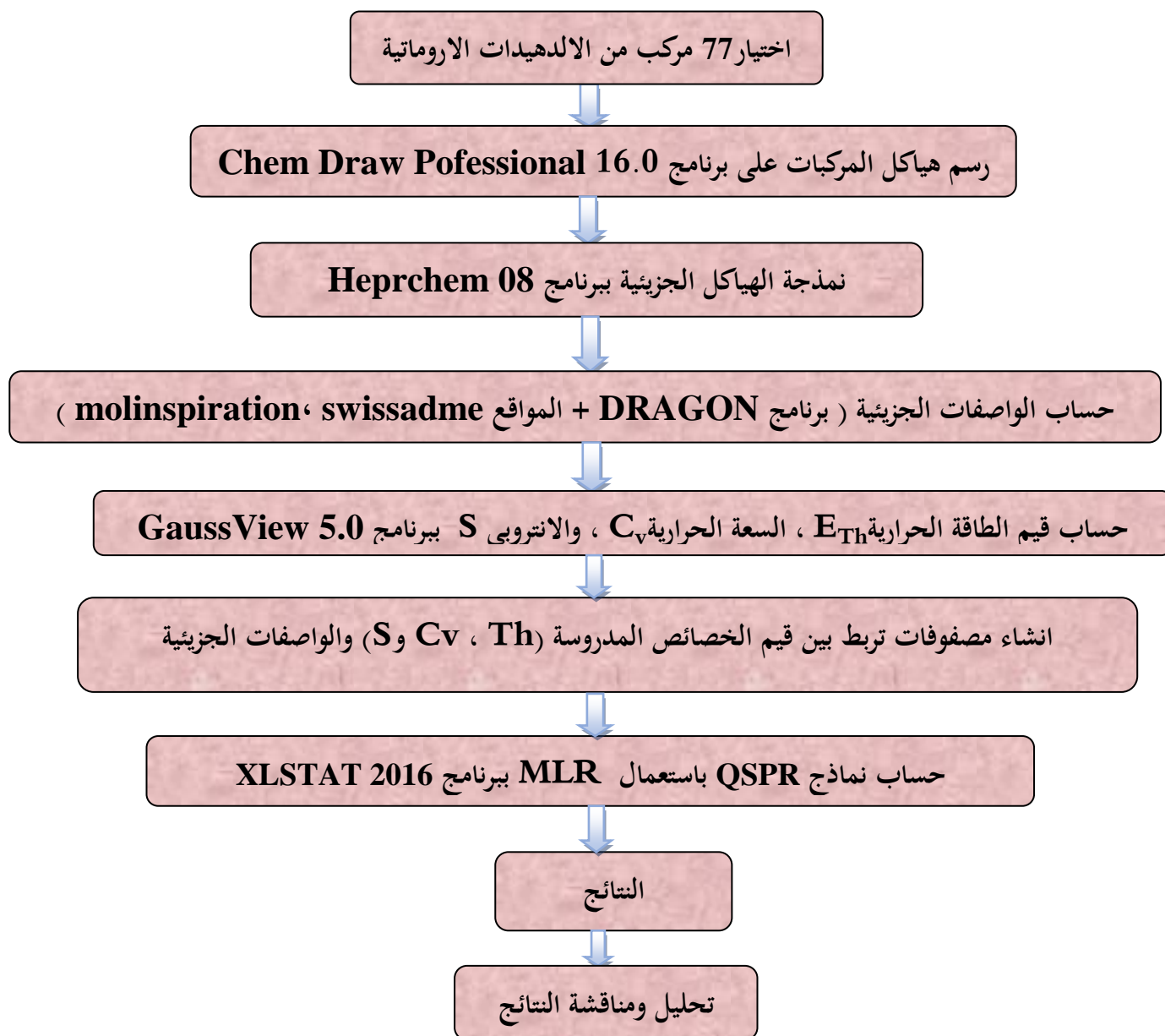
الأجهزة :

تم استخدام جهاز كمبيوتر من نوع DELL ذو الخصائص التالية :

1. المعالج Intel (R) Core™ i5 -2520M CPU @2.50 GHz .
2. الذاكرة (RAM) : 64Go بنظام تشغيل وينداوز Windows 7 .
3. سعة القرص الصلب : HDD 222 GB .

البرامج :

تم استعمال البرمجيات المذكورة في الجزء النظري (الفصل الثالث) وقد ذكرت كذلك في مخطط خطوات التجريبية التالية:



الشكل (IV-1): خطوات العمل التجريبية

جدول (1-IV) : المركبات المدروسة

الرقم	اسم المركب (IUPAC)	الرقم	اسم المركب (IUPAC)
1	1-naphthaldehyde	40	3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde
2	2,3,4-Trihydroxybenzaldehyde	41	3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyde
3	2,3,5-Trichlorobenzaldehyde	42	3-Hydroxybenzaldehyde
4	2,3-Dihydroxybenzaldehyde	43	3-Methoxy-4-hydroxybenzaldehyde
5	2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	44	3-Methoxysalicylaldehyde
6	2,4,6-Trihydroxybenzaldehyde	45	3-Nitrobenzaldehyde
7	2,4-Dichlorobenzaldehyde	46	3-Tolualdehyde
8	2,4-Dihydroxybenzaldehyde	47	4-(Dimethylamino)benzaldehyde
9	2,4-Dimethoxybenzaldehyde	48	4-(Pentyloxy)benzaldehyde
10	2,5-Dihydroxybenzaldehyde	49	4,6-Dimethoxy-2-hydroxybenzaldehyde
11	2-Anisaldehyde	50	4-Acetamidobenzaldehyde
12	2-Bromobenzaldehyde	51	4-Anisaldehyde
13	2-Chloro-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde	52	4-Biphenylcarboxaldehyde
14	2-Chloro-4-hydroxycarboxaldehyde	53	4-Bromobenzaldehyde
15	2-Chloro-5-nitrobenzaldehyde	54	4-Butoxybenzaldehyde
16	2-Chloro-6-fluorobenzaldehyde	55	4-Chlorobenzaldehyde
17	2-Chlorobenzaldehyde	56	4-Cyanobenzaldehyde
18	2-Fluorenicarboxaldehyde	57	4-Ethoxybenzaldehyde
19	2-Fluorobenzaldehyde	58	4-Ethylbenzaldehyde
20	2-Hydroxy-1-naphthaldehyde	59	4-Fluorobenzaldehyde
21	2-Hydroxy-3-nitrocarboxaldehyde	60	4-Hydroxy-1-naphthaldehyde
22	2-Hydroxybenzaldehyde	61	4-Hydroxy-3-nitrobenzaldehyde
23	2-Methyl-1-naphthaldehyde	62	4-Hydroxybenzaldehyde
24	2-Nitrobenzaldehyde	63	4-Isopropylbenzaldehyde
25	2-Tolualdehyde	64	4-Methyl-1-naphthaldehyde
26	3,4,5-Trihydroxybenzaldehyde	65	4-Nitrobenzaldehyde
27	3,4-Dihydroxybenzaldehyde	66	4-Phenoxybenzaldehyde
28	3,4-Dimethoxy-5-hydroxycarboxaldehyde	67	5-Bromosalicylaldehyde
29	3,5-Dibromo-4-hydroxycarboxaldehyde	68	5-Bromovanillin
30	3,5-Dibromosalicylaldehyde	69	5-Chlorosalicylaldehyde
31	3-Anisaldehyde	70	5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyde
32	3-Bromo-4-hydroxycarboxaldehyde	71	6-Chloro-2-fluoro-3-methylbenzaldehyde
33	3-Bromobenzaldehyde	72	Benzaldehyde
34	3-Chloro-2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde	73	Pentafluorobenzaldehyde

35	3-Chlorobenzaldehyde	74	Phenanthrene-9-carboxaldehyde
36	3-Cyanobenzaldehyde	75	Phenyl-1,3-dialdehyde
37	3-Ethoxy-2-hydroxycarboxaldehyde	76	p-Tolualdehyde
38	3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde	77	Terephthaldicarboxaldehyde
39	3-Fluorobenzaldehyde		

IV-3- شرح خطوات العمل التجريبية :

لإنجاز هذا العمل قمنا بعدة خطوات قصد حساب النماذج الرياضية وهذا باستعمال برمجيات مختلفة ،وهذه الخطوات متسلسلة كما يلي :

1. اخترنا 77 مركب من الألدهيدات الأروماتية من المرجع [1] .
2. رسم البنية الجزيئية لهذه المركبات على برنامج **Chem Draw Pofessional 16.0** ، ويحفظ الملف بصيغة (***.mol**) MDL Molfile .
3. فتح الملف (***.mol**) في برنامج النمذجة الجزيئية **Hyperchem** لحساب طاقات الاستقرار وذلك بواسطة الميكانيكا الجزيئية **MM⁺** و الطرق نصف التجريبية **PM3** ، ويحفظ الملف بشكل **.HIN** .
4. حساب الواصفات الجزيئية: تم حساب الواصفات الجزيئية باستعمال برنامج **DRAGON** حيث تم حساب 3 كتل (**GETAWAY** ,**Topological descriptors** ,**Constitutional descriptors**) ، وكذلك باستعمال الموقعين **swissadme** و **molinspiration** بالإضافة الى خصائص **QSAR** في برنامج **Hyperchem** .
5. حساب قيم الخصائص (الطاقة والسعة الحرارية و الانتروبي) بواسطة فتح ملفات (***.mol**) في برنامج **gaussview 5.0.8** فتظهر بنية المركب على مساحة العمل للبرنامج ونختار نوعية العمل (**Opt+ freq**) والمستوى **HF** باستعمال مجموعات الاساس **6-31G** ثم يبدأ البرنامج بالحساب تلقائيا .
6. انشاء مصفوفات تربط بين قيم الخصائص المدروسة (**Th** ، **Cv** و **S**) والواصفات الجزيئية المحسوبة على ورقة **Excel** .
7. تطبيق تقنية **QSPR** وهذا للحساب الإحصائي بطريقة الانحدار الخطي المتعدد **MLR** باستخدام البرنامج الإحصائي **XLSTAT** ، وحساب قيم معاملات التحديد **R²** حيث هذه المعاملات تأخذ

- القيم بين (0، 1) وكلما اقترب معامل التحديد إلى 1 يعني هذا وجود علاقة جيدة بين الخاصية المختارة والواصف ، وذلك يؤدي إلى الوصول لنموذج أفضل .
8. تم تصميم معادلة النموذج الرياضي لكل كتلة على حدا والذي يربط بين الخاصية المختارة و مجموعة الواصفات الجزئية المرتبطة بها .
9. يتم اختيار أفضل نموذج رياضي للانحدار الخطي على أساس أعلى قيم لمعامل التحديد R^2 والتنبؤ Q^2 ، وكذلك على أقل عدد من الواصفات الجزئية المتشكلة لمعادلة النموذج .

المرحلة الأولى: دراسة العلاقة بنية- خاصية (SPR)

4-IV- الواصفات الجزئية المحسوبة :

قمنا بحساب نوعين من الواصفات الجزئية فيزيوكيميائية وبيولوجية كما يلي :

• الواصفات الفيزيوكيميائية :

تم حساب هذه النوع من الواصفات عن طريق برنامج DRAGON وذلك باختيار 3 مجموعات (كتل) وهي : الواصفات الأساسية (Constitutional descriptors) و الواصفات الطوبولوجية (Topological descriptors) و واصفات GETAWAY ، ونتائجها كانت كما يلي :

جدول (2-IV) : كتل الواصفات الجزئية المحسوبة ب DRAGON

الكتل	عدد الواصفات في الكتلة	عدد الواصفات بعد الحساب
الواصفات الأساسية Constitutional descriptors	48	35
الواصفات الطوبولوجية Topological descriptors	119	84
واصفات GETAWAY	197	187

- ومجموعة من الواصفات الأخرى تم حسابها عن طريق **Hyperchem** ، وذلك بعملية تحسين المركب بواسطة **MM⁺** و **PM3** ثم نستخرج خصائص **QSPR** (**QSPR properties**) للمركبات مثل : الحجم والكتلة و الاستقطابية
- ومجموعة اضافية تم حسابها انطلاقاً من موقع **swissadme** و موقع **molinspiration** .

يعتمد اختيار الواصفات على طبيعة المركبات المدروسة والخاصية المستهدفة . حيث تم اختيار نوعين من الواصفات هما كتلة الواصفات الاساسية (**Constitutional descriptors**) المحسوبة ب **DRAGON** بالإضافة الى الواصفات المحسوبة عن طريق **Hyperchem** والمواقع (**swissadme, molinspiration**) وهذا لبناء النماذج المتعلقة بالخصائص (**E_{Th}, C_v, S**) . وهذا باستعمال تقنية الانحدار الخطي المتعدد بواسطة البرمجية المستعملة في هذا العمل وهي **XLSTAT 2016** .

جدول (3-IV) : نتائج الواصفات الجزيئية الخاصة بالكتلة الاساسية (**Constitutional descriptors**)

المحسوبة ب **DRAGON**

المركب	nX	nO	Nc	nH	RBF	RBN	ARR	SCBO	nBO	nBT	Ms	Mp	Me	Mv	Ss	Sp	Se	Sv	AMW	MW
1	0	1	11	8	0.048	1	19.5	13	21	2.33	0.73	0.99	0.7	28	14.5	19.86	13.9	7.81	156.19	
2	0	4	7	6	0.059	1	15	11	17	3.42	0.65	1.06	0.64	37.67	11.1	17.96	10.84	9.07	154.13	
3	3	1	7	3	0.071	1	15	11	14	2.91	0.88	1.07	0.81	32	12.31	14.95	11.41	14.96	209.45	
4	0	3	7	6	0.063	1	14	10	16	3.2	0.67	1.04	0.65	32	10.65	16.63	10.33	8.63	138.13	
5	0	4	10	12	0.154	4	18	14	26	2.58	0.63	1.02	0.6	36.17	16.39	26.61	15.63	7.55	196.22	
6	0	4	7	6	0.059	1	15	11	17	3.42	0.65	1.06	0.64	37.67	11.1	17.96	10.84	9.07	154.13	
7	2	1	7	4	0.071	1	14	10	14	2.82	0.82	1.04	0.76	28.22	11.45	14.63	10.71	12.5	175.01	
8	0	3	7	6	0.063	1	14	10	16	3.2	0.67	1.04	0.65	32	10.65	16.63	10.33	8.63	138.13	
9	0	3	9	10	0.136	3	16	12	22	2.58	0.64	1.02	0.61	31	14.17	22.4	13.52	7.55	166.19	
10	0	3	7	6	0.063	1	14	10	16	3.2	0.67	1.04	0.65	32	10.65	16.63	10.33	8.63	138.13	
11	0	2	8	8	0.111	2	14	10	18	2.58	0.66	1.01	0.63	25.83	11.95	18.19	11.41	7.56	136.16	
12	1	1	7	5	0.071	1	13	9	14	2.56	0.79	1.01	0.74	23.08	11.09	14.21	10.39	13.22	185.02	
13	1	3	8	7	0.105	2	16	12	19	2.94	0.7	1.04	0.66	35.28	13.27	19.84	12.63	9.82	186.6	
14	1	2	7	5	0.067	1	14	10	15	3.01	0.74	1.04	0.7	30.11	11.05	15.63	10.52	10.44	156.57	
15	1	3	7	4	0.125	2	18	12	16	3.34	0.73	1.07	0.71	40.11	11.75	17.17	11.43	11.6	185.57	
16	2	1	7	4	0.071	1	14	10	14	3.21	0.75	1.06	0.72	32.11	10.53	14.81	10.12	11.33	158.56	
17	1	1	7	5	0.071	1	13	9	14	2.72	0.76	1.02	0.71	24.44	10.6	14.3	10.01	10.04	140.57	

194.24	7.77	17.5	24.75	18.26	32.83	0.7	0.99	0.73	2.19	27	17	24	0.706	1	0.037	10	14	1	0	18
124.12	8.87	9.42	14.49	9.68	28.33	0.67	1.04	0.69	3.15	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	19
173.19	8.2	14.41	21.19	14.95	33.67	0.69	1.01	0.71	2.59	22	14	20.5	0.786	1	0.045	8	11	2	0	20
167.13	9.83	11.24	18.18	11.35	42	0.66	1.07	0.67	3.5	17	12	18	0.5	2	0.118	5	7	4	0	21
122.13	8.14	9.82	15.31	10.19	26.33	0.65	1.02	0.68	2.93	15	9	13	0.667	1	0.067	6	7	2	0	22
170.22	7.4	15.5	22.75	16.26	29.67	0.67	0.99	0.71	2.28	24	14	20.5	0.786	1	0.042	10	12	1	0	23
151.13	9.45	10.72	16.85	10.89	36.33	0.67	1.05	0.68	3.3	16	11	17	0.545	2	0.125	5	7	3	0	24
120.16	7.07	10.9	16.86	11.5	22.33	0.64	0.99	0.68	2.48	17	9	13	0.667	1	0.059	8	8	1	0	25
154.13	9.07	10.84	17.96	11.1	37.67	0.64	1.06	0.65	3.42	17	11	15	0.545	1	0.059	6	7	4	0	26
138.13	8.63	10.33	16.63	10.65	32	0.65	1.04	0.67	3.2	16	10	14	0.6	1	0.063	6	7	3	0	27
182.19	7.92	14.04	23.73	14.63	36.67	0.61	1.03	0.64	2.82	23	13	17	0.462	3	0.13	10	9	4	0	28
279.91	18.66	11.99	15.76	12.9	31.17	0.8	1.05	0.86	2.83	15	11	15	0.545	1	0.067	4	7	2	2	29
279.91	18.66	11.99	15.76	12.9	31.17	0.8	1.05	0.86	2.83	15	11	15	0.545	1	0.067	4	7	2	2	30
136.16	7.56	11.41	18.19	11.95	25.83	0.63	1.01	0.66	2.58	18	10	14	0.6	2	0.111	8	8	2	0	31
201.02	13.4	10.9	15.53	11.55	28.75	0.73	1.04	0.77	2.88	15	10	14	0.6	1	0.067	5	7	2	1	32
185.02	13.22	10.39	14.21	11.09	23.08	0.74	1.01	0.79	2.56	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	33
226.56	13.33	12.05	19.24	12.11	57.03	0.71	1.13	0.71	4.07	17	14	18	0.429	1	0.059	3	8	1	5	34
140.57	10.04	10.01	14.3	10.6	24.44	0.71	1.02	0.76	2.72	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	35
131.14	8.74	10.7	15.2	10.98	28.83	0.71	1.01	0.73	2.88	15	10	16	0.6	1	0.067	5	8	1	0	36
166.19	7.55	13.52	22.4	14.17	33	0.61	1.02	0.64	2.75	22	12	16	0.5	3	0.136	10	9	3	0	37
166.19	7.55	13.52	22.4	14.17	33	0.61	1.02	0.64	2.75	22	12	16	0.5	3	0.136	10	9	3	0	38
124.12	8.87	9.42	14.49	9.68	28.33	0.67	1.04	0.69	3.15	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	39
152.16	8.01	11.93	19.52	12.41	31.5	0.63	1.03	0.65	2.86	19	11	15	0.545	2	0.105	8	8	3	0	40
167.13	9.83	11.24	18.18	11.35	42	0.66	1.07	0.67	3.5	17	12	18	0.5	2	0.118	5	7	4	0	41
122.13	8.14	9.82	15.31	10.19	26.33	0.65	1.02	0.68	2.93	15	9	13	0.667	1	0.067	6	7	2	0	42
152.16	8.01	11.93	19.52	12.41	31.5	0.63	1.03	0.65	2.86	19	11	15	0.545	2	0.105	8	8	3	0	43
152.16	8.01	11.93	19.52	12.41	31.5	0.63	1.03	0.65	2.86	19	11	15	0.545	2	0.105	8	8	3	0	44
151.13	9.45	10.72	16.85	10.89	36.33	0.67	1.05	0.68	3.3	16	11	17	0.545	2	0.125	5	7	3	0	45
120.16	7.07	10.9	16.86	11.5	22.33	0.64	0.99	0.68	2.48	17	9	13	0.667	1	0.059	8	8	1	0	46
149.21	6.78	13.49	21.85	14.27	26.33	0.61	0.99	0.65	2.39	22	11	15	0.545	2	0.091	11	9	1	0	47
192.28	6.41	17.81	29.72	19	31.83	0.59	0.99	0.63	2.27	30	14	18	0.429	6	0.2	16	12	2	0	48
182.19	7.92	14.4	23.73	14.63	36.67	0.61	1.03	0.64	2.82	23	13	17	0.462	3	0.13	10	9	4	0	49
163.19	7.77	13.41	21.29	13.96	33.5	0.64	1.01	0.66	2.79	21	12	17	0.5	2	0.095	9	9	2	0	50
136.16	7.56	11.41	18.19	11.95	25.83	0.63	1.01	0.66	2.58	18	10	14	0.6	2	0.111	8	8	2	0	51

182.23	7.59	16.5	23.75	17.26	32	0.69	0.99	0.72	2.29	25	12	22	0.8	2	0.08	10	13	1	0	52
185.02	13.22	10.39	14.21	11.09	23.08	0.74	1.01	0.79	2.56	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	53
178.25	6.6	16.21	26.84	17.24	30.33	0.6	0.99	0.64	2.33	27	13	17	0.462	5	0.185	14	11	2	0	54
140.57	10.04	10.01	14.3	10.6	24.44	0.71	1.02	0.76	2.72	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	55
131.14	8.74	10.7	15.2	10.98	28.83	0.71	1.01	0.73	2.88	15	10	16	0.6	1	0.067	5	8	1	0	56
150.19	7.15	13.01	21.07	13.72	27.33	0.62	1	0.65	2.48	21	11	15	0.545	3	0.143	10	9	2	0	57
134.19	6.71	12.5	19.75	13.26	23.83	0.63	0.99	0.66	2.38	20	10	14	0.6	2	0.1	10	9	1	0	58
124.12	8.87	9.42	14.49	9.68	28.33	0.67	1.04	0.69	3.15	14	9	13	0.667	1	0.071	5	7	1	1	59
172.19	8.2	14.41	21.19	14.95	33.67	0.69	1.01	0.71	2.59	22	14	20.5	0.786	1	0.045	8	11	2	0	60
167.13	9.83	11.24	18.18	11.35	42	0.66	1.07	0.67	3.5	17	12	18	0.5	2	0.118	5	7	4	0	61
122.13	8.14	9.82	15.31	10.19	26.33	0.65	1.02	0.68	2.93	15	9	13	0.667	1	0.067	6	7	2	0	62
148.22	6.44	14.1	22.63	15.02	25.67	0.61	0.98	0.65	2.33	23	11	15	0.545	2	0.087	12	10	1	0	63
170.22	7.4	15.5	22.75	16.26	29.67	0.67	0.99	0.71	2.28	24	14	20.5	0.786	1	0.042	10	12	1	0	64
151.13	9.45	10.72	16.85	10.89	36.33	0.67	1.05	0.68	3.3	16	11	17	0.545	2	0.125	5	7	3	0	65
198.23	7.93	17.01	25.07	17.72	35.5	0.68	1	0.71	2.37	26	16	23	0.75	3	0.115	10	13	2	0	66
201.02	13.4	10.9	15.53	11.55	28.75	0.73	1.04	0.77	2.88	15	10	14	0.5	1	0.067	5	7	2	1	67
231.05	12.16	13.01	19.75	13.76	33.92	0.68	1.04	0.72	2.83	19	12	16	0.5	2	0.105	7	8	3	1	68
156.57	10.44	10.52	15.63	11.05	30.11	0.7	1.04	0.74	3.01	15	10	14	0.6	1	0.067	5	7	2	1	69
167.13	9.83	11.24	18.18	11.35	42	0.66	1.07	0.67	3.5	17	12	18	0.5	2	0.118	5	7	4	0	70
172.59	10.15	11.72	17.7	12.3	33.78	0.69	1.04	0.72	3.07	17	11	15	0.545	1	0.059	6	8	1	2	71
106.13	7.58	9.31	13.98	9.74	20.67	0.66	1	0.7	2.58	14	8	12	0.75	1	0.071	6	7	1	0	72
196.08	14.01	9.86	16.54	9.43	59	0.7	1.18	0.67	4.54	14	13	17	0.462	1	0.071	1	7	1	5	73
206.25	7.93	18.5	25.75	19.26	35.33	0.71	0.99	0.74	2.21	28	18	27	0.889	1	0.036	10	15	1	0	74
134.14	8.38	10.82	16.31	11.19	29.33	0.68	1.02	0.7	2.93	16	10	15	0.6	2	0.125	6	8	2	0	75
120.16	7.07	10.9	16.86	11.5	22.33	0.64	0.99	0.68	2.48	17	9	13	0.667	1	0.056	8	8	1	0	76
134.14	8.38	10.82	16.31	11.19	29.33	0.68	1.02	0.7	2.93	16	10	15	0.6	2	0.125	6	8	2	0	77

جدول (4-IV) : تعريف برموز و اسماء الواصفات المستعملة

الاسم	الرمز
كتلة المولية	MW
متوسط الكتلة الجزيئية	AMW
مجموع الذري لحجوم فاندروالس	Sv
مجموع الكهرومغناطيسي الذري لساندرسون	Se

مجموع الاستقطاب الذري	Sp
مجموع الحالات الكهروطوبولوجية (kier-hall)	SS
متوسط الحجم الذري لفاندر والس	MV
متوسط الكهرومغناطيسي الذري لساندرسون	Me
متوسط الاستقطاب الذري	Mp
متوسط الحالات الكهروطوبولوجية (kier-hall)	Ms
عدد الروابط	Nbt
عدد الروابط غير هيدروجينية	Nbo
النسبة العطرية	ARR
عدد الروابط القابلة للتدوير	RBN
نسبة الروابط القابلة للتدوير	RBF
عدد ذرات الهيدروجين	Nh
عدد ذرات الكربون	Nc
عدد ذرات الاكسجين	No
عدد ذرات الهالوجين	Nx

بعد حذف القيم المتكررة و المتشابهة اخترنا 20 واصفة من كتلة الواصفات الاساسية :

نلاحظ من خلال الجدول (3-IV) ان اعظم قيمة للكتلة الجزيئية كانت للمركب 30 تساوي 279.91 uma و ادنى قيمة للمركب 72 تساوي 106.13 uma .

عدد الذرات في المركبات مختلفة حسب نوعيتها فنلاحظ : عدد ذرات الهالوجين أقل من عدد الذرات الأخرى (nC>nH>nO>nX).

نلاحظ ان نسبة العطرية للمركبات متقاربة حيث اكبر قيمة كانت للمركب 74 تساوي 0.889 بينما اقل قيمة للمركب 48 تساوي 0.429 .

جدول (IV-5): نتائج الواصفات المحسوبة عن طريق Hyperchem والمواقع (swissadme,

molinspiration)

SAA (Å ²)	SAG (Å ²)	VOLU ME(Å ³)	Hydration energy (Kcal/mol)	Log P	Refractivity (Å ³)	Polarizability (Å ³)	TPSA	Nrotb	NH D	NH A	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	MASS (uma)	المركب
268.83	324.01	505.07	8.22	4.36	47.33	19.62	17.07	1	0	1	-9.136	-0.952	8.184	156.18	1
258.25	295.18	443.3	-7.09	2.5	35.96	14.27	77.76	1	3	4	-9.253	-0.484	8.769	154.12	2
332.03	327.4	502.64	10.43	4.91	45.29	18.14	17.07	1	0	1	-9.331	-0.966	8.365	209.46	3
251.26	285.8	423.1	-1.41	2.79	34.26	13.63	57.53	1	2	3	-9.216	-0.521	8.695	138.12	4
378.89	374.98	594.25	4.38	2.6	50.26	19.77	44.76	4	0	4	-8.804	-0.431	8.373	196.2	5
257.8	292.12	438.62	-8.9	2.5	35.96	14.27	77.76	1	3	4	-9.365	-0.531	8.834	154.12	6
302.86	309.22	465.03	10.73	4.39	40.48	16.21	17.07	1	0	1	-9.557	-0.872	8.685	175.01	7
255.99	284.25	425.35	-1.26	2.79	34.26	13.63	57.53	1	2	3	-9.337	-0.377	8.96	138.12	8
338.86	341.76	530.02	6.03	2.85	43.8	17.3	35.53	3	0	3	-9.279	-0.406	8.873	166.18	9
256.48	285.7	425.36	-1.6	2.79	34.26	13.63	57.53	1	2	3	-8.99	-0.536	8.454	138.12	10
280.56	299.22	453.6	7.42	3.1	37.34	14.83	26.3	2	0	2	-9.295	-0.483	8.812	136.15	11
276.38	293.3	443.14	10.38	4.15	38.5	14.98	17.07	1	0	1	-9.924	-0.664	9.26	185.02	12
320.29	332.58	513.48	4.3	3.34	43.84	17.39	46.53	2	1	3	-9.243	-0.69	8.553	186.59	13
282.01	294.48	443	3.7	3.59	37.37	14.92	37.3	1	1	2	-9.457	-0.6	8.857	156.57	14
320.73	319.75	483.62	5.04	3.83	43	16.12	62.89	2	0	3	-10.24	-1.602	8.638	185.57	15
275.25	290.66	430.46	9.64	4.02	35.9	14.19	17.07	1	0	2	-9.893	-0.929	8.964	158.56	16
269.03	284.24	422.05	10.44	3.88	35.68	14.28	17.07	1	0	1	-9.471	-0.643	8.828	140.57	17
304.56	382.22	611.66	10.68	5.08	59.69	23.08	17.07	1	0	1	-9.096	-0.852	8.244	194.23	18
248.13	270.92	393.65	10.69	3.5	31.09	12.26	17.07	1	0	2	-10.06	-0.731	9.329	124.11	19
270.31	333.79	522.75	2.62	4.08	49.02	20.26	37.3	1	1	2	-8.92	-0.902	8.018	172.18	20
282.79	304.08	457.99	0.37	3.03	39.89	14.83	83.12	2	1	4	-10.19	-1.521	8.669	167.12	21
242.47	274.12	404.21	5.42	3.07	32.57	12.99	37.3	1	1	2	-9.409	-0.432	8.977	122.12	22
296.35	344.57	548.15	7.83	4.83	52.37	21.46	17.07	1	0	1	-9.06	-0.906	8.154	170.21	23
273.44	296.5	439.43	4.71	3.31	38.2	14.2	62.89	2	0	3	-10.75	-1.453	9.297	151.12	24
272.08	287.23	430.02	10.88	3.82	35.92	14.19	17.07	1	0	1	-9.717	-0.451	9.266	120.15	25
265.79	295.12	447.43	-6.52	2.5	35.96	14.27	77.76	1	3	4	-9.092	-0.566	8.526	154.12	26
262.01	287.72	425.39	-1.49	2.79	34.26	13.63	57.53	1	2	3	-9.215	-0.533	8.682	138.12	27
337.43	348.06	543.41	2.39	2.57	45.5	17.94	55.76	3	1	4	-9.112	-0.46	8.652	182.18	28
331.22	338.17	521.97	6.21	4.66	47.81	18.24	37.3	1	1	2	-9.735	-0.826	8.909	279.92	29
323.69	335.99	521.89	5.78	4.66	47.81	18.24	37.3	1	1	2	-9.64	-0.881	8.759	279.92	30
301.59	309.66	461.4	9.45	3.1	37.34	14.83	26.3	2	0	2	-9.389	-0.498	8.891	136.15	31
294.28	308.65	464.44	5.94	3.86	40.19	15.62	37.3	1	1	2	-9.592	-0.639	8.953	201.02	32
289.1	301.06	447.2	11.41	4.15	38.5	14.98	17.07	1	0	1	-10.06	-0.735	9.325	185.02	33
335.82	336.61	510.63	10.53	4.9	41.87	15.75	17.07	2	0	5	-10.04	-2.703	7.337	226.56	34
279.96	291.56	428.66	11.42	3.88	35.68	14.28	17.07	1	0	1	-9.642	-0.679	8.963	140.57	35
300.17	298.41	442.67	6.72	3.39	36.61	14.21	40.86	1	0	2	-10.35	-1.01	9.34	131.13	36
324.96	351.73	535.91	4.55	3.16	43.78	17.3	46.53	3	1	3	-9.116	-0.437	8.679	166.18	37
333.12	354.1	539.27	6.41	3.16	43.78	17.3	46.53	3	1	3	-9.057	-0.463	8.594	166.18	38
257.09	272.87	394.66	11.48	3.5	31.09	12.26	17.07	1	0	2	-10.08	-0.773	9.307	124.11	39

299.54	313.21	475.86	3.46	2.82	39.03	15.46	46.53	2	1	3	-9.232	-0.495	8.737	152.15	40
293.92	306.3	460.18	0.69	3.03	39.89	14.83	83.12	2	1	4	-10.1	-1.743	8.357	167.12	41
258.03	277.04	407.1	4.36	3.07	32.57	12.99	37.3	1	1	2	-9.465	-0.55	8.915	122.12	42
297.89	319.15	480.86	5.01	2.82	39.03	15.46	46.53	2	1	3	-9.096	-0.476	8.62	152.15	43
293.14	315.82	477.69	3.53	2.82	39.03	15.46	46.53	2	1	3	-9.153	-0.455	8.698	152.15	44
295.9	303.19	446.87	6.01	3.31	38.2	14.2	62.89	2	0	3	-10.87	-0.431	10.439	151.12	45
286.27	294.64	437.45	12.07	3.82	35.92	14.19	17.07	1	0	1	-9.738	-0.442	9.296	120.15	46
349.23	336.44	519.01	12.99	3.62	45.3	17.38	20.31	2	0	1	-8.257	-0.191	8.066	149.19	47
448.79	436.45	682.22	12.19	4.71	55.81	22.17	26.3	6	0	2	-9.382	-0.391	8.991	192.26	48
340.28	352.15	547.57	0.08	2.57	45.5	17.94	55.76	3	1	4	-9.235	-0.342	8.893	182.18	49
337.5	348.02	532.15	9.66	5.48	41.26	17.46	46.17	2	1	2	-9.007	-0.543	8.464	163.18	50
303.37	309.97	462.84	9.77	3.1	37.34	14.83	26.3	2	0	2	-9.422	-0.41	9.012	136.15	51
329.06	374.64	590.57	10.52	5.04	56.01	22.01	17.07	2	0	1	-9.169	-0.878	8.291	182.22	52
290.26	301.56	446.87	11.73	4.15	38.5	14.98	17.07	1	0	1	-10.08	-0.764	9.316	185.02	53
412.91	406.09	628.56	11.82	4.31	51.21	20.33	26.3	5	0	2	-9.382	-0.392	8.99	178.23	54
281.03	291.63	428.56	11.74	3.88	35.68	14.28	17.07	1	0	1	-9.662	-0.73	8.932	140.57	55
301.62	299.07	443.23	7.05	3.39	36.61	14.21	40.86	1	0	2	-10.36	-1.22	9.14	131.13	56
337.95	343.86	520.21	10.71	3.45	42.09	16.66	26.3	3	0	2	-9.379	-0.388	8.991	150.18	57
312.92	321.32	486.64	12.9	4.22	40.52	16.03	17.07	2	0	1	-9.716	-0.456	9.26	134.18	58
257.99	273.56	395.23	11.73	3.5	31.09	12.26	17.07	1	0	2	-10.11	-0.773	9.337	124.11	59
275.12	330.45	519.99	2.07	4.08	49.02	20.26	37.3	1	1	2	-8.894	-0.97	7.924	172.18	60
294.97	309.8	464.71	1.87	3.03	39.89	14.83	83.12	2	1	4	-10.27	-1.318	8.952	167.12	61
259.47	276.73	405.8	4.52	3.07	32.57	12.99	37.3	1	1	2	-9.492	-0.451	9.041	122.12	62
340.3	348.51	534.98	13.31	4.55	45.07	17.86	17.07	2	0	1	-9.839	-0.469	9.37	148.2	63
300.07	348	548.86	9.05	4.83	52.37	21.46	17.07	1	0	1	-8.988	-0.94	8.048	170.21	64
298.25	302.06	447.97	6.5	3.31	38.2	14.2	62.89	2	0	3	-10.83	-1.687	9.143	151.12	65
351.53	396.57	626.29	8.24	4.79	57.12	22.65	26.3	3	0	2	-9.096	-0.583	8.513	198.22	66
286.34	308.01	465.95	5.44	3.86	40.19	15.62	37.3	1	1	2	-9.515	-0.677	8.838	201.02	67
334.42	347.95	535.73	5.29	3.61	46.66	18.09	46.53	2	1	3	-9.263	-0.677	8.586	231.05	68
277.15	298.66	447.58	5.44	3.59	37.37	14.92	37.3	1	1	2	-9.221	-0.627	8.594	156.57	69
288.57	307.06	459.94	-2.26	3.03	39.89	14.83	83.12	2	1	4	-10.33	-1.417	8.913	167.12	70
309.3	315.13	480.22	10.29	4.48	40.94	16.03	17.07	1	0	2	-9.483	-0.853	8.63	172.59	71
248.09	267.84	385.84	11.43	3.36	30.88	12.36	17.07	1	0	1	-10.05	-0.483	9.567	106.12	72
280.3	292.16	428.35	10.26	4.06	31.96	11.9	17.07	1	0	6	-10.73	-1.836	8.894	196.08	73
295.25	380.77	622.68	7.71	5.36	63.78	26.89	17.07	1	0	1	-8.927	-1.032	7.895	206.24	74
288	297.39	440.87	24.22	4.67	35.69	14.28	34.14	2	0	2	-10.33	-0.846	9.484	134.13	75
288.38	292.76	437.9	12.42	3.82	35.92	14.19	17.07	1	0	1	-9.757	-0.472	9.285	120.15	76
289.24	296.84	441.04	24.87	4.67	35.69	14.28	34.14	2	0	2	-10.31	-1.107	9.203	134.13	77

في هذه المرحلة درسنا 15 خاصية فيزيوكيميائية (11 خاصية من Hyperchem و 4 قواعد بيانية تحصلنا عليها من الموقعين (swissadme, molinspiration) ل 77 مركب من الالديهيدات الاروماتية.

نلاحظ من خلال الجدول (IV-5) ان القيمة العظمى للقبطية كانت للمركب 74 حيث اخذت قيمة $26.89 A^3$ وادنى قيمة كانت للمركب 73 وتساوي $11.9 A^3$.

تزداد قابلية الاستقطاب والانكسار المولي نسبيا مع الحجم و الوزن الجزيئي للالدهيدات الاروماتية التي تمت دراستها في الجدول (IV-4) و النتائج متوافقة مع صيغة Lorentz-Lorenz [2].

تنص هذه الصيغة على ان الانكسار المولي والقبطية تزداد مع الحجم والوزن الجزيئي على سبيل المثال : المركب 5 له قيمة القبطية $19.77 A^3$ حيث ان وزنه الجزيئي 196.2 uma مقارنة بالمركب 22 له قيمة قبطية $12.99 A^3$ و وزن جزيئي 122.12 uma .

بالنسبة لمعامل التجزئة عندما يكون منخفضا بشكل معتبر ($\log P < 3$) وهذا نجده في المركبات 2,6,26 فإنه يساعد في قابلية الذوبان ولكن يصاحبه ضعف في الامتصاصية و النفاذية في أغشية الخلايا والعكس صحيح بالنسبة للقيم المرتفعة ل $\log P$ وهذا ما نجده في المركب رقم 50 الذي له ألفة للدهون. الذوبانية تتعلق بطاقة التمييه ، حيث نلاحظ اعلى قيمة كانت عند المركب 77 تساوي 24.87 ev و اقل قيمة عند المركب 6 وكانت تساوي -8.9 ev ونقول ان المركب 77 افضل ذوبانية والمركب 6 اشح ذوبانية .

نلاحظ من الجدول ان قيم HOMO و LUMO في الالدهيدات الاروماتية متقاربة ، حيث ان المركب 47 لديه أكبر طاقة HOMO (-8.247 ev) فهو نيكليوفيلي قوي ، في نفس الوقت المركب 34 لديه طاقة LUMO منخفضة (-2.703 ev) اذا فهو الكتروليفيلي قوي .

عندما يكون فرق الطاقة ΔE (HOMO-LUMO) عالي فان الجزيء يكون اقل فعالية (النشاط التفاعلي) وعندما يكون ΔE منخفض بالتالي يكون اكثر فعالية في التفاعل .

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

5-IV- نتائج الانحدار الخطي :

بعدها قمنا بالحسابات المتمثلة في بناء نماذج المتعلقة بالخصائص (E_{Th}, C_v, S) للكتلة الاساسية و المحسوبة باستعمال الواصفات الفيزيوكيميائية،و تم الاستغناء على الكتلة الطوبولوجية Topological

descriptors وكتلة GETAWAY وتم الحساب باستعمال تقنية الانحدار الخطي MLR بأسلوب خطوة خطوة (stepwise) للنماذج الرياضية المتحصل عليها .

تمت تصحيحات على بعض النماذج وهذا للوصول إلى نماذج أكثر استقرارا بحيث تم الاستغناء على بعض المركبات التي وجدت خارج مجال الثقة والتي وجد لها قيم مخلفات كبيرة (Residual) وهذه التصحيحات تمت كما يلي:

في نموذج E_{th} (constitonal) : تم الاستغناء على المركب رقم 38، وفي نموذج C_v (constitonal) تم الاستغناء على المركبات رقم 23,36,38,71. أما في نموذج C_v (الخصائص الفيزيوكيميائية) : تم الاستغناء على المركب رقم 5 .

1-5-IV- مصفوفات الارتباط للنماذج الكتلة الاساسية :

جدول (IV-6) : مصفوفة الطاقة الحرارية (E_{th})

	MW	AMW	Sv	Se	Sp	Ss	Mv	Me	Mp	Ms	nBT	nBO	SCBO	ARR	RBN	RBF	nH	nC	nO	nX	Eth
MW	1																				
AMW	0.582	1																			
Sv	0.538	-0.339	1																		
Se	0.434	-0.473	0.948	1																	
Sp	0.543	-0.324	0.997	0.938	1																
Ss	0.503	0.173	0.282	0.361	0.224	1															
Mv	0.400	0.800	-0.208	-0.477	-0.192	-0.037	1														
Me	0.222	0.564	-0.446	-0.362	-0.487	0.693	0.233	1													
Mp	0.399	0.772	-0.169	-0.443	-0.136	-0.214	0.966	0.067	1												
Ms	-0.054	0.390	-0.588	-0.469	-0.635	0.598	0.102	0.946	-0.081	1											
nBT	0.394	-0.507	0.974	0.986	0.968	0.256	-0.422	-0.479	-0.378	-0.578	1										
nBO	0.613	-0.178	0.895	0.843	0.867	0.595	-0.077	-0.095	-0.128	-0.248	0.844	1									
SCBO	0.520	-0.198	0.850	0.750	0.817	0.543	0.029	-0.144	-0.047	-0.257	0.779	0.946	1								
ARR	-0.229	-0.187	0.125	-0.101	0.133	-0.425	0.355	-0.513	0.366	-0.467	0.049	0.069	0.257	1							
RBN	0.238	-0.336	0.509	0.688	0.509	0.253	-0.602	-0.121	-0.549	-0.183	0.605	0.366	0.238	-0.558	1						
RBF	0.117	-0.188	0.187	0.394	0.180	0.256	-0.541	0.106	-0.518	0.077	0.287	0.111	0.007	-0.702	0.916	1					
nH	0.116	-0.668	0.806	0.880	0.820	-0.084	-0.636	-0.681	-0.520	-0.711	0.898	0.534	0.443	-0.013	0.675	0.381	1				
nC	0.351	-0.436	0.943	0.837	0.940	0.129	-0.126	-0.573	-0.098	-0.666	0.908	0.830	0.849	0.414	0.296	-0.042	0.745	1			
nO	0.202	-0.010	0.046	0.239	0.007	0.583	-0.403	0.471	-0.483	0.458	0.124	0.223	0.139	-0.606	0.450	0.557	0.035	-0.186	1		
nX	0.380	0.697	-0.265	-0.340	-0.258	0.265	0.574	0.570	0.540	0.409	-0.386	-0.118	-0.202	-0.171	-0.292	-0.230	-0.523	-0.295	-0.321	1	
Eth	0.259	-0.609	0.914	0.962	0.916	0.107	-0.550	-0.583	-0.475	-0.646	0.976	0.714	0.638	0.010	0.666	0.356	0.971	0.846	0.101	-0.479	1

مناقشة وتحليل مصفوفة الطاقة الحرارية :

بناء على المصفوفة نرى ان nBT (عدد الروابط) له نسبة ارتباط عالية مع الطاقة الحرارية (97.6 %) بارتباط طردي .

يوضح ان نسبة ارتباط Ms (متوسط الحالات الكهروطولوجية) مع الطاقة الحرارية تقدر % 64.6 بارتباط عكسي .

جدول (IV-7) : مصفوفة السعة الحرارية (Cv)

	MW	AMW	Sv	Se	Sp	Ss	Mv	Me	Mp	Ms	nBT	nBO	SCBO	ARR	CV
MW	1														
AMW	0.582	1													
Sv	0.500	-0.388	1												
Se	0.384	-0.515	0.952	1											
Sp	0.502	-0.380	0.996	0.943	1										
Ss	0.415	0.189	0.197	0.266	0.126	1									
Mv	0.398	0.809	-0.285	-0.537	-0.276	-0.006	1								
Me	0.176	0.560	-0.471	-0.393	-0.523	0.734	0.255	1							
Mp	0.424	0.765	-0.204	-0.469	-0.174	-0.231	0.955	0.029	1						
Ms	-0.071	0.419	-0.602	-0.497	-0.656	0.654	0.172	0.951	-0.071	1	-0.593				
nBT	0.356	-0.543	0.975	0.989	0.971	0.172	-0.487	-0.494	-0.403	-0.593	1				
nBO	0.574	-0.191	0.851	0.811	0.814	0.584	-0.139	-0.048	-0.181	-0.189	0.803	1			
SCBO	0.481	-0.190	0.797	0.688	0.756	0.535	0.040	-0.098	-0.032	-0.194	0.712	0.912	1		
ARR	-0.155	-0.093	0.090	-0.137	0.098	-0.354	0.416	-0.386	0.445	-0.385	-0.004	0.038	0.281	1	
CV	0.575	-0.266	0.879	0.930	0.857	0.501	-0.398	-0.114	-0.382	-0.257	0.887	0.872	0.703	-0.298	1

مناقشة و تحليل مصفوفة السعة الحرارية :

تمثل المصفوفة ان Se (مجموع الكهرومغناطيسي لساندرسون) تمثل اكبر نسبة ارتباط مع السعة الحرارية Cv بارتباط طردي تقدر ب 93% .

نلاحظ ان نسبة ارتباط MV (متوسط الحجم الذري لفاندر والس) مع السعة الحرارية اكبر نسبة ارتباط عكسي يقدر ب 39.8% .

جدول (IV-8) : مصفوفة الانتروبي (S)

	MW	AMW	Sv	Se	Sp	Ss	Mv	Me	Mp	Ms	nBT	nBO	SCBO	ARR	RBN	RBF	nH	nC	nO	nX	S	
MW	1																					
AMW	0.691	1																				
Sv	0.418	-0.339	1																			
Se	0.277	-0.494	0.941	1																		
Sp	0.425	-0.323	0.996	0.925	1																	
Ss	0.419	0.236	0.139	0.236	0.065	1																
Mv	0.530	0.832	-0.213	-0.498	-0.192	0.015	1															
Me	0.267	0.549	-0.444	-0.351	-0.499	0.794	0.247	1														
Mp	0.520	0.780	-0.150	-0.449	-0.107	-0.201	0.960	0.036	1													
Ms	0.027	0.392	-0.570	-0.437	-0.629	0.725	0.118	0.955	-0.103	1												
nBT	0.232	-0.532	0.967	0.984	0.958	0.110	-0.451	-0.481	-0.383	-0.561	1											
nBO	0.519	-0.145	0.857	0.812	0.817	0.549	-0.072	-0.008	-0.130	-0.142	0.798	1										
SCBO	0.423	-0.186	0.829	0.733	0.786	0.470	0.012	-0.092	-0.060	-0.190	0.751	0.941	1									
ARR	-0.196	-0.210	0.205	-0.025	0.220	-0.454	0.277	-0.541	0.319	-0.525	0.134	0.088	0.283	1								
RBN	0.081	-0.379	0.478	0.657	0.476	0.113	-0.592	-0.186	-0.525	-0.210	0.582	0.299	0.200	-0.482	1							
RBF	-0.025	-0.236	0.133	0.335	0.127	0.127	-0.510	0.013	-0.481	0.028	0.240	0.033	-0.036	-0.634	0.905	1						
nH	-0.056	-0.693	0.786	0.857	0.804	-0.259	-0.645	-0.713	-0.494	-0.728	0.888	0.444	0.388	0.100	0.654	0.348	1					
nC	0.226	-0.448	0.944	0.846	0.936	0.036	-0.176	-0.526	-0.133	-0.615	0.913	0.801	0.832	0.461	0.295	-0.057	0.739	1				
nO	0.090	-0.064	-0.004	0.183	-0.039	0.403	-0.384	0.303	-0.433	0.351	0.080	0.152	0.090	-0.543	0.401	0.515	0.024	-0.211	1			
nX	0.452	0.697	-0.281	-0.330	-0.293	0.495	0.543	0.719	0.428	0.572	-0.404	-0.018	-0.133	-0.273	-0.326	-0.263	-0.596	-0.307	-0.336	1		
S	0.630	-0.006	0.744	0.803	0.728	0.499	-0.206	0.061	-0.200	-0.101	0.721	0.755	0.600	-0.398	0.654	0.438	0.518	0.530	0.325	0.061	1	

مناقشة و تحليل مصفوفة الانتروبي :

نلاحظ نسبة ارتباط (عدد الروابط) مع الانتروبي لها نسبة ارتباط طردي عالية تقدر ب 72.1% . اما نسبة Se اكبر نسبة ارتباط طردية 80.3% .

يوضح ان نسبة Mv مع الانتروبي 20.6% بارتباط عكسي .

2-5-IV- مصفوفات ارتباط النماذج المحسوبة بالواصفات الفيزيوكيميائية :
جدول (9-IV) : مصفوفة الطاقة الحرارية (E_{th})

	SAA	SAG	VOLUME	Hydration	Log P	Refractivity	Polarizability	TPSA	Nrotb	NHD	NHA	Homo	lomo	ΔE	MASS	ET
SAA	1															
SAG	0.862	1														
VOLUME	0.816	0.994	1													
Hydration	0.234	0.102	0.068	1												
Log P	0.317	0.481	0.502	0.587	1											
Refractivity	0.638	0.914	0.948	0.044	0.616	1										
Polarizability	0.586	0.891	0.931	0.045	0.611	0.990	1									
TPSA	-0.086	-0.110	-0.109	-0.792	-0.635	-0.136	-0.178	1								
Nrotb	0.865	0.713	0.647	0.140	-0.005	0.400	0.366	0.089	1							
NHD	-0.299	-0.191	-0.162	-0.852	-0.551	-0.171	-0.155	0.721	-0.176	1						
NHA	0.023	-0.059	-0.080	-0.545	-0.490	-0.208	-0.260	0.650	0.189	0.477	1					
Homo	0.213	0.454	0.498	-0.246	0.008	0.493	0.554	-0.071	0.154	0.338	-0.208	1				
lomo	0.062	0.054	0.049	-0.064	-0.348	-0.032	0.021	-0.046	0.204	0.198	-0.384	0.512	1			
ΔE	-0.179	-0.452	-0.505	0.214	-0.319	-0.572	-0.592	0.037	0.012	-0.196	-0.112	-0.646	0.324	1		
MASS	0.476	0.568	0.587	-0.112	0.492	0.626	0.566	0.043	0.156	0.061	0.193	0.123	-0.339	-0.436	1	
ET	0.679	0.848	0.852	0.087	0.254	0.764	0.783	-0.134	0.684	-0.147	-0.200	0.604	0.361	-0.344	0.127	1

مناقشة وتحليل مصفوفة الطاقة الحرارية :

نلاحظ ان نسبة ارتباط volume (الحجم) مع الطاقة الحرارية اكبر نسبة ارتباط طردى (84.8%).

جدول (10-IV) : مصفوفة السعة الحرارية (C_v)

	SAA	SAG	VOLUME	Hydration	Log P	Refractivity	Polarizability	TPSA	Nrotb	NHD	NHA	Homo	lomo	ΔE	MASS	CV
SAA	1															
SAG	0.896	1														
VOLUME	0.855	0.994	1													
Hydration	0.121	-0.017	-0.053	1												
Log P	0.299	0.396	0.408	0.572	1											
Refractivity	0.678	0.905	0.941	-0.106	0.476	1										
Polarizability	0.626	0.884	0.926	-0.077	0.499	0.987	1									
TPSA	-0.002	-0.003	-0.003	-0.690	-0.533	-0.011	-0.077	1								
Nrotb	0.851	0.751	0.694	0.071	-0.019	0.462	0.422	0.165	1							
NHD	-0.160	-0.057	-0.032	-0.775	-0.458	-0.037	-0.038	0.708	-0.096	1						
NHA	0.072	0.023	0.004	-0.511	-0.435	-0.099	-0.175	0.654	0.215	0.462	1					
Homo	0.262	0.450	0.494	-0.297	-0.037	0.482	0.549	-0.075	0.181	0.342	-0.212	1				
lomo	0.111	0.092	0.085	0.060	-0.235	-0.003	0.063	-0.208	0.193	0.048	-0.515	0.494	1			
ΔE	-0.177	-0.393	-0.445	0.370	-0.175	-0.515	-0.524	-0.109	-0.016	-0.319	-0.244	-0.610	0.388	1		
MASS	0.467	0.544	0.564	-0.242	0.370	0.617	0.543	0.148	0.154	0.195	0.293	0.106	-0.350	-0.431	1	
CV	0.755	0.874	0.882	-0.287	0.149	0.788	0.761	0.245	0.675	0.195	0.394	0.451	-0.062	-0.534	0.547	1

مناقشة وتحليل مصفوفة السعة الحرارية :

توضح المصفوفة نسبة ارتباط volume (الحجم) مع السعة الحرارية اكبر نسبة ارتباط طردى (88.2%).

وكذلك نلاحظ ان لديها نسبة ارتباط السعة الحرارية مع NHA تقدر ب 39.4% ، علما ان هذه الاخيرة موجودة في النموذج بمعامل قيمته (1,71).

جدول (IV-11) مصفوفة الارتوبي (S)

	SAA	SAG	VOLUME	Hydration	Log P	Refractivi	polarizabiti	TPSA	Nrotb	NHD	NHA	Homo	lomo	ΔE	MASS	S
SAA	1															
SAG	0.901	1														
VOLUME	0.873	0.996	1													
Hydration	0.216	0.098	0.068	1												
Log P	0.414	0.491	0.496	0.587	1											
Refractivi	0.730	0.926	0.951	0.028	0.556	1										
Polarizabi	0.708	0.922	0.948	0.050	0.574	0.987	1									
TPSA	-0.056	-0.043	-0.039	-0.774	-0.529	-0.048	-0.106	1								
Nrotb	0.832	0.742	0.697	0.098	0.048	0.491	0.476	0.144	1							
NHD	-0.211	-0.108	-0.084	-0.809	-0.450	-0.101	-0.085	0.674	-0.145	1						
NHA	0.063	0.030	0.021	-0.633	-0.489	-0.061	-0.123	0.770	0.274	0.519	1					
Homo	0.258	0.423	0.458	-0.204	0.013	0.421	0.503	-0.116	0.141	0.368	-0.116	1				
lomo	0.061	0.060	0.061	0.101	-0.196	-0.043	0.043	-0.271	0.110	0.141	-0.463	0.580	1			
ΔE	-0.244	-0.439	-0.480	0.337	-0.204	-0.538	-0.550	-0.125	-0.060	-0.298	-0.310	-0.617	0.283	1		
MASS	0.519	0.569	0.588	-0.142	0.453	0.655	0.596	0.114	0.178	0.141	0.201	0.124	-0.299	-0.434	1	
S	0.875	0.899	0.896	-0.122	0.298	0.797	0.774	0.211	0.756	0.076	0.330	0.369	-0.045	-0.478	0.624	1

مناقشة وتحليل مصفوفة الارتوبي :

نلاحظ ان اكبر نسبة ارتباط ل SAG مع الارتوبي (89.9%) بارتباط طردي ، ثم يليها Volume بنسبة (89.6%) .

توضح المصفوفة نسبة ارتباط NHA مع الارتوبي (33%) حيث نلاحظ ان NHA له نسبة ارتباط متقاربة في المصفوفتين Cv و S .

✓ نلاحظ من خلال المصفوفات السابقة ان الواصفات الجزيئية الاكثر ارتباطا ببعضها البعض أي أن معامل ارتباطهم و قريب من ± 1 تم الاستغناء عليهم ، و نتائج النماذج الخاصة بالطاقة والسعة الحرارية و الارتوبي كانت كما يلي :

جدول (IV-12) : المعاملات الاحصائية لكل من الكتلة الاساسية (Constitutional descriptors) والخصائص الفيزيوكيميائية:

	الخاصية	R ²	R ² _{adj}	RMSE	R ² _{cv}	F	Q ²
الكتلة الاساسية Constitutional Descriptors	E _{th}	0.99	0.99	0.914	0.99	251090.95	0.99
	C _v	0.96	0.96	1.17	0.99	11721	0.99
	S	0.91	0.91	2.35	0.99	23444	0.99
النماذج المحسوبة باستعمال الواصفات الفيزيوكيميائية	E _{th}	0.79	0.79	1.46	0.99	1955	0.99
	C _v	0.92	0.92	2.11	0.99	7336.9	0.99
	S	0.90	0.90	3.534	0.99	20733	0.99

نماذج الكتلة الاساسية :

النموذج 1

$$E_{th} = 0.118297596958577 * S_s + 3.08112122007995 * nBT + 5.39343508206569 * Nh$$

$$n=76 ; R^2=0.99 ; R^2_{adj}=0.99 ; RMSE =0.914 ; F= 251090.95$$

النموذج 2

$$C_v = 0.035595944328374 * MW + 1.25919233553539 * Se + 0.186973155051774 * S_s - 4.59159607013648 * ARR$$

$$n=73 ; R^2=0.96 ; R^2_{adj}=0.96 ; RMSE =1.17 ; F=11721$$

النموذج 3

$$S = 1.32532267513473 * AMW + 1.96223193968972 * Se + 40.0900913518046 * Me + 2.22337 819469981 * RBN$$

$$n=77 ; R^2=0.91 ; R^2_{adj}=0.91 ; RMSE =2.35 ; F=23444$$

تحليل ومناقشة نماذج الكتلة الأساسية (Constitutional descriptors) :

من اجل اختبار صحة نماذج QSPR المتحصل عليها تم استخدام تقنية التحقق validation من خلال حساب المعاملات الاحصائية التالية:

معامل التحديد R^2 يعطينا فكرة عن النسبة المئوية لتغير المتغير الممنذج (المتغير التابع) موضح بالمتغيرات التفسيرية. حيث كلما اقترب معامل التحديد الى 1 كلما كان النموذج افضل. وكانت نتائجه كله مرضية حيث $R^2 > 0.6$ (0.91, 0.96, 0.99) من اجل نماذج E_{th} , C_v , S على الترتيب [3].

القيم العالية ل R^2_{adj} هي معيار أساسي لتحديد كفاءة نماذج QSPR. النتائج الخاصة بهذا المعامل التي تم الحصول عليها (0.91, 0.96, 0.99) من اجل نماذج E_{th} , C_v , S على الترتيب.

القيم العالية ل R^2_{Cv} هي معامل أساسي لتحديد كفاءة نماذج QSPR. النتائج الخاصة بهذا المعامل التي تم الحصول عليها (0.99, 0.99, 0.99) من اجل نماذج E_{th} , C_v , S على الترتيب النموذج المقبول ل QSPR، يجب ان تكون الفرق بين Q^2 و R^2 ضعيف جدا لكي يكون النموذج أكثر استقرارا وهذا تتوافق النتائج المتحصل عليها مع الشرط اللازم (0, 0.03, 0.08) للنموذج E_{th} , C_v , S على الترتيب [3].

قيم معامل Fisher (F) العالية تدل على قوة وحسن أداء النموذج. وهذا ما نلاحظه في النماذج المحسوبة اثبتت دراستنا بعد التحقق من صحة النماذج رياضية ل E_{th} , C_v , S لهذه الكتلة الاساسية كانت نتائج جيدة و مرضية.

نماذج الخصائص الفيزيوكيميائية :

النموذج 1

$$E_{th} = 4.81527351212692 * \text{Polarizability} + 12.2425023953279 * \text{Nrotb}$$

$$n=77 \quad ; \quad R^2=0.79 \quad ; \quad R^2_{adj}=0.79 \quad ; \quad RMSE = 1.46 \quad ; \quad F=1955$$

النموذج 2

$$C_v = 5.96996597765807E-02 * \text{VOLUME} + 1.71001152919595 * \text{NHA}$$

$$n=76 \quad ; \quad R^2=0.92 \quad ; \quad R^2_{adj}=0.92 \quad ; \quad RMSE = 2.11 \quad ; \quad F=7336.9$$

النموذج 3

$$S = 0.272292892496727 * \text{SAG} + 3.12533273310712 * \text{NHA}$$

$$n=77 \quad ; \quad R^2=0.90 \quad ; \quad R^2_{adj}=0.90 \quad ; \quad \text{RMSE} = 3.534 \quad ; \quad F=20733$$

تحليل ومناقشة النماذج المحسوبة باستعمال الواصفات الفيزيوكيميائية:

من اجل اختبار صحة نماذج QSPR المتحصل عليها تم استخدام تقنية التحقق validation من خلال حساب المعاملات الاحصائية التالية :

معامل التحديد R^2 كانت نتائجه كما يلي (0.79 ، 0.92 ، 0.90) وهذا من اجل النماذج E_{th} ، C_v ، S على الترتيب، حيث اظهرت قيمة R^2 قوة الارتباط في العلاقة الخطية بين الخصائص والواصفات المستعملة .
القيم العالية ل R^2_{adj} المتحصل عليها (0.79 ، 0.92 ، 0.90) من اجل نماذج E_{th} ، C_v ، S على الترتيب وهذه القيم تعبر كذلك عن قوة العلاقة الخطية المذكورة .

قيم R^2_{Cv} المحسوبة (0.99 ، 0.99 ، 0.99) من اجل نماذج E_{th} ، C_v ، S على الترتيب توضح مدى درجة ارتباط المتغيرات التابعة مع المتغيرات المستقلة .

يشترط في نموذج QSPR المقبول ان تكون قيمة Q^2 قريبة من R^2 وهذا يتوافق مع النتائج المتحصل عليها (0.99 ، 0.99 ، 0.99) للنموذج E_{th} ، C_v ، S على الترتيب [3] .

اثبتت دراستنا بعد التحقق من صحة النماذج الرياضية ل (S ، C_v ، E_{th}) باستعمال الواصفات الفيزيوكيميائية كانت نتائجها جيدة حسب المعاملات الاحصائية .

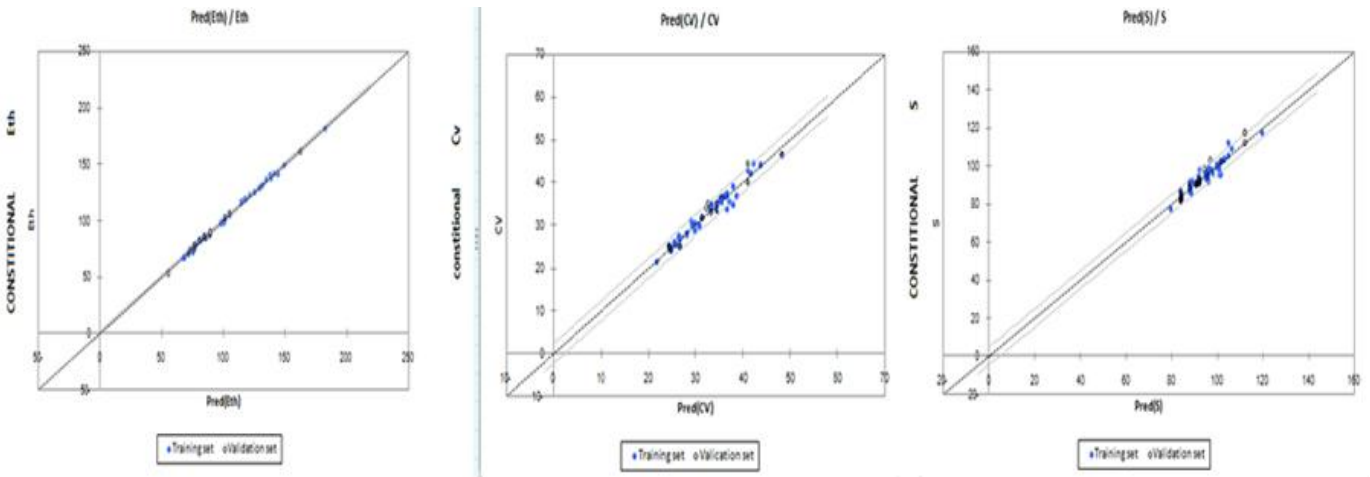
جدول (IV-13): نتائج QSPR لكتلة الاساسية (Constitutional descriptors) :

S			Cv			E _{th}		
S	Pred(S)	Residual	C _v	Pred(C _v)	Residual	E _{th}	Pred(E _{th})	Residual
86.392	87.987	-1.595	24.432	24.898	-0.466	148.689	149.109	-0.420
92.167	89.191	2.976	35.278	35.534	-0.256	67.221	68.048	-0.827

89.258	87.987	1.271	26.016	25.486	0.530	85.264	85.444	-0.180
102.703	101.522	1.181	33.737	36.644	-2.907	125.657	125.386	0.271
91.964	87.987	3.977	29.874	30.887	-1.013	85.169	85.444	-0.275
87.440	88.118	-0.678	26.946	26.620	0.326	72.925	72.833	0.092
96.731	98.086	-1.355	30.883	29.085	1.798	98.602	100.469	-1.867
90.172	88.423	1.749	33.698	33.134	0.564	67.284	68.508	-1.224
98.626	96.408	2.218	30.441	29.826	0.615	72.942	72.994	-0.052
85.588	88.795	-3.207	29.920	29.331	0.589	140.815	141.008	-0.193
85.238	84.481	0.757	25.540	25.732	-0.192	73.548	73.454	0.094
99.256	100.776	-1.520	25.303	24.517	0.786	115.988	114.915	1.073
82.612	84.105	-1.493	39.188	37.996	1.192	85.358	84.315	1.043
93.029	95.162	-2.133	34.660	37.996	-3.336	81.919	81.692	0.227
94.615	96.044	-1.429	34.794	33.383	1.411	130.721	131.391	-0.670
83.663	83.945	-0.282	26.200	25.486	0.714	98.265	98.168	0.097
91.746	96.361	-4.615	34.660	33.383	1.277	88.933	89.196	-0.263
91.611	92.129	-0.518	34.640	33.383	1.257	85.220	85.444	-0.224
92.762	91.981	0.781	29.737	30.887	-1.150	128.656	129.138	-0.482
112.043	105.023	7.020	25.241	26.620	-1.379	70.789	71.478	-0.689
100.736	99.973	0.763	35.985	35.245	0.740	76.377	76.585	-0.208
99.477	99.973	-0.496	42.866	41.101	1.765	72.630	75.306	-2.676
90.768	90.650	0.118	37.019	36.585	0.434	72.929	72.994	-0.065
92.105	92.150	-0.045	28.683	29.826	-1.143	78.754	76.595	2.159
87.367	88.118	-0.751	36.684	38.702	-2.018	125.654	125.623	0.031
103.122	102.945	0.177	25.505	25.732	-0.227	73.497	73.454	0.043
84.839	84.481	0.358	43.906	43.691	0.215	105.221	105.415	-0.194
95.470	101.522	-6.052	27.366	26.443	0.923	85.204	84.315	0.889
95.419	94.658	0.761	24.410	24.898	-0.488	81.859	81.692	0.167
95.260	96.044	-0.784	33.393	34.398	-1.005	105.753	105.415	0.338
83.442	83.945	-0.503	25.977	25.486	0.491	81.672	80.563	1.109
95.470	94.658	0.812	36.652	36.069	0.583	97.514	98.168	-0.654

95.292	94.658	0.634	37.472	36.644	0.828	130.660	130.227	0.433
91.407	92.129	-0.722	29.739	30.887	-1.148	181.445	182.494	-1.049
97.965	95.996	1.969	42.003	41.818	0.185	129.369	129.138	0.231
117.610	119.842	-2.232	30.146	29.790	0.356	118.751	117.207	1.544
105.676	105.023	0.653	35.274	37.140	-1.866	101.421	101.663	-0.242
95.934	100.798	-4.864	34.277	34.398	-0.121	136.019	134.748	1.271
87.342	88.118	-0.776	21.399	21.802	-0.403	72.914	72.833	0.081
84.807	84.481	0.326	36.801	36.717	0.084	72.933	72.994	-0.061
86.861	84.124	2.737	44.455	42.290	2.165	121.967	121.871	0.096
97.598	97.581	0.017	27.988	28.041	-0.053	118.249	118.376	-0.127
94.458	91.783	2.675	27.981	28.041	-0.060	73.528	73.454	0.074
82.061	84.105	-2.044	35.985	35.245	0.740	115.702	114.915	0.787
94.993	95.162	-0.169	46.512	48.249	-1.737	85.264	84.315	0.949
98.534	96.675	1.859	42.866	41.101	1.765	81.950	81.692	0.258
96.927	96.361	0.566	37.019	36.585	0.434	137.964	138.624	-0.660
109.462	106.463	2.999	28.683	29.826	-1.143	131.914	131.391	0.523
98.692	101.010	-2.318	36.684	38.702	-2.018	81.673	80.563	1.110
96.538	96.044	0.494	25.505	25.732	-0.227	139.556	138.243	1.313
97.995	92.101	5.894	43.906	43.691	0.215	76.251	76.585	-0.334
77.833	79.791	-1.958	25.263	24.517	0.746	98.580	100.308	-1.728
100.043	100.553	-0.510	27.366	26.443	0.923	76.247	76.746	-0.499
103.853	102.950	0.903	34.907	34.485	0.422	78.609	77.942	0.667
87.777	88.449	-0.672	31.512	31.346	0.166	141.969	144.385	-2.416
82.559	84.366	-1.807	24.410	24.898	-0.488	97.518	98.168	-0.650
86.567	88.449	-1.882	36.329	35.498	0.831	86.220	85.128	1.092
94.458	91.783	2.675	33.393	34.398	-1.005	73.528	73.454	0.074
82.061	84.105	-2.044	25.977	25.486	0.491	115.702	114.915	0.787
98.812	94.282	4.530	25.228	24.517	0.711	85.264	84.315	0.949
117.853	112.007	5.846	39.935	40.976	-1.041	84.807	85.444	-0.637
90.798	91.981	-1.183	34.965	32.642	2.323	89.136	89.196	-0.060

90.394	90.650	-0.256	44.319	41.101	3.218	102.187	101.663	0.524
84.264	84.366	-0.102	33.013	33.134	-0.121	76.253	76.746	-0.493
88.899	87.987	0.912	24.476	24.898	-0.422	75.955	75.617	0.338
86.789	84.124	2.665	33.534	34.398	-0.864	81.569	80.563	1.006
102.554	101.522	1.032	46.512	48.249	-1.737	71.034	71.478	-0.444
82.160	84.105	-1.945	25.263	24.517	0.746	102.009	101.663	0.346
82.596	84.366	-1.770	34.907	34.485	0.422	72.925	72.833	0.092
103.180	97.011	6.169	31.512	31.346	0.166	105.618	105.415	0.203
91.438	90.650	0.788	36.329	35.498	0.831	161.958	162.286	-0.328
112.345	112.220	0.125	34.094	32.245	1.849	78.749	76.595	2.154
94.706	96.044	-1.338	25.210	26.620	-1.410	85.063	84.315	0.748
82.944	83.945	-1.001				87.510	88.736	-1.226
91.821	92.129	-0.308				53.441	55.509	-2.068
93.163	92.150	1.013				86.223	85.128	1.095
90.711	88.423	2.288						



شكل (2-IV): منحنيات E_{th} ، Cv و S للقيم النظرية مع القيم التنبؤية للكتلة الاساسية

تحليل ومناقشة نتائج المرحلة الاولى المتعلقة بالكتلة الاساسية

تعتبر النتائج المجسدة بيانيا في المنحنيات اي علاقة القيم المحسوبة و التنبؤية لكل من (S ، Cv ، E_{th}) نلاحظ ان هناك ارتباط خطي جيد يدل على تقارب القيم النظرية والقيم التنبؤية وهذا يعبر على مدى القوة

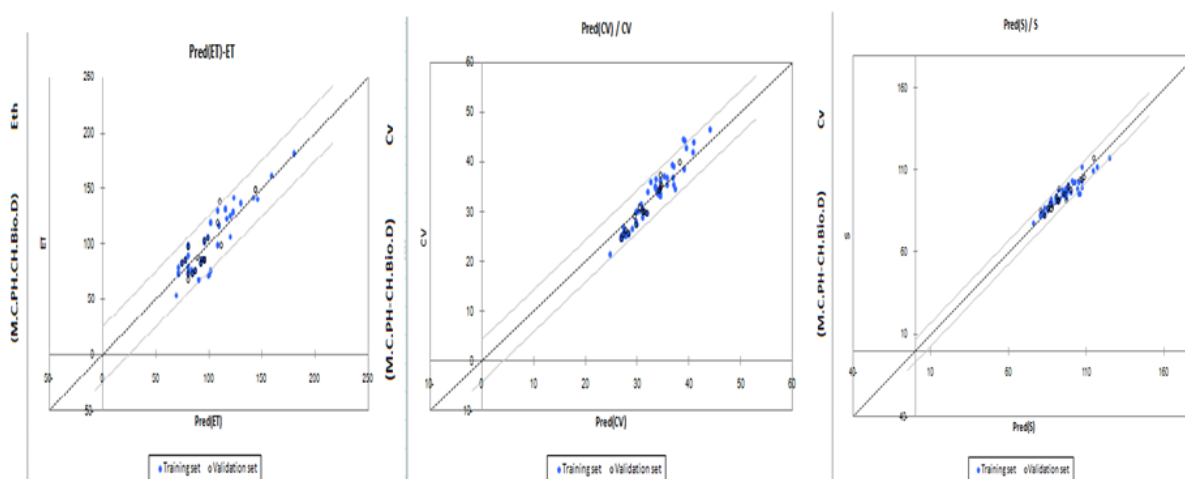
التنبؤية للنماذج المتحصل عليها، وبالتالي يمكن تطبيق هذه النماذج مع النجاح بالتنبؤ بالخصائص S ، C_v ، E_{th} للألدهيدات الاروماتية المستخدمة في تطوير نماذج QSPR .

جدول (14-IV): نتائج QSPR للخصائص الفيزيوكيميائية

S			Cv			E _{th}		
S	Pred(S)	Residual	C _v	Pred(C _v)	Residual	E _{th}	Pred(E _{th})	Residual
92.167	87.324	4.843	39.358	36.772	2.586	89.136	80.956	8.180
102.703	102.435	0.268	31.190	30.524	0.666	67.221	90.298	-23.077
91.964	87.170	4.794	30.372	30.500	-0.128	85.264	77.875	7.389
90.394	87.726	2.668	25.459	28.165	-2.706	125.657	120.032	5.625
87.440	82.989	4.451	35.345	35.785	-0.440	85.169	77.875	7.294
96.731	99.935	-3.204	29.836	29.867	-0.031	72.925	84.375	-11.450
90.172	86.435	3.737	33.542	34.002	-0.460	98.602	108.223	-9.621
98.626	96.442	2.184	26.391	29.118	-2.727	76.253	84.086	-7.833
85.588	85.395	0.193	25.228	26.906	-1.678	75.955	102.107	-26.152
99.256	107.201	-7.945	24.432	26.921	-2.489	140.815	123.379	17.436
82.612	80.020	2.592	33.343	34.182	-0.839	73.548	71.278	2.270
93.029	97.139	-4.110	26.016	27.551	-1.535	115.988	109.800	6.188
94.615	95.300	-0.685	33.737	34.434	-0.697	81.919	74.793	7.126
83.663	80.892	2.771	26.946	27.382	-0.436	130.721	115.578	15.143
91.611	90.111	1.500	34.965	33.551	1.414	98.265	80.571	17.694
84.264	81.336	2.928	44.319	39.281	5.038	88.933	80.956	7.977
92.762	92.860	-0.098	33.698	34.581	-0.883	85.220	77.875	7.345
88.899	87.720	1.179	33.013	34.577	-1.564	128.656	123.114	5.542
112.043	107.276	4.767	30.441	30.965	-0.524	70.789	100.073	-29.284
100.736	98.332	2.404	38.650	39.034	-0.384	71.034	100.073	-29.039
99.477	97.738	1.739	25.303	27.301	-1.998	102.009	95.896	6.113
90.768	90.569	0.199	39.188	37.124	2.064	76.377	87.457	-11.080
92.105	90.294	1.811	34.660	37.324	-2.664	72.630	100.326	-27.696
103.122	107.283	-4.161	34.794	33.539	1.255	72.929	81.005	-8.076
84.839	82.515	2.324	33.534	34.313	-0.779	78.754	80.668	-1.914
86.789	87.506	-0.717	34.660	33.837	0.823	125.654	120.032	5.622

102.554	105.150	-2.596	34.640	33.648	0.992	105.618	120.032	-14.414
95.470	105.795	-10.325	29.737	31.808	-2.071	73.497	71.278	2.219
82.160	80.551	1.609	25.241	27.826	-2.585	105.618	98.929	6.689
95.419	94.661	0.758	35.985	32.695	3.290	105.753	98.929	6.824
83.442	81.687	1.755	46.512	44.148	2.364	81.672	92.862	-11.190
95.470	96.278	-0.808	42.866	39.530	3.336	130.660	108.174	22.486
95.292	95.372	-0.080	37.019	35.189	1.830	181.445	180.210	1.235
97.965	94.736	3.229	28.683	31.051	-2.368	129.369	123.114	6.255
117.610	125.093	-7.483	36.684	36.967	-0.283	101.421	95.896	5.525
103.180	101.014	2.166	25.505	28.388	-2.883	136.019	130.469	5.550
91.438	90.653	0.785	43.906	40.945	2.961	72.914	84.375	-11.461
95.934	105.137	-9.203	27.366	29.881	-2.515	161.958	159.107	2.851
87.342	85.238	2.104	31.512	30.762	0.750	72.933	81.005	-8.072
112.345	116.826	-4.481	24.410	27.015	-2.605	78.749	80.668	-1.919
84.807	82.534	2.273	36.329	34.463	1.866	121.967	116.950	5.017
82.061	80.739	1.322	33.393	34.583	-1.190	118.249	101.674	16.575
94.993	96.230	-1.237	25.977	27.646	-1.669	73.528	71.278	2.250
94.706	96.858	-2.152	36.652	33.648	3.004	115.702	109.800	5.902
82.944	81.602	1.342	42.003	40.809	1.194	85.264	95.896	-10.632
98.534	98.022	0.512	30.146	31.237	-1.091	81.950	74.793	7.157
96.927	97.883	-0.956	35.274	37.113	-1.839	131.914	115.578	16.336
91.821	91.625	0.196	29.933	30.140	-0.207	81.673	92.862	-11.189
109.462	114.234	-4.772	34.094	32.089	2.005	139.556	145.793	-6.237
93.163	90.120	3.043	21.399	24.745	-3.346	76.247	84.086	-7.839
98.692	104.120	-5.428	36.801	35.832	0.969	85.063	95.896	-10.833
90.711	87.574	3.137	44.455	38.884	5.571	78.609	71.759	6.850
96.538	96.112	0.426	27.988	29.740	-1.752	53.441	69.544	-16.103
97.995	92.058	5.937	25.210	27.852	-2.642	141.969	141.725	0.244
77.833	76.056	1.777	27.981	29.750	-1.769	97.518	80.571	16.947
87.777	87.228	0.549	34.907	34.476	0.431	86.220	93.247	-7.027
82.559	82.842	-0.283	31.512	30.762	0.750	121.967	116.950	5.017
94.458	90.618	3.840	24.410	27.015	-2.605	118.249	101.674	16.575
82.061	80.739	1.322	36.329	34.463	1.866	73.528	71.278	2.250

98.812	92.274	6.538	33.393	34.583	-1.190	84.807	77.875	6.932
86.392	87.197	-0.805	29.098	29.472	-0.374	148.689	144.168	4.521
117.853	114.606	3.247	30.836	30.523	0.313	102.187	95.896	6.291
90.798	92.044	-1.246	39.935	38.226	1.709	67.284	80.571	-13.287
89.258	86.775	2.483	35.278	34.628	0.650	72.942	81.005	-8.063
85.238	80.522	4.716	29.874	31.364	-1.490	85.358	95.896	-10.538
91.746	96.949	-5.203	30.883	30.526	0.357	81.569	92.862	-11.293
87.367	85.102	2.265	29.920	31.147	-1.227	72.925	84.375	-11.450
95.260	95.905	-0.645	25.540	28.408	-2.868	105.221	98.929	6.292
91.407	91.932	-0.525	27.389	29.847	-2.458	85.204	95.896	-10.692
82.596	83.354	-0.758	24.476	26.981	-2.505	81.859	74.793	7.066
105.676	108.389	-2.713	26.200	27.724	-1.524	97.514	80.571	16.943
86.861	87.685	-0.824	25.263	27.295	-2.032	118.751	108.560	10.191
97.598	99.881	-2.283	34.907	34.476	0.431	137.964	110.486	27.478
94.458	90.618	3.840	37.472	34.477	2.995	76.251	87.457	-11.206
100.043	98.305	1.738	29.739	31.874	-2.135	98.580	111.593	-13.013
103.853	106.806	-2.953	34.277	34.298	-0.021	87.510	89.431	-1.921
86.567	87.078	-0.511				86.223	93.247	-7.024



شكل IV-3- منحنيات E_{th} ، C_v و S للقيم النظرية مع القيم التنبؤية للواصفات الفيزيوكيميائية .

تحليل ومناقشة نتائج المرحلة الثانية المحسوبة بالواصفات الفيزيوكيميائية:

تعتبر النتائج المعروضة سابقا على مدى دقة النماذج ، وللتحقق من وجود خطأ منهجي في تطوير هذه النماذج تم رسم القيم المحسوبة والقيم التنبؤية لكل من S ، C_v ، E_{th} كما هو موضح في المنحنيات السابقة . حيث نلاحظ توزع القيم بشكل خطي ، وبالتالي يمكن تطبيق هذه النماذج للتنبؤ بالخصائص S ، C_v ، E_{th} للألدهيدات الاروماتية المستخدمة في تطوير نماذج QSPR .

المراجع

- [1] **OUSAA, A. et al.** Quantitative structure-toxicity relationship studies of aromatic aldehydes to *Tetrahymena pyriformis* based on electronic and topological descriptors. *J. Mater. Environ. Sci*, 2018, 9.1: 256-266.
- [2] **V. Dimitrov, T. Komatsu.** *An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength.*, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* vol 45, pp. 219-250, 2010.
- [3] **Ajeet, K. B.** *Int. J. Pharm. & Pharm. Sci.*, 4, 445.

الخلاصة العامة

ان الهدف من هذا العمل هو دراسة تأثير الخواص الفيزيوكيميائية والواصفات الجزيئية على كل من الخصائص الترموديناميكية (E_{th} ، C_v و S) للألدهيدات الاروماتية باستعمال طريقة QSPR ، وهذا من اجل بناء نماذج رياضية جيدة تعبر على مدى الارتباط بين المتغيرات المستقلة (الواصفات) و المتغيرات التابعة (E_{th} ، C_v و S).

استعملنا لتطبيق هذه الطريقة على الواصفات الجزيئية المحسوبة ببرنامج DRAGON وواصفات اخرى محسوبة عن طريق برنامج Hyperchem (خصائص QSPR) و قواعد بيانية انطلاقا من الموقعين (swissadme, molinspiration) ، بالإضافة إلى تقنية الانحدار الخطي المتعدد MLR . وفقا للتحليلات الاحصائية للقيم النظرية والتنبؤية و مدى صلاحية النماذج حيث تبين ان نماذج الكتلة الاساسية ونماذج الواصفات المحسوبة ببرنامج Hyperchem والقواعد البيانية من الموقعين (swissadme, molinspiration) ، كانت افضل نتائج من الكتلة الطوبولوجية وكتلة GETAWAY ، وهذا اعتمادا على حساب قيم المعاملات الاحصائية (R^2 , Q^2 , $RMSE$ ، R^2_{adj}) ولهذا تم اعتمادهما . بناء على النتائج التي تم الحصول عليها يمكن القول أن النماذج المحسوبة لها القدرة التنبؤية ل (E_{th} ، C_v و S) للالدهيدات الاروماتية التي لم يتم استعمالها في الدراسة . لإثراء العمل نقترح مستقبلا استعمال طريقة احصائية اخرى .

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ