



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة قاصدي مرباح ورقلة
كلية العلوم التطبيقية
قسم هندسة طرائق
مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي
تخصص هندسة كيميائية



من إعداد:

أصالة قماري

عايدة مسعودي

تحت عنوان:

النمذجة الجزيئية لعائلة من المركبات الحلقية غير متجانسة ذات الفعالية البيولوجية

أمام لجنة المناقشة:

	رتبة الأستاذ	اسم و لقب الأستاذ
رئيس	MCA (UKM Ouargla)	أ حسيني زينب
مناقش	MCB (UKM Ouargla)	أ رحماني عبد اللطيف
مؤطر	MCA (UKM Ouargla)	أ زيتوني كريمة

السنة الجامعية: 2022/2023

{ و آخر دعواهم أن الحمد لله ربي العالمين }

الحمد لله الذي ما تم جهد ولا ختم سعي إلا بفضله و ما تخطيت هذه العقبات
و الصعوبات إلا بتوفيقه. تخرجت ليس بجهدني ولا باجتهادي إنما توفيق من ربي
انتهت رحلة سبعة عشرة عاماً إلى أن رحلات العلم لا تنتهي

أهدي ثمرة بحثي و خلاصته

لأصالتي الصغيرة التي عندما سُئلت و هي بعمر الخامسة: ماذا ستصبحين؟ أجابت مهندسة

ما بين {أوتيت سؤلك يا موسى} و {وجعلها ربي حقاً}

بداية من اليوم أنا مهندسة كيميائية

لمن قال الله تعالى "و اخفض لهما جناح الذل من الرحمة وقل ربي ارحمهما كما ربياني صغيراً"
إلى "أبي" سندي و متكئ أدامه الله بالصحة والعافية
إلى مأمني و أماني و قوتي و طمأنيني "أمي" حفظها الله

و إلى من قال ربي: { سنشد عضدك بأخيك } إلى إخوتي و أخواتي نصف قلبي و كله

"ملاك" "محمد إسلام" "جاد" "تقوى"

إلى صغيرتي أيقونتي حبيبي "نور اليقين" مولدي الصغير

التي لطالما شحنت طاقتي بأحضانها أو كما نسميه شحن الطاقة

إلى الصخرة التي التجأت إليها و صمدت بفضلها إلى من يأخذ بي و يسير معي حيث تسير


بي طموحاتي و يدعمني متى ما احتجت إلى الدعم

لمن كان لي حافزاً لتحدي الصعوبات في اشد الأزمات

إلى صديقتي غاليتي التي تشاركت معي اغلب ذكرياتي و تشاركت معي بحثي "عايدة"

إلى من تقاسمت معهم ضحكات و دموع الحياة الجامعية صديقاتي الغاليات

اللهم اجعل هذا العلم شافعياً لي يوم تسألني عن شبابي فيما أفنيتته و زدني علماً و نفعاً به



بسم الله الرحمن الرحيم

قال تعالى "لئن شكرتم لازيدنكم"

الحمد لله الذي وهب لنا نعمة العقل و العلم . الحمد لله الذي يسر لنا امورنا و عززنا بالفهم . الحمد لله الذي وفقنا و سهل لنا التقدم للامام . الحمد لله و الصلاة على محمد اعظم النعم .

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم "من لا يشكر الناس لا يشكر الله "

اهدي تخرجي ...

الى من سهرت الليالي من اجلي الى من لم يفارقني دعاءها من اليوم الذي ولدت فيه الى معجزتي الأولى الى سبب وجودي في الحياة حبيبي ورفيقتي "امي الغالية"

الى من جرع الكاس فارغا ليسقيني قطرة حب الى من كلت انامله ليقدّم لي لحظة سعادة الى من حصد الاشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم الى سبب وجودي في الحياة "ابي الغالي"

الى اختي "كنزة" انت النور الذي يضيء حياتي و النبع الذي ارتوي منه حبا وحنانا شكرا لكل ما فعلته من اجلي لاصل لما انا عليه الان اسال الله ان يحفظك و يجعل السعادة تغمر قلبك الحنون دائما .

الى اخوتي الثلاثة "سايح . سيد احمد . اباد عبد الرؤوف" فليحفظكم الله و يوفقكم .

الى "جداي" رحمهما الله و "جدتاي" اطال الله في عمرهم

الى قطتي "بيشو"

الى نصفي الثاني و توام روجي اللتان اعتبرهما رزق من الله لي في هذه الحياة " اصالة و هديل " اسال الله ان يديم محبتنا و صداقتنا و يوفقكما لما يحبه و يرضاه و يرزقكما السعادة دائما .

و الى جميع صديقاتي اللواتي تقاسمت معهن الكثير من لحظات حياتي اللواتي لا تكتمل بسمتي الا بوجودهم اسال الله ان يديم صداقتنا و يوفقكم جميعا .

أخيرا لي انا "عايده" لي انا من سعيت و ثابت و صمدت في كل عقبة كنت اواجهها لتحقيق حلم طفولتي وها انا اليوم باذن الله اصبحت "مهندسة كيميائية" كما تمنيت دوما

...

عايده

شكر و تقدير

قال تعالى : "يرفع الله الذين امنوا منك و الذين اتوا العلم درجات" صدق الله العظيم

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه العظيم و بوجهه الكريم حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد اذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى والصلاة والسلام على اشرف المرسلين سيدنا محمد وعلى اله وصحبه اجمعين

"من لم يشكر الناس لا يشكر الله"

نتوجه بجزيل الشكر و الامتنان الى كل من ساعدنا من قريب او من بعيد على انجاز هذا العمل وفي تيسير ما واجهناه من صعوبات

ونخص بالذكر الأستاذة المؤطرة "زيتوني كريمة" التي كان لها الفضل في انجاز هذا العمل ولم تبخل علينا بتوجيهاتها ونصائحها وفقها الله لما يحبه ويرضاه

كما نتقدم بجزيل الشكر لكل من الأستاذة "حسيني زينب" والاستاذ "رحماني عبد اللطيف" لقبولهم عضوية لجنة المناقشة

وشكرا لكل أستاذ او أستاذة كان له الفضل في تقويمنا وتعليمنا في كل مسيرتنا الدراسية

شكرا لجميع افراد كليتنا "أساتذة و اداريين....."

وأخيرا شكرا لجميع افراد عائلتنا وكل الزملاء و الزميلات في دفعتنا

اصاله..عايده

الملخص: الهدف من هذا العمل هو دراسة خصائص بعض مشتقات الازول بالاعتماد على طرق النمذجة الجزيئية من خلال وضع قاعدة بيانات شاملة للخصائص الفيزيوكيميائية و دراسة الخصائص البنية_فاعلية QSAR ل 31 مشتق من مشتقات الازول . هاته الخصائص كالمساحة السطحية,الحجم المولي ,طاقة التمييه ,الانكسارية ,الاستقطابية و معامل الإنتشار $\log P$... التي تقيس القدرة الدوائية والحركية الدوائية و الفعالية البيولوجية للمركبات بالإضافة الى دراسة مستويات الطاقة HOMO/LUMO وكذا شحنة ذرات البنية الأساسية و طول روابطها و قيس زوايا الذرات المكونة لها و التي تدل على مدى الفعالية الكيميائية للدوية المدروسة و تم ذلك باستخدام الطرق : Ab intion,DFT و PM3 لايجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط مشتقات الازول باستخدام البرامج التالية Gaussain09,Swiss ADME ,Hyperchem8.0.2 ,Chemdraw

الكلمات الدالة: ايميدازول , النمذجة الجزيئية , الفعالية البيولوجية , QSAR , HOMO, LUMO .

Résumé : L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés de certains des dérivés de l'imidazole en se basant sur des méthodes de modélisation moléculaire à travers le développement d'une base de données complète des propriétés physico-chimiques, y compris l'étude des propriétés structure-activité QSAR de 31 dérivés d'imidazole. Ces propriétés telles que la surface, le volume molaire, l'énergie d'hydratation, la réfraction, la polarité et le coefficient de fractionnement $\log P$, mesurent la capacité pharmacologique et pharmacocinétique et l'efficacité biologique des composés. En plus d'étudier les niveaux d'énergie HOMO/LUMO ainsi que la charge des atomes de la structure de base et la longueur de leurs liaisons et en mesurant les angles des atomes constitutifs. Les méthodes PM3, Ab intion et DFT ont été utilisées pour trouver la relation entre les propriétés moléculaires et l'activité de des dérivés de l'imidazole à l'aide des programmes suivants : Chemdraw , Hyperchem8.0.2 , Gaussain09, Swiss ADME .

Mots clés : imidazole, modélisation moléculaire, activité biologique, HOMO/LUMO, QSAR .

Summary: The aim of this work is to study the properties of some imidazole derivatives based on molecular modeling methods through the development of a comprehensive database of the physicochemical properties of some imidazole derivatives, including the study of the structure-activity properties QSAR of 31 derivatives of imidazole. These properties such as surface area, molar volume, hydration energy, refraction, polarity and $\log P$ fragmentation coefficient...., measure the pharmacological and pharmacokinetic capacity and biological effectiveness of the compounds. In addition to studying the HOMO/LUMO energy levels as well as the charge of the atoms of the basic structure and the length of their bonds and measuring the angles of the constituent atoms which it indicates. The PM3, Ab intion and DFT methods were used to find the relationship between the molecular properties and the activity of imidazole derivatives using the following programs: Chemdraw , Hyperchem8.0.2 , Gaussain09, Swiss ADME .

Keywords: imidazole, molecular modeling, biological activity, HOMO/LUMO/QSAR.

قائمة الجداول :

الفصل الثاني	
عبارات طاقة التفاعل	الجدول II 1
الفصل الثالث	
اطوال روابط الايميدازول	الجدول III 1
قيم الزوايا الثلاثيه للايميدازول	الجدول III 2
قيم شحنات ذرات الايميدازول	الجدول III 3
نتائج حساب قيم طاقة المدارات الحدودية والفرق بينهما	الجدول III 4
البنية الكيميائية و الفعالية البيولوجيه لمشتقات الايميدازول	الجدول III 5
خصائص QSAR	الجدول III 6
معاملات Lipinski لمشتقات الايميدازول المدروسة	الجدول III 7
معاملات Veber لمشتقات الايميدازول المدروسة	الجدول III 8
معاملات Ghose لمشتقات الايميدازول المدروسة	الجدول III 9

الفصل الاول	
الايמידازول	الشكل I 1
الخاصية العطرية للايמידازول قاعدة هوكل	الشكل I 2
بيرازول و ايميدازول	الشكل I 3
سلسلة من جزيئات الايמידازول	الشكل I 4
سلسلة ذات جزيئين من بيرازول	الشكل I 5
الايמידازول	الشكل I 6
5-ميثيل الايמידازول و 4-ميثيل الايמידازول	الشكل I 7
3 (5) ميثيل-5 (3) نيتروبيرازول	الشكل I 8
الايמידازول و البيرازول	الشكل I 9
الايמידازول و البيرازول	الشكل I 10
Pyrazolyl-(1)-alanine- $[\beta]$	الشكل I 11
فلاجيل	الشكل I 12
الفصل الثاني	
المدارات الجزيئية HOMO / LUMO	الشكل II 1
الفصل الثالث	
بنية الايמידازول	الشكل III 1
سطح كمون الالكتروستاتيكي الجزيئي	الشكل III 2
الشكل البنوي للمستبدلات	الشكل III 3
المدارات الحدودية HOMO / LUMO للمركب B2	الشكل III 4
المدارات الحدودية HOMO / LUMO للمركب B5	الشكل III 5
البنى العامه للايמידازول و مشتقاته	الشكل III 6

قائمة الاختصارات :

DFT	Density Functional Theory_
PM3	Parameterized Method 3
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbita
QSAR	Quantitative structure-activity relationships
MM	Mécanique Moléculaire
DM	Dénamique Moléculaire
MESP	Molecular Electrostatic surface Potential
Log P	Coefficient de Partage
NHD	The Number of Hydrogen Donors
NHA	The Number of Hydrogen Acceptor
TPSA	Topological Polar Surface Area
ADME	Apsorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
Nrotb	Number rotatable band
B3LYP	Becke 3-parméter lee –yang –parr
IC 50	Half maximal inhibitory concentration

الفهرس:

II	الاهداء
IV	شكر و تقدير
V	الملخص
VI	قائمة الجداول
VII	قائمة الاشكال
VIII	قائمة الاختصارات
IX	الفهرس
1	المقدمه العامة
الجزء النظري :الفصل الاول : عموميات عن الايميدازول	
4	1.I تمهيد
5	2.I الخواص الفيزيائية
5	3.I الخواص و البنية
5	4.I الفعالية البيولوجية للايميدازول
6	5.I كيفية تحضير الايميدازول تحضير اولي
8	6.I استخدامات الايميدازول
9	7.I الايميدازول والبيرازول
9	8.I تحضير البيرازول
10	9.I خواص البيرازول و الايميدازول
12	10.I الخواص الكيميائية للايميدازول و البيرازول
12	11.I اهميه الايميدازول و البيرازول
13	12.I .1 الفلاجيل
14	12.I .1 استعمال دواعي الفلاجيل
الفصل الثاني النمذجة الجزيئية	
16	1.II تمهيد
16	2.II تعريف النمذجة الجزيئية
16	3.II اهداف النمذجة الجزيئية
17	4.II طرق النمذجة الجزيئية
17	1.4.II ميكانيكا الكم (QM)
17	1.1.4.II المبادئ الأساسية لميكانيكا الكم (QM)
17	* معادلة شرودنجر Schrodinger
18	* تقريب بورن اوبنهايمر
18	* معادلات هاتري فوك Les équations de hatree-fock

18	2.1.4.II طرق ميكانيكا الكم
18	أ. طريقة الحل الشامل (ab-initio)
19	ب. نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)
19	2.4.II الطريقة النصف التجريبية (Sem)
20	3.4.II الطرق التجريبية
20	* طرق الميكانيكا الجزيئية
21	* أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية
22	* الطاقات في الميكانيكا الجزيئية
22	* استخدامات و إمكانات الميكانيكا الجزيئية
23	4.4.II الديناميكا الجزيئية DM
23	* مباد الديناميكا الجزيئية
23	5.II تطبيقات الكيمياء الحاسوبية
23	1.5.II معاينة و دراسة البنية الجزيئية Visualization et etude de la structure moléculaire
23	2.5.II توليد بنى (هياكل) كيميائية Generation of Chemical Structures
24	3.5.II الفعالية الكيميائية Chemical Reactivity
24	4.5.II نمذجة تداخلات المستقبل الدوائي Modeling o Drug Receptor Interaction
24	5.5.II تفسير قابلية الفعالية Interpretation de la réactivité
24	6.5.II المطايفيات
24	7.5.II التحليل الامتثالي Analyse Conformationnelle
24	8.5.II التفاعلات الجزيئية Docking Molecular interaction
24	9.5.II المدارات الجزيئية الحدودية LUMO/HOMO
25	10.5.II تحديد الخصائص الجزيئية Determination of Molecular Properties
25	6.II بعض مجالات و استخدامات النمذجة الجزيئية
25	7.II محدودية النمذجة الجزيئية
26	8.II العلاقة بنية فاعلية QSAR
27	1.8.II بعض خصائص QSAR
27	* السطح الجزيئي (SAG)
27	* معامل الإنتشار
27	* القطبية
27	* الحجم الجزيئي (V)
27	* المساحة الجزيئية
27	* السطح الجزيئي
28	* الاستقطاب

28	* الانكسارية المولية
28	* مساحة الشبكة
الجزء التطبيقي: الفصل الثالث: تحليل النتائج و مناقشتها	
30	1.III تمهيد
30	2.III الاجهزة و الوسائل المستعملة
30	1.2.2.III برنامج Chemdraw ultra 12
30	2.2.2.III برنامج Hyperchem
30	3.2.2.III برنامج Gauss view 6.0
31	4.2.2.III برنامج Gaussain 09W
31	5.2.2.III قاعدة بيانات Swiss ADME
31	3.III طريقة العمل
32	4.III الدراسة البنوية الشحنية للنواة
33	5.III سطح كمون الالكتروستاتيكي MESP
34	6.III تأثير المستبدلات البنوية الالكترونية للنواة الاساسيه
37	7.III النتائج و المناقشة
43	8.III دراسة العلاقة بنية _ فعالية SAR
43	9.III دراسة خاصية التشبه بالأدوية Druglikeness
43	1.9.III قاعدة Lipinski
45	2.9.III قاعدة Veber
46	3.9.III قاعدة Ghose
48	الخاتمه العامة
50	المراجع
60	الملاحق

المقدمة العامة

تعود جذور الكيمياء الحاسوبية إلى المحاولات المبكرة لعلماء الفيزياء النظرية، والتي بدأت في عام 1928 لحل معادلة شرودنغر باستخدام آلات حسابية ميكانيكية و زادت شعبيتها مع التحسينات في تقنيات الحاسوب، كما تعد نقطة تداخل بين علوم الحاسوب وعلوم الكيمياء لإعطاء حلول سريعة وعاجلة لبعض المسائل التي يتعرض لها الكيميائي [1]. في الوقت الحالي أصبحت الدراسات الحاسوبية لأي مركب أو تفاعل من أهم الطرق البحثية لدراسة جميع الجوانب الخاصة به ومعرفة إمكانية تطبيقه والحصول على أفضل النتائج وأكثرها دقة [2, 3].

يمكن من خلال الكيمياء الحاسوبية توقع أو تكهن الطاقات الجزيئية والبنية الفراغية للحالات الانتقالية و طريقة التفاعل و آلية التفاعل للمركبات الجديدة و المجهولة [3].

تعتبر نماذج QSAR الآن أداة ذات مصداقية علمية للتنبؤ بالأنشطة البيولوجية للمركبات غير المختبرة وتصنيفها ، ومقاومة الأدوية ، والتنبؤ بالسمية ، والتنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية. كما يعد الالتحام الجزيئي إحدى الطرق الأكثر استخداما في تصميم الأدوية المعتمدة على الهيكل نظرا لقدرتها على التنبؤ بهيئة الارتباط الخاصة بالرباط الجزيئية الصغيرة بالنسبة لموقع الارتباط المستهدف المناسب. يلعب توصيف سلوك الارتباط دورا مهما في التصميم المنطقي للدواء وكذلك في توضيح العمليات الكيميائية الحيوية الأساسية [4].

تتواجد المركبات الحلقية غير المتجانسة في أنواع مختلفة من المركبات مثل الأحماض الأمينية ، والناقلات العصبية، والفيتامينات ، والقلويدات ، والأصبغ ، والمضادات الحيوية ، والايמידازول، إلخ [5] وكذلك تلعب هذه المركبات دورًا مركزيًا في التفاعلات الكيميائية الحيوية المختلفة والعمليات البيولوجية بالإضافة إلى اكتشاف الأدوية وتطويرها [6,7] يحتوي أكثر من 85 ٪ من المركبات النشطة بيولوجيًا على حلقة أو أكثر من هذه الحلقات غير المتجانسة [8] فالخصائص الفريدة للمركبات الحلقية غير المتجانسة تجعلها جذابة للكيميائيين الطبيعيين في برامج اكتشاف الأدوية الخاصة بهم. فاعتمادًا على درجة الحموضة في بيئتها ، تتصرف الحلقات غير المتجانسة إما كأحماض أو قواعد [9].

في هذا العمل تم دراسة مجموعة متنوعة من المركبات العضوية من عائلة الايميدازول ودراسة خصائصها الالكترونية و خصائصها الفيزيوكيميائية (QSAR) و دراسة خصائص تشابهها بالأدوية.

لأجل تسهيل الدراسة والاجابة على الاشكالية قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى جزئين جزء نظري و جزء تطبيقي كالتالي:

الجزء النظري:

في الفصل الأول سوف نقدم دراسة ببليوغرافية للايميدازول وكذلك للفعاليات المختلفة التي تظهرها مشتقات نواة

الايميدازول .

في الفصل الثاني ، سوف نقدم عموميات نظرية حول النمذجة الجزيئية وطرقها و العلاقة الكمية بنية/نشاط QSAR ، تطبيقاتها.

الجزء التطبيقي:

في الفصل الثالث سوف نقدم دراسة إلكترونية للنواة الأساسية لمشتقات الايميدازول و دراسة تأثير المستبدلات المانحة و الساحبة على طاقة الأوربيطالات HOMO , LUMO بالطرق الكمية Ab initio , PM3 , DFT .

ثم ندرس العلاقة بنية -فعالية SAR لمجموعة من 31 مشتق من مشتقات الايميدازول ذات فعالية بيولوجية IC₅₀ تمت دراستها من قبل [10].

وفي الأخير قمنا بتطبيق بعض قواعد التشبه بالأدوية Drug-likeness ل31 مشتق من مشتقات الايميدازول المدروسة و لمعرفة مدى نجاعتها كأدوية مستقبلا و التنبؤ بتأثيرها على الجسم البشري .

الفصل الأول: عموميات عن الايميدازول

1.I تمهيد :

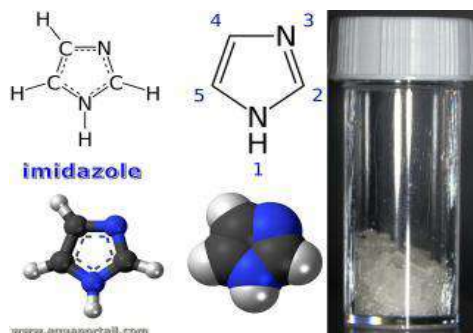
تُعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بإمكانياتها الدوائية التي يمكن استغلالها في تركيب الجزيئات النشطة الجديدة بيولوجيًا. علاوة على ذلك، أصبحت الكيمياء غير المتجانسة في الوقت الحاضر أكثر تقدمًا في تطوير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة [1].

الإيميدازول هو أحد المركبات العضوية الحلقية غير المتجانسة المهمة مع مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية. التي لها دور في المجال الطبي. بالإضافة إلى ذلك ، تعتبر حلقة الإيميدازول المستبدلة مهمة جدًا في الصيغة الكيميائية للعقار المستخدم في العلاج أظهرت نشاطًا مضادًا للفطريات [2, 3] ومضادًا للميكروبات [4] و الأورام [5] و ملاريا [6] بالإضافة إلى تأثيراتها المضادة للفيروسات. والديدان [7] والالتهابات ومضادات السكر [8].

تعد الإيميدازولات مركبات أروماتية خماسية الحلقية غير المتجانسة تحتوي على ذرتي نتروجين غير متجاورتين. أن مشتقات الإيميدازول لها مدى واسع من الفعالية البيولوجية مما زاد في استخداماتها العلاجية حيث تستخدم كمضادات للحساسية والفطريات والبكتيريا ومضادة للتشنج بالإضافة إلى فعاليات التثبيط وتستخدم أيضا في الحد من فقدان الذاكرة [9]. كما أنها مركبات حلقية خماسية غير متجانسة مشبعة، فهي تحتوي على ذرتين من النتروجين في تكوينها في موقعين 1/4 على التوالي. حلقة الإيميدازول هي المكون الرئيسي لعدد كبير من المستحضرات الصيدلانية الفعالة مجموعة واسعة من، التأثيرات الدوائية ، إذ تستخدم في علاج اعتلال الكلى لمرضى السكري [10] ، وأيضاً تعمل كخافض للسكر في الدم [11] وتعمل كمضادات للميكروبات [12] والفيروسات و الأورام ولفيروس نقص المناعة البشرية [13]، مضاد للفطريات [14,2] ، مضاد للالتهابات كما تعمل مضادات للالتهابات ومسكنة للألام [2, 15].

تُعرف المركبات الحلقية غير المتجانسة بإمكانياتها الدوائية التي يمكن استغلالها في تركيب الجزيئات النشطة الجديدة بيولوجيًا. علاوة على ذلك، أصبحت الكيمياء غير المتجانسة في الوقت الحاضر أكثر تقدمًا في تطوير مركبات متعددة الحلقات غير المتجانسة [1].

الإيميدازول هو أحد المركبات العضوية الحلقية غير المتجانسة المهمة مع مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية. التي لها دور في المجال الطبي. بالإضافة إلى ذلك ، تعتبر حلقة الإيميدازول المستبدلة مهمة جدًا في الصيغة الكيميائية للعقار المستخدم في العلاج أظهرت نشاطًا مضادًا للفطريات [2, 3] ومضادًا للميكروبات [4] و الأورام [5] و ملاريا [6] بالإضافة إلى تأثيراتها المضادة للفيروسات. والديدان [7] والالتهابات ومضادات السكر [8].



الشكل 1I: إيميدازول

2.I الخواص الفيزيائية :

الصيغة الجزيئية : $C_3H_4N_2$

الكتلة المولية : 68.08 غ /مول

المظهر : بلورات بيضاء الى صفراء شاحبة

الكثافة : 1.23 غ/سم³

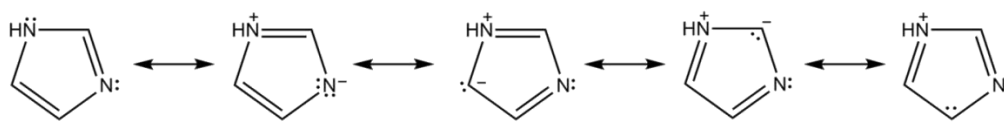
نقطة الانصهار : 89 91 س °

نقطة الغليان : 256 س °

الذوبانية في الماء : ينحل

3.I الخواص و البنية:

- يوجد الإيميدازول على شكل بلورات عديمة اللون في درجة الحرارة العادية.
- ينحل الإيميدازول في الماء وفي المحلات القطبية الأخرى، حيث أن مركب الإيميدازول يتميز بقطبيته العالية، عزم ثنائي القطب لديه 3.61 ديبياي.
- لمركب الإيميدازول خواص قاعدية.
- ينتمي مركب الإيميدازول إلى المركبات العطرية وذلك بسبب وجود ستة إلكترونات من النمط π ، فهو يحقق خاصية العطرية حسب قاعدة هوكل.[21]



الشكل I 2 : الخاصية العطرية للإيميدازول حسب قاعدة هوكل

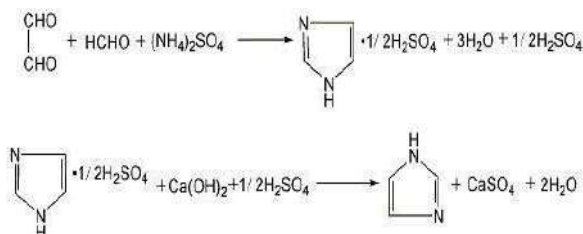
4.I الفعالية البيولوجية للإيميدازول :

يتم تضمين المركبات الحلقية غير المتجانسة في تكوين العديد من المركبات الصيدلانية الشائعة ذات الأهمية الكبيرة في العديد من مجالات الطب والحياة ، مثل (β -lactam) ، و imidazoline ، و benzimidazole ، و thiazole ، و thiazolidine ، و oxazapine ، و oxazole ، و isoxazoles ، و pyrazoles) وتشخيصها بسبب من أهميتها في مجال الطب والصيدلة ، تم إدراجه كأحد المركبات المحضرة في هذه الورقة ، لأهميته لفعالية الأدوية الطبية ، وهو دليل على فعاليته البيولوجية والدوائية ، لأن هذه المركبات مدرجة كمضادات للسرطان. [20] ، السل والطفيليات [7] (البيندازول، ميبيندازول، فلوبيندازول، أوليفاميزول) كما أنه يستخدم في تصنيع الأدوية الاصطناعية ومضادات الميكروبات [12] للجراحة والتسكين [2, 15] وكذلك في علاج الطفيليات والاكنتاب [2] وفي علاج ارتفاع ضغط الدم ونقص السكر في الدم [8]. تُستخدَم بعض المركبات العضوية في صناعات مختلفة، مثل الصناعات النسيجية والتلبيين والتصوير الفوتوغرافي وحماية المعادن من التآكل، وتستخدم أيضاً في تحضير كاشف عضوي تحليلي بمركبات ذات وزن زيني مرتفع ومجاميع فعّالة، تُنتج من خلالها مركبات مخَلبية ملونة تتفاعل مع عناصر الجدول الدوري، ومعظمها يتكوّن من مجموعات ذات حلقات غير متجانسة وأواصر مزدوجة متبادلة. وتم دراسة إمكانية استخدام بعض هذه المركبات العضوية ككواشف عضوي في التحليل غير العضوي لتقدير كميات مايكروغرامية من بعض الأيونات الفلزّية باستخدام طريقة طيفية

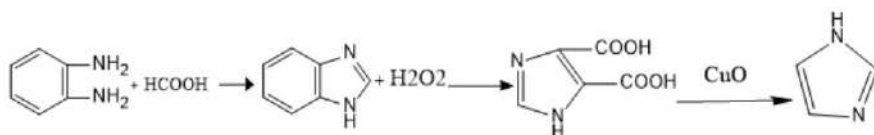
تعتمد على امتصاص الأشعة فوق البنفسجية والمرئية من الطيف. تُمكن هذه المركبات من تكوّن معقدات ملونة مع بعض الأيونات الفلزية، كما تُحدد قيم الطول الموجي للامتصاص الأعظم لها والمعقدات التي تتكون عند تفاعلها معها. كما تم تحضير مركبات مشتقة من مشتقات الأيميدازول تتمتع باستقرارية عالية، وأوصت الباحثة بتحضير مركبات جديدة من بعض المركبات الأخرى لتطوير تفاعلات جديدة. كما يمكن دراسة فعالية المركبات المعطرة على أنواع مختلفة من البكتيريا.

I. 5 كيفية تحضير للإيميدازول التحضير الاولي:

1. يتم الحصول عليها عن طريق حلقة وتحييد الجليوكسال. ضع الجليوكسال والفورمالديهايد وكبريتات الأمونيوم في وعاء التفاعل ، وحركها وسخنها إلى درجة 85-88 ، واحتفظ بها دافئة لمدة 4 ساعات. تبرد إلى درجة 50-60 ، واستخدم ماء الليمون حتى يصبح الرقم الهيدروجيني أعلى من 1 0. تسخين 85-90 درجة ، تصريف الأمونيا لأكثر من ساعة ، تبريد قليل ، تصفية ، غسل كعكة المرشح بالماء الساخن ، تركيز المرشح تحت ضغط منخفض حتى يتبخر بدون ماء ، يستمر في التقطير تحت ضغط منخفض حتى الكل تتبخر المواد منخفضة الغليان ، وتجمع نواتج التقطير 105-160 بدرجة (0.0-133.267 كيلو باسكال) للحصول على إيميدازول. العائد حوالي 45 بالمائة .

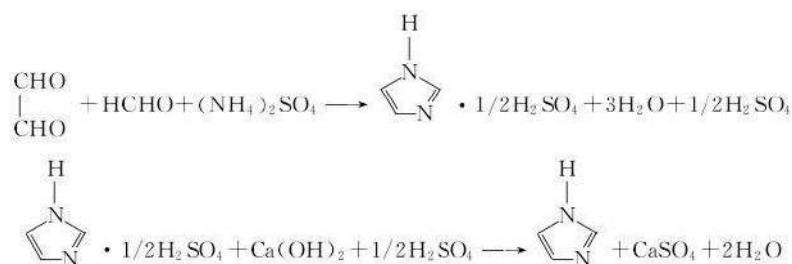


2. طريقة تحضير أخرى هي تدوير o-phenylenediamine وحمض الفورميك لتوليد benzimidazole ، ثم فتح الحلقة إلى 4 ، 5 dihydroxyimidazole- من خلال تفاعل بيروكسيد الهيدروجين ، وأخيراً decarboxylate للحصول على 4. imidazole. يمكن أيضاً الحصول على ثنائي هيدروكسي إيميدازول عن طريق نترات ودوران حمض الطرطريك D. تكون عملية نزع الكربوكسيل 4 ، 5- ثنائي هيدروكسي إيميدازول لتحضير إيميدازول كما يلي: خلط 4 ، 5- ثنائي هيدروكسي إيميدازول مع أكسيد النحاس ، تسخين لدرجة 100-280 ، إطلاق كمية كبيرة من غاز ثاني أكسيد الكربون ، وجمع نواتج التقطير للحصول على المنتج الخام ، وإعادة بلورتها بالبنزين للحصول على المنتج النهائي مع عائد 76 في المائة.



3. طريقة تصنيع الجليوكسال الصناعي: ضع الجليوكسال ، الفورمالديهايد وكبريتات الأمونيوم في المفاعل ، وحركها وسخنها إلى 85 ~ 88 درجة ، واحتفظ بها دافئة لمدة 4 ساعات. ثم قم بتبريده إلى 50 ~ 60 درجة ، واستخدم ماء الجير للوصول إلى درجة الحموضة فوق 10 ، ثم قم بتسخينه إلى 85 ~ 90 درجة ، وقم بتفريغ الأمونيا لأكثر من ساعة واحدة. بعد التبريد قليلاً ، قم بالتصفية ، اغسل كعكة المرشح بالماء الساخن ، أضف المرشح إلى وحدة التقطير ، قم أولاً بتقليل الضغط والتركيز حتى لا يتبخر الماء ، ثم استمر في تقليل الضغط والتقطير حتى تتبخر جميع المواد منخفضة الغليان ، ثم جمع جزء 105 ~ 160 درجة / 133.3 ~ 266.7 Pa للحصول على إيميدازول. العائد حوالي 45 بالمائة. يستهلك كل طن

من المنتج 4172 كجم جليوكسال ، و 2344 كجم فورمالديهايد (37 بالمائة) ، و 3826 كجم كبريتات الأمونيوم (99 بالمائة) و 2571 كجم من الحبر. صيغة التفاعل كما يلي:

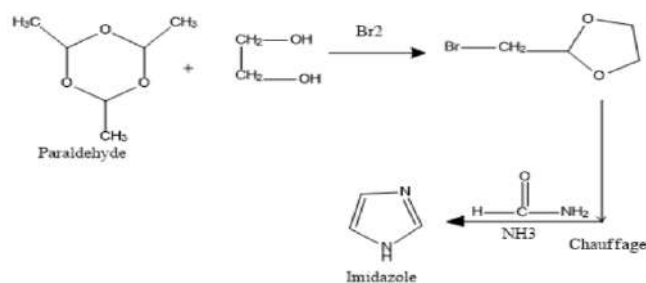


نظرًا للإنتاجية غير المرضية وجودة المنتج ، تم الإبلاغ عن بعض الطرق المحسنة في الأدبيات ، مثل طريقة استخلاص الأثير الأيزوبروبيل ، وطريقة التوليف باستخدام اليوروتروبين بدلاً من الفورمالديهايد ، وطريقة التخليق باستخدام الأمونيا بدلاً من كبريتات الأمونيوم ، و طريقة التركيب باستخدام أكسالات الأمونيوم بدلاً من كبريتات الأمونيوم. إذا تم استخدام أكسالات الأمونيوم بدلاً من كبريتات الأمونيوم ، يمكن زيادة المحصول إلى 65 بالمائة .

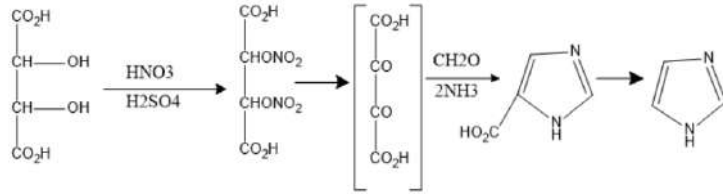
4 دوران o-phenylenediamine وحمض الفورميك: يتم تدوير o-phenylenediamine وحمض الفورميك لتكوين benzimidazole ، والذي يتم فتحه بعد ذلك إلى 4 ، 5 dicarboxylicimidazole - عن طريق تفاعل بيروكسيد الهيدروجين ، وأخيراً نزع الكربوكسيل لتحضير الإيميدازول.

5 طريقة برومواسيتالدهيد: يضاف أسيتات الفينيل والبروم ، ثم يعامل بالإيثانول لتوليد برومو أسيتالدهيد ، ثم يتفاعل مع بروميد الهيدروجين والإيثانول لتوليد الأسيتال. يولد الأسيتال أسيتال دورياً تحت تأثير جلايكول الإيثيلين وحمض الهيدروكلوريك المركز ، ويتفاعل مع الأسيتال مع الفورماميد الزائد بشرط الإدخال المستمر للأمونيا لتوليد إيميدازول بنسبة 50 في المائة.

كما يمكن ان يحضر الايميدازول من البرالدهيد حيث انه يتفاعل مع البروم في وجود الايثيلين جليكول و يتحول الى اسيتال حلقي من برومواسيتالدهيدو هذا عند تسخينه مع الفورماميد في وجود الامونيا يتحول الى ايميدازول[19].



كما يتم تحضيره بالطريقة التالية :



6.I استخدامات الایمیدازول:

الإيميدازول هو لبنة بناء لعدد كبير من المركبات المهمة بيولوجيا. الأهم هو الحامض الأميني هيسيتدين. يتم تضمين الهيسيتدين في العديد من البروتينات ، غالبًا في المركز التفاعلي للأنزيمات ، ويلعب دورًا مهمًا في السلامة الهيكلية للهموجلوبين. يمكن نزع الكربوكسيل من الهيسيتدين إلى الهيستامين ، وهو أيضًا مركب نشط بيولوجيًا يحتوي على إيميدازول. الهيستامين هو أحد مكونات السم الذي يسبب خلايا النحل. خلايا النحل هي في الواقع رد فعل تحسسي.

أحد تطبيقات الإيميدازول هو تنقية البروتينات الموسومة بالهيسيتدين في كروماتوغرافيا تقارب المعدن الثابت (IMAC). يستخدم الإيميدازول لطرد البروتينات الموسومة بالهيسيتدين المرتبطة بأيونات النيكل (والتي ترتبط بدورها بالمادة الحاملة للعمود) من أيونات المعادن. يتم توجيه فائض من إيميدازول فوق العمود ، حيث يحل الإيميدازول محل الهيسيتدين. وهكذا يعمل الإيميدازول ككاشف معقد. لذلك يتم تحرير البروتين.

الإيميدازول هو لبنة بناء مهمة للعديد من الأدوية. التطبيقات في مجال مبيدات الفطريات والعوامل المضادة للفطريات (بما في ذلك الكيتوكونازول والسولكونازول) والأدوية المضادة للبكتيريا الخافضة للضغط والأدوية الخافضة للضغط. الإيميدازول هو لبنة بناء من الثيوفيلين ، والتي توجد في أوراق الشاي وحبوب القهوة ، من بين أشياء أخرى. إنه محفز للجهاز العصبي المركزي. الإيميدازول هو أحد مكونات العامل المضاد للخلايا ميركابتوبورين ، والذي يمكن استخدامه في مكافحة اللوكيميا عن طريق التدخل في نشاط الحمض النووي.

في الصناعة ، يستخدم إيميدازول لمحاربة التآكل في بعض المعادن الانتقالية ، مثل النحاس. تعتبر حماية النحاس من التآكل أمرًا مهمًا ، خاصة في البيئات الرطبة. بعد كل شيء ، التآكل له تأثير سلبي على موصلية النحاس.

تحتوي العديد من المركبات التقنية والصناعية على حلقات إيميدازول. في polybenzimidazole المستقر حراريًا (PBI) ، يتم دمج حلقة إيميدازول مع حلقة بنزين لتشكيل benzimidazole. يستخدم المركب كمثبط للهب. أيضا ، هناك تطبيقات في التصوير الفوتوغرافي والإلكترونيات.

يمكن استخدام الإيميدازول كعامل معالجة براتنج الإيبوكسي لتحسين الخواص الميكانيكية مثل الثني ، والشد والضغط للمنتجات ، والخصائص الكهربائية للعزل والمقاومة الكيميائية للمواد الكيميائية.

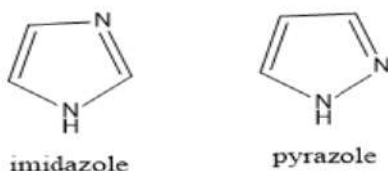
تستخدم على نطاق واسع في أجهزة الكمبيوتر والأجهزة الكهربائية. كعامل مضاد للصدأ للنحاس ، يتم استخدامه للوحات الدوائر المطبوعة والدوائر المتكاملة.

يتم استخدامه كمواد خام طبية ، ويتم استخدامه لتصنيع الأدوية المضادة للفطريات [2][3]، والعوامل المضادة للفطريات ، والأدوية الخافضة لسكر الدم ، والبلازما الاصطناعية ، وأدوية المشعرات ، وأدوية الربو القصبي ، والعوامل المضادة للطفح الجلدي ، إلخ.

يتم استخدامه كمادة خام مبيدات الآفات ، مؤازر لتحضير حمض البوريك ، مبيد حشري ومبيد للجراثيم. يستخدم الإيميدازول أيضاً كمواد خام لعامل المعالجة لراتنج اليوريا فورمالدهايد ، الطب الفوتوغرافي ، اللاصق ، الطلاء ، عامل تقسية المطاط ، عامل مضاد للكهرباء الساكنة ، إلخ ؛ وسيط تخليق عضوي.

7.I الأيميدازول و البيرازول :

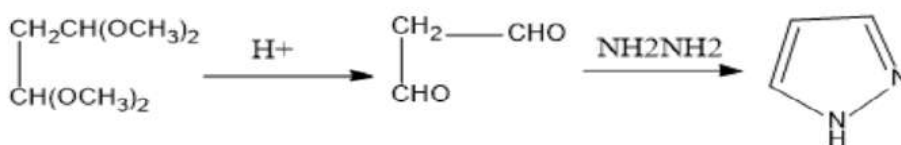
– البيرازول والإيميدازول إحدى الحلقات الخماسية ذات ذرتين غير متجانستين.
– البيرازول والإيميدازول كل من هذين المركبين عبارة عن حلقة خماسية تحتوي على ذرتين غير متجانستين هما النيتروجين [18] .
– البيرازول عبارة عن 1 ، 2 داي أزول (Diazole.1,2) أما الإيميدازول فهو عبارة عن 1، 3 داي أزول (Diazole)1,3) 9 [18] .



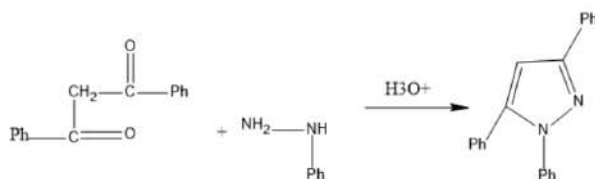
الشكل 3I:بيرازول و ايميدازول

8.I تحضير البيرازول :

يمكن تحضير البيرازول بسهولة من مادة متوفرة تجارياً هي 1،3،1،3 رابع ميثوكسي بروبان حيث تتحلل في الوسط الحمضي إلى مالونالدهيد (Malonaldehyde) الذي يتفاعل بدوره مع الهيدرازين ويعطي البيرازول [18] كما هو موضح بالمعادلة التالية :

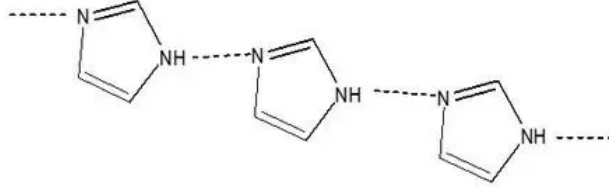


هذا ويمكن تحضير مشتقات البيرازول عند معاملة 1،3 ثنائي الكربونيل مع الهيدرازين أو مشتقاته [18] كما يتضح من المعادلة التالية:



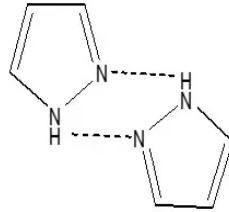
9.I خواص الايميدازول و البيرازول:

- البيرازول والإيميدازول عبارة عن مركبات صلبة بلورية [18].
 - البيرازول ينصهر الأول على 70°م والإيميدازول عند 90م [18]:
- يرجع الاختلاف في درجة انصهارهما إلى أن جزيئات الايميدازول تترابط فيما بينها بروابط هيدروجينية وتشكل سلسلة يصل عدد الجزيئات المشتركة فيها نحو 20 فأكثر كما يوضح الشكل التالي:



الشكل I 4: سلسلة من جزيئات الايميدازول

أما عند البيرازول فلا يقوم بهذا الدور إلا جزئيان فقط كما يوضح الشكل التالي:



الشكل I 5: سلسله ذات جزيئتين من البيرازول

- البيرازول والإيميدازول يذوبان في الماء ولكن لا يذوبان في إيثر البترول.
 - البيرازول والإيميدازول عبارة عن مركبات توتوميرية :
- وذلك لأن ذرة الهيدروجين يمكن أن تتصل بأي من ذرتي النيتروجين وعليه فإن إحدى ذرات النيتروجين تشبه تلك التي في البريديين والأخرى التي تحمل الهيدروجين تشبه تلك التي توجد في البيروول [18] كما يتبين ذلك من الاتزان التالي :



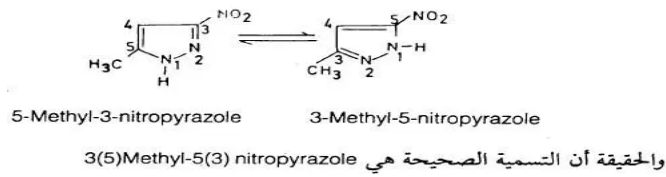
الشكل I 6: ايميدازول

ولذلك فإن مشتقات هذه المركبات تعاني من صعوبة التسمية فإذا كان لدينا المركب التالي فيمكن أن يرقم كما يلي:



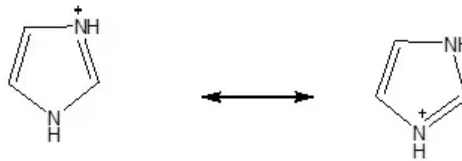
الشكل I 7: 5-ميثيل الايميدازول و 4-ميثيل الايميدازول

وعلى هذا فإنه غير صحيح أن يكون اسم المركب السابق 4- ميثيل إيميدازول أو 5- ميثيل إيميدازول لكن الاسم الصحيح هو 4 (5) - ميثيل إيميدازول وهذه القاعدة تنطبق على البيرازول كما يتضح من المثال التالي:



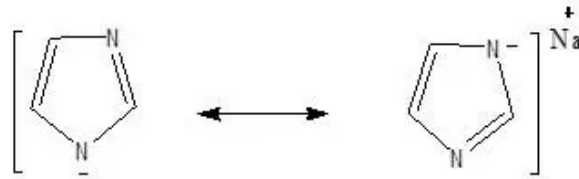
الشكل I 8: 3 (5) ميثيل-5 (3) نيتروبيرازول

- البيرازول والإيميدازول قواعد ضعيفة:



الشكل I 9: إيميدازول و بيرازول

- البيرازول والإيميدازول لها خواص حمضية: وبالإضافة إلى خواصها القاعدية لها خواص حمضية حتى أن الإيميدازول أقوى حمضية من البيروول وأكثر ثباتاً منه في المحاليل الحمضية. وذلك بسبب التأثير التحريضي الناتج عن ذرة النيتروجين المشابهة لنتروجين البريدين.

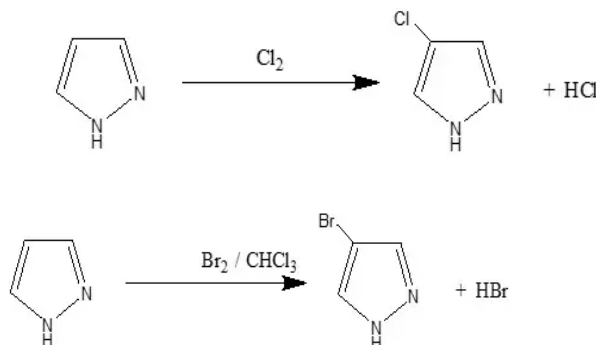


الشكل I 10: إيميدازول و بيرازول

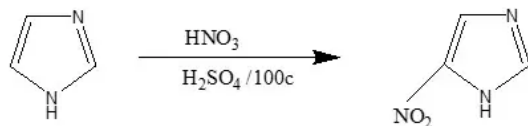
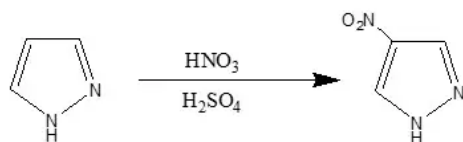
- الخواص العطرية للإيميدازول والبيرازول: أما الخواص العطرية للإيميدازول والبيرازول فتعكسها مقاومة هذه الحلقات لتفاعلات الأكسدة والإضافة وسهولة تفاعلات الاستبدال مع العوامل الإلكترونية [18].

وتفاعلات الاستبدال تفضل موضع (4) في كلا المركبين. كما أن لكل منها تراكيب تأرجحية تساعد على ثباته.

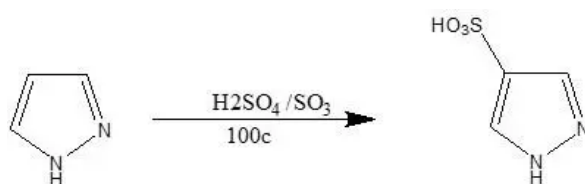
- الهلجنة:



• النيترة :



• السلفنة :

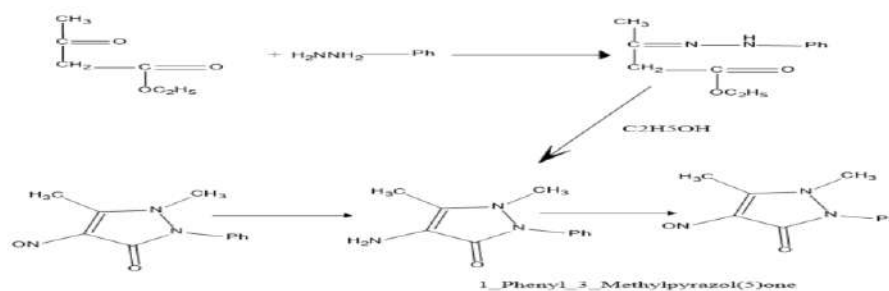


10.I الخواص الكيميائية للايميدازول والبيرازول:

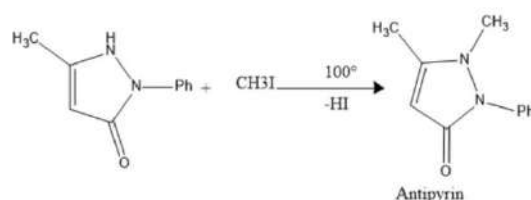
- ❖ ومن ناحية أخرى يمكن القول إلى حد ما، إن الخواص الكيميائية للايميدازول والبيرازول عبارة عن خليط من خواص كل من البريديين والبيروول.
- ❖ وعلى ذلك فإن هذه المركبات تقوم بتكوين أملاح مع الحموض القوية كما هو الحال في البريديين وتتفاعل مع القواعد، مثل KOH كما هو الحال في البيروول [18].

11.I اهمية الايميدازول و البيرازول :

للبيرازول مشتقات مهمة في مجال المواد الطبية نذكر منها مركب أنتيبايرين Antipyrin الذي يحضر بمعاملة إستر أسيتواسينات Acetoacetic ester بالفينيل هيدرازين في وسط حمض الخل حيث يتكون في بادئ الأمر مشتق الهيدرازون الذي يتحول بالتسخين إلى حلقة البيرازول المطابقة بأشكال ثلاثة كما يظهر من المعادلات التالية:

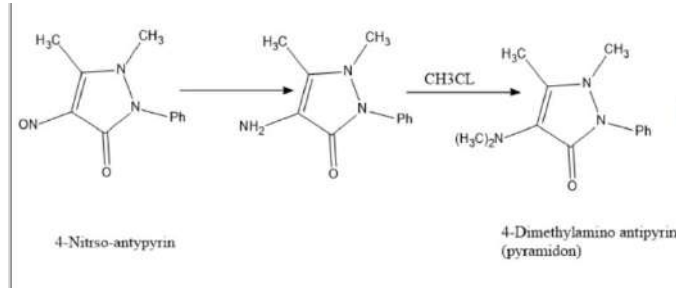


مثيلة مشتق البيرازول يؤدي إلى المركب المعروف أنتيبايرين Antipyrin كما هو موضح كالتالي:

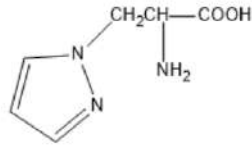


1.11.I الانتيبايرين antipyrin: هو مركب عبارة عن:

- مركب صلب يذوب في الماء والكحول.
 - له طعم يأخذ محلوله المائي اللون الأحمر البني عند معالته بكلوريد الحديدك $FeCl_3$.
 - درجة انصهاره 113° م.
- يتفاعل مع حمض النيتروز حيث يتكون مركب 4-نيتروزو أنتيبايرين Nitroso-antipyrin الذي يختزل بسهولة إلى الأمين المطابق، هو الأخير إذا ما عومل بكلوريد الميثيل فإنه ينتج المركب المعروف باسم بامير اميدون Pyramidon كما يلي:



إن لكل من أنتيبايرين وباميراميدون و Pyramidon مركبات أخرى شبيهة لهما البنية التركيبية، مركبات تستخدم كعقاقير لتخفيف الحمى وعلاج الاضطرابات العصبية وعلاج الروماتزم. والجدير بالذكر أن هناك مشتق آخر للبيرازول متوفر في بذور ثمار البطيخ يساعد على النوم وله الصيغة التالية:



B]-Pyrazolyl-(1)-alanine

الشكل I 11: β-[Pyrazolyl-(1)-alanine]

إن حلقة الایمیدازول لا تقل شأنًا مشتقات البيرازول وعلى الأخص من الناحية البيولوجية. إن حلقة الایمیدازول هي جزء من تركيب قاعدة حلقيّة غير متجانسة لها أهميتها البيولوجية وتعرف بحلقة البيورين Purine. هذا وتلعب قاعدية الإيميدازول دوراً هاماً في العمليات البيولوجية حيث توجد هذه الحلقة في الحمض الأميني هيستدين الذي يعمل كمتقبل للبروتون في الأنزيمات.

12.I من بين الادوية التي تحتوي على مشتقات الایمیدازول المطروحة في السوق

من الادوية التي يدخل في تركيبها الایمیدازول ومشتقاته المطروحة في سوق هو الفلاجيل

1.12.I الفلاجيل :

هو الاسم التجاري لمترونيدازول باللاتينية (metronidazole) : مركب مضاد للجراثيم ومضاد للأوالي من مشتقات نيترو إيميدازول يستخدم في معالجة العدوى بالجراثيم اللاهوائية والأوالي . ويستعمل ميترونيدازول في صورة جيل لعلاج كثير من العوارض الجلدية مثل العد الوردي.

1.1.12.I دواعي استعمال الفلاجيل : يستخدم في علاج الحالات التالية

- العدوى البكتيرية المنشأ الأسنان، مثل خراج حوائط الذروة، خراج اللثة ، التهاب حوائط التاج حاد في الأسنان أو أثرت اندلعت جزئياً، وتستخدم في كثير من الأحيان جنباً إلى جنب مع اموكسيسيلين .
- داء الاميبا .
- قارديا :التهاب في الأمعاء الدقيقة الناجمة عن ابتلاع الخراجات المعدية من الأوالي قارديا لمبيلية .
- داء المشعرات :عدوى تسببها مشعرة المهبلية، وهو سبب شائع لالتهاب المهبل هو والعدوى في معظم الأحيان تقديم الجديد من الأمراض الشائعة المنقولة جنسياً.



الشكل I 12 :فلاجيل

الفصل الثاني: النمذجة الجزيئية

1.II تمهيد:

كانت النمذجة الجزيئية مقتصرة على عدد قليل من العلماء الذين لديهم إمكانية الوصول إلى أجهزة وبرامج الكمبيوتر الضرورية. كتب ممارسوها برامجهم الخاصة ، وأداروا أنظمة الكمبيوتر الخاصة بهم وأصلحوها عندما تعطلت. تعد محطات عمل الكمبيوتر اليوم أقوى بكثير من أجهزة الكمبيوتر المركزية حتى قبل بضع سنوات ويمكن شراؤها بسعر رخيص نسبيًا. لم يعد من الضروري أن يكتب العارض برامج الكمبيوتر حيث يمكن الحصول على البرامج من شركات البرمجيات التجارية والمختبرات الأكاديمية ، ويمكن الآن إجراء النمذجة الجزيئية في أي مختبر أو فصل دراسي.. [1] .

مع تقدم طرق الحساب في البحوث النظرية يهدف التوصل الى نتائج دقيقة و في وقت سريع وبطريقة سهلة ومن هذا المنطق تعتبر الكيمياء الحاسوبية الوسيلة الأكثر استعمالا نظرا لدقة نتائجها و تكمن أهمية الكيمياء الحاسوبية بانها متداخلة مع مختلف العلوم الأخرى كتصميم الادوية و علوم المواد لدراسة النظم الجزيئية .

2.II تعريف النمذجة الجزيئية :

ما هي النمذجة الجزيئية؟ من الواضح أن كلمة "جزيئي" تعني ارتباطًا ما بالجزيئات. يعرف قاموس أكسفورد الإنجليزي "النموذج" بأنه "وصف مبسط أو مثالي لنظام أو عملية ، غالبًا بمصطلحات رياضية ، تم تصميمه لتسهيل الحسابات والتنبؤات. لذلك يبدو أن النمذجة الجزيئية مهتمة بطرق محاكاة سلوك الجزيئات والأنظمة الجزيئية. اليوم ، ترتبط النمذجة الجزيئية دائمًا بنمذجة الكمبيوتر ، ولكن من الممكن تمامًا إجراء بعض دراسات النمذجة الجزيئية البسيطة باستخدام نماذج ميكانيكية. ومع ذلك ، أحدثت التقنيات الحاسوبية ثورة في النمذجة الجزيئية إلى الحد الذي لا يمكن فيه إجراء معظم الحسابات دون استخدام الكمبيوتر. هذا لا يعني أن النموذج الأكثر تعقيدًا هو بالضرورة أفضل من النموذج البسيط ، ولكن أجهزة الكمبيوتر قد وسعت بالتأكيد نطاق النماذج التي يمكن النظر فيها والأنظمة التي يمكن تطبيقها عليها [1].

تشمل النمذجة الجزيئية جميع الاسايب النظرية و الحاسوبية المستخدمة لذلك او وصف سلوك الجزيئات وتستخدم لايجاد حل للمشاكل التي لها علاقة بالبنية الجزيئية و التفاعل الكيميائي .

اعتمدت الدراسات النظرية على بعض طرق ونظريات التحليل تفسير المسئل الكيميائية من ابرزها الكيمياء الحاسوبية وهي تخصص مثير و سريع الظهور يتعامل مع النمذجة و المحاكاة الحاسوبية لانظمة مثل الجزيئات الحيوية و البوليميرات و العقاقير و الجزيئات غير العضوية و العضوية وما الى ذلك [2].

3.II اهداف النمذجة الجزيئية : تتمثل اهداف النمذجة الجزيئية في مايلي :

- مقارنة التنبؤات النظرية بالنتائج التجريبية للنموذج.
- المساعدة في تفسير و فهم الملاحظات التجريبية.
- الربط بين التفاصيل المجهرية على المستوى الذري و الجزيئي وكذا الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للنموذج.
- التصوير بلاعلام الالي و رسم الجزيئات انطلاقا من معطيات بنوية منه الحصول على معلومات حول الحركات الفعالة للجزيئات وكذا التنبؤ الكيفي بخصائص هذه الجزيئات [3].
- تقديم معلومات غير متوفرة من تجارب حقيقية.

4.II طرق النمذجة الجزيئية :

تعتمد النمذجة الجزيئية على الكيمياء الحسابية التي تعتمد بدورها على طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية، الديناميكا الجزيئية، الميكانيكا الكوانتية ab-initio او النصف تجريبية PM3 و DFT) .

حيث تنفذ هذه المهمات الحسابية لثلاثة أسباب واضحة (vip) وهي تحقق وتفسر وتنتبأ وهي باختصار التحقق (validate) من صحة القياسات العملية، تفسير (interpret) النتائج العملية، التنبؤ (predict) بمركبات جديدة ذات خواص معينة و مطلوبة [4].

تنقسم طرق النمذجة الجزيئية الى ثلاثة أنواع طرق رئيسية وهي :

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

1.4.II ميكانيكا الكم (QM) :

توفر ميكانيكا الكم الإطار النظري الذي يجعل من الممكن وصف سلوك الإشعاع والمادة بدقة جيدة بشكل معقول على المستويين المجهرى (الذري ودون الذري). يعتبر إنشاء ميكانيكا الكم من أبرز تطورات العلم الحديث. إنها مثل الثورة التي غيرت المفاهيم القديمة للواقع في كثير من النواحي. كما قال عالم الرياضيات العظيم هنري بوانكاريه: "ليس من الضروري الإشارة إلى مدى انحراف نظرية الكم عن كل ما يتخيله المرء حتى الآن ؛ إنها بلا شك أكبر وأعمق ثورة تعرضت لها الفلسفة الطبيعية منذ نيوتن [5].

ميكانيكا الكم هي النظرية الوحيدة التي لدينا عن سبب اتحاد الإلكترونات والنوى لتكوين الذرات ، ولماذا تشكل الذرات روابط كيميائية لتكوين الجزيئات. "الشيء الجديد" في ميكانيكا الكم مقارنة بالفيزياء الكلاسيكية هو أن الإلكترونات والنوى (وبالتالي معظم الأشياء) هي موجات وليس الجسيمات [6].

1.1.4.II المبادئ الأساسية لميكانيكا الكم (QM) :

ميكانيكا الكم هي فرع يتعامل مع جسيمات صغيرة للغاية مثل الإلكترونات وفوتونات الضوء وينتج استنتاجات يمكن وصفها بأنها غريبة تمامًا عن العالم المادي. يمكن أن تُعزى هذه الغرابة إلى حقيقة أن العديد من معادلات الميكانيكا الكلاسيكية التي تصف حركة وسرعة الأجسام تفشل على مستوى الذرات والإلكترونات. في عالم الميكانيكا الكلاسيكية ، توجد الأشياء في مكان محدد في وقت محدد ، ولكن في عالم ميكانيكا الكم ، هناك مساحة من الاحتمالات لمكان وجود شيء ما في وقت معين ؛ هناك احتمال أن يكون شيء ما عند النقطة أ ، واحتمال آخر أن يكون عند النقطة ب ، وهكذا المبادئ الأساسية لميكانيكا الكم هي :

❖ معادلة شرودنجر Schrodinger

تم طرح اساسيات الحساب الكمي في عام 1925 بواسطة heisenberg و jordan و born تم الانتهاء منه في 1926 من قبل شرودنجر ومعادلته الشهيرة (1) التي تجعل شكليتها من الممكن وصفها بصرامة الطبيعة المجهرية للمادة .

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

حيث \hat{H} هو عامل هاميلتوني و E طاقة النظام

يتم تحديد اجمالي هاميلتوني \hat{H} لجزيء به نواة و n الكترونات بواسطة مجموع خمسة شروط (المصطلح الحركي للالكترونات-المصطلح الحركي للنواة-مصطلح تناافر الالكترون و الالكترون و مصطلح تناافر النواة و النواة ومصطلح جذب الالكترونات-النوى) في الحالة العامة للأنظمة ذات الأهمية الكيميائية و التي غالبا ماتكون متعددة الذرات و الالكترونات المتعددة لايمكن حل هذه امعادلة تحليليا لذلك تم اقتراح تقريبية [7].

❖ تقريب بورن اوبنهايمر :

يثبت ان الاختلاف لكبير في الكتلة و تشير السرعة الموجودة الى ان حركاتها يمكن ان تفعل ذلك تدرس بشكل منفصل يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك لالكترونات في الجزيئة على افتراض ان النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء. ثم الى معادلة شرودنغر الالكترونية [7]:

$$\hat{H}el \Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el}$$

❖ معادلات هاتري فوك Les équations de hatree-fock

$$F_{jk} = e_{jk} \quad (11)$$

تحديد مجموعة من الوظائف التي تسمح بانشاء محدد slater الذي هو افضل نهج للوظيفة الالكترونية المتعددة للنظام قيد الدراسة في الممارسة العلمية لحل هذه المعادلت من الضروري معرفة حل الدورات المدارية للمعادلة (12) وأيضا تحديد عاملي التشغيل j و k و بالتالي هي عملية تكرارية تقدير اولي من مصفوفة الكثافة حتى يصل النظام الى تماسكه الداخلي ومن هنا يأتي اسم طريقة الحقل المتسق ذاتيا .

تطبيق التقريب LCAO (الجمع الخطي للمدار الذري) للوظائف المحددة لشغل هاتري فوك **hatree-fock**

يؤدي الى معادلة **Roothan**

$$FC = SCE \quad (12)$$

حيث F هي مصفوفة Fock انها مصفوفة العوامل المدارات الذرية في المدارات الجزيئية و S هي مصفوفة تغطية المدارات الذرية و E هي مصفوفة مائل من الطاقات [7].

II.1.4.2 طرق ميكانيكا الكم :

أ طريقة الحل الشامل (ab-initio) :

يأتي مصطلح ab-initio من الكلمة اللاتينية "من البداية". يتم تحديد دقة هذا النهج بشكل أساسي من خلال النموذج المختار للدالة الموجية و التسهيلات المتاحة للحساب [8]. لتحسين و تدقيق طرق الحساب و الوصول الى نتائج اكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة او الشكل الفراغي الأنسب للجزيء تم تطوير عدد من النظريات و الطرق التي تقوم على طريقة هاترنري فوك ومن بين هذه الطرق نذكر [9, 10] :

- ❖ GVB :the generalized Valence Bond Method
- ❖ CI:Configuration Interaction
- ❖ MCSCF:Multi-Configuration Self-Consistent Field

بالإضافة الى بعد الطرق الأخرى التي يعبر عنها باساليب الحسابات المترابطة التي تسبب تحسين الطاقات الحسابية و الهندسة الجزيئية العضوية كنظرية الكتلة المتقاربة CC :

(Coupled Cluster Theory) وطريقة (MPn :Müller Perturbation Theory)

حيث تمثل n ترتيب التصحيح .

ب نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) :

تعرف بانها دالة ينتج عن حلها دالة أخرى وتعتبر الطاقة تابعة لدالة الكثافة [12,11] تستخدم دالة الكثافة الالكترونية أي التوزيع الالكتروني المباشر بدلا من الدالة الموجية [14,13] وتستند هذهالنظرية (DFT) على الفرضية التي اقترحها توماس « Thomas » وفارمي « Fermi » التي تقول ان الخصائص الالكترونية يمكن وصفها من حيث وظائف كثافة الالكترون ومن خلال تطبيق العلاقات المناسبة على نظام الكتروني متجانس [15] .

في عام 1964م تبنى كل من هونبغ « Hohenberg » وكون « kohn » نظرية توماس و فارمي و اظهرا فيها ان هاك وظيفة وظيفية للطاقة $E[\rho(r)]$ مرتبطة بمبدأ التاين و الذي يسمح بوضع أسس نظرية DFT,تركز هذه الأخيرة على نظرية هونبرغ-كون [16], التي تثبت ان طاقة النظام في حالته الأساسية هي دالة للكثافة الالكترونية في هذا النظام $\rho(r)$ ولا تتكون نظرية DFT في البحث عن دالة موجية معقدة [17].

يمكن التعبير عن الطاقة الأرضية $E[\rho(r^{\rightarrow})]$ لنظام ما بالمعادلة التالية :

$$[\rho(r^{\rightarrow})] = Ts [(r^{\rightarrow})] + [(r^{\rightarrow})] + Exc[\rho(r^{\rightarrow})] + ENe [\rho] \rightarrow 1$$

حيث [18] :

$$Ts [(r^{\rightarrow})] = kineticenergyofnon-interactingsystem$$

(الطاقة الحركية للنظام غير تفاعلي)

$[\rho(r^{\rightarrow})] = Electron-Electronrepulsionenergy$ (طاقة صد الالكترون)

$ENe [\rho] = Externalpotential$ (كمون خارجي)

$[\rho(r^{\rightarrow})] = Exchange-correlationenergyfunctional$ (طاقة التبادل-الارتباط الوظيفية)

يتم حساب الدالة الوظيفية للترابط و التبادل $Exc[\rho(r^{\rightarrow})]$ التي تحتوي على مجموعة من المعلومات التي لايمكن الحصول عليها, يجمع كل من الدالة الوظيفية للترابط $Ec [\rho(r^{\rightarrow})]$ و الدالة الوظيفية للتبادل $Ex [\rho(r^{\rightarrow})]$ على النحو التالي :

$$E[\rho(r^{\rightarrow})] = Ex [\rho(r^{\rightarrow})] + Ec [\rho(r^{\rightarrow})]$$

إن طريقة DFT قادرة على تحديد الخصائص الجزيئية الهندسية بدقة, وطاقات الروابط, وأنواع الطيف المختلفة للجزيئات المعقدة مثل مركبات التنسيق [19] بالإضافة الى ذلك فان اسطح الطاقة الكامنة للتفاعلات الكيميائية التي تنتبأ بها الوظائف المصححة للتدرج أو الوظائف الهجينة كما يلي دقيقة مثل تلك التي تنبأت بها مستويات النظريات الأكثر تطورا [20].

II. 2.4 الطريقة النصف التجريبية (Sem) :

هي طريقة يتم فيها استبدال الحسابات اللازمة لحسابات Hartree-fock بمعلمات تم تعديلها وفقا للقم التجريبية (حيث يتم دائما عن طريق المقارنة مع المراجع تحديد معلمات الهاملتوني). تكون جميع هذه الطرق دقيقة جدا بشكل عام وتعتبر هذه الطريقة على انها خليط من الطرق التي لها علاقة بالميكانيكا الجزيئية و كيمياء الكم التجريبية, وبفضل استخدام هذا الأسلوب وفر حل وسط بين السرعة و الدقة [21].

من بين هذه الطرق النصف تجريبية نذكر :

• MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap

تتمثل في اهمال الفارق بين المدارات الذرية في الذرات المختلفة [7] و يؤخذ بعين الاعتبار التناظر بين الالكترونات فيما بينها وبين الأزواج أيضا.

• ZINDO : Zener's Intermediate Neglect of Differential Overlap 2903

تسمى هذه الطريقة بطريقة المنظار الطيفي , حيث تعتمد هذه الطريقة على Huckel للالكترونات π , يتم استخدامها لنمذجة الأنظمة المعينة الانتقالية إما في حالة استخدامها لتحسين الهندسة الجزيئية فانها لاتعطي نتائج إيجابية [22], اقترحه بوبل و

سيجال وسانترى في عام 1965م حيث لاتؤخذ بعين الاعتبار الا الكترونات التكافؤ,ومن اجل دراسة البنية الالكترونية و الفراغية للجزيء[7].

- **INDO : Intermediate Neglect of Differential Overlap**

اقترحت سنة 1967م من بويل بيفيريدج و دوبوش (pople,beveridge et dobosh) وفيها يتم التمييز بين الحالات المفردة و الحالات الثلاثية لنظام يحافظ على تكاملات التبادل [7].

- **SAM1 : Semi-Ab-Initiation Model 1**

احدث طريقة اقترحت من طرف ديوار (Dewar) سنة 1933م وهي تشمل الارتباط الالكتروني [7] وتحسب التكامل بين الالكترونين بواسطة مجموعة أساس 3-STO القياسية [23].

- **AM1 :Austin Model 1**

كانت من اقتراح ديوار (Dewar) سنة 1985م جاءت بهدف القضاء على المشاكل التي كانت في طريقة MNDO وتصحيح عيوبها و قد تحدد بعض الخصائص التي لايمكن انشاؤها تجريبيا [24] وتعتبر طريقة جد سريعة و شائعة لنمذجة المركبات العضوية اذ انها تعطي نتائج دقيقة اكثر.

- **PM3 :Parametric Method 3**

الطريقة البارامترية و هي الطريقة التي اقترحها ستوارت في عام 1989م لديها العديد من النقاط المشتركة مع طريقة AM1 . علاوة على ذلك لايزال هناك نقاش حول المزايا النسبية لتحديد المعايير لكل منها [25] , يمكننا بواسطتها حساب الخصائص البنوية للطاقة الكلية و غيرها وهي طريقة مطورة عن نموذج AM1 ومن ادق الطرق التي يتضمنها برنامج (hyperchem) [26, 27] .

تكمن ميزة الحسابات النصف التجريبية في انا اسرع من طرق الكم الاخرى . يكمن عيبهم في حقيقة انهم يخضعون للعديد من التقديرات التقريبية . في الواقع يمكن التنبؤ بخصائص قليلة بشكل موثق لجزيئات الهياكل البعيدة جدا عن تلك المستخدمة في تحديد معاملات الطرق. بشكل عام يتم تنفيذ ذلك من اجل إعادة انتاج خصائص مختلفة : الهندسة,طاقات التكوين او طاقات التفاعل,عزم ثنائي القطب,إمكانات التاين [28] الحساب النصف التجريبي هو التقنية الأكثر استخداما, لاسيما لدراسة الجزيئات ذات الحجم المتوسط [29].

II.3.4 الطرق التجريبية :

الطرق التجريبية هي طرق الميكانيكا الجزيئية التي تعتمد على مفاهيم من الميكانيكا الكلاسيكية حيث يتم دمج الذرات و الكتروناتها في مجموعة من نقاط المواد. عمل هذه الأخيرة على على بعضها البعض عبر جهد تجريبي , يعرف أيضا باسم مجال القوة و الذي يعتمد فقط على الموقع النسبي للذرات في الفضاء. وبالتالي فان تمثيل الجزيء داخل الكمبيوتر يتكون من مجموعة من الاحداثيات الذرية وقائمة بالروابط الكيميائية و مجموعة من الوظائف و المعلومات التي تشكل جهد التفاعل. تتكون الإمكانات التجريبية التي تحدد الطاقة التوافقية للجزيء من نوعين من المصطلحات التي تمثل على التوالي التفاعلات بين الذرات المترابطة (طول الرابطة ,وزاوية التكافؤ ,والزاوية ثنائية السطوح) و الذرات غير المقيدة (فان دير فال الكهروستاتيكي)[30].

*** طرق الميكانيكا الجزيئية :**

اخذت الميكانيكا الجزيئية (MM) في الحسبان التركيب الالكتروني بشكل ضمني فقط, حيث تم تمثيل الذرات بواسطة كرات ذات كتل و انصاف اقطار مختلفة تمتلك شحنة و تصف الروابط بانها نوابض ذات ثوابت قوة مختلفة. يمكن الحصول على هذه الاحمال و ثوابت القوة بوسائل مختلفة (البيانات البلورية او التحليل الطيفي الاهتزازي (Calcul-ab-initio) ويتم احتواؤها في مجال القوة. يمثل الأخير جميع المعلومات المستخدمة لحساب الطاقة الكامنة للنظام.

تسمح الميكانيكا الجزيئية بحساب طاقة التفاعل للنظام بناء على مواضع النوى وحدها, و بالتالي تجاهل حركة الالكترونات حيث يتم استخدام تقريب Born-Oppenheimer, ومع ذلك لم يعد يتم وصف حركة النوى من قبل هاملتون كما هو الحال في ميكانيكا الكم ولكن من خلال اوصاف الميكانيكا الكلاسيكية [31]. لتحديد مساهمة كل منها في التفاعلات يمكن نمذجة دالة الكمون التي تعطي الطاقة للتفاعل مثل دالة المسافة, الزاوية او الشحنة [32, 33].

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

$$E(\text{steric energy}) = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{electro}}$$

بحيث :

$E(\text{steric energy})$: طاقة استطالة الرابطة:

E_{bending} : طاقة الانحناء:

E_{torsion} : طاقة الالتواء:

$E_{\text{van der Waals}}$: طاقة فاندر فالس:

E_{electro} : الطاقة الكهربائية الساكنة :

وعبارة كل طاقة كالتالي :

الجدول II 1: عبارات طاقات التفاعل

عبارتها	الطاقة
$E(\text{steric energy}) = \sum_{\text{bonds}} k(r - r_{eq})^2$	$E(\text{steric energy})$
$E_{\text{bending}} = \sum_{\text{bonds}} k(\theta - \theta_{eq})^2$	E_{bending}
$E_{\text{torsion}} = \sum_{\text{bonds}} (V_n/2) \times [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$	E_{torsion}
$(E_{\text{van der Waals}} = \sum_{i < j} (A_{ij} / (R_{ij}^{12})) - (B_{ij} / R_{ij}^6))$	$E_{\text{van der Waals}}$
$E_{\text{electro}} = \sum_{i < j} (q_i \times q_j) / \epsilon R_{ij}$	E_{electro}

*أنواع طرق الميكانيكا الجزيئية :

تختلف طرائق الميكانيكا الجزيئية باختلاف حقول القوة, فحقل القوة هو عبارة عن مجموعة من المعاملات و المعادلات التي تصف الذرات و العلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات) و بالتالي تم تطوير الكثير من هذه الطرائق ومنها التالي [33] :

- AMBER :Assisted Model Building with EnergyRefinement

تهدف في المقام الأول لدراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات و النيكلوتيدات [32]

- CHARMM :Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics

تستخدم عادة في الدراسات البيولوجية و الصيدلانية[32].

- OPLS :Optimized Potential for Liquid Simulation

هو الأفضل في استنساخ الخصائص الفيزيائية للجزيئات الحيوية في محاليل سائلة[34].

- MMFF :Merck Molecular Force Field

تستخدم في الأصل لمحاكاة ديناميات الجزيئية كما شهدت استخداما كثيرا لتحسين بنية المركبات [35].

- UFF :Universal Force Field

تعني القوة العالية تستخدم في معالجة المركبات العضوية, تستخدم أربعة شروط للتكافؤ باستثناء الكهرباء[36].

- Dreiding :The Dreiding force field

له شعبية كبيرة لتوقع الحركة الديناميكية للجزيئات و السوائل يكميات كبيرة أيضا تستخدم لنمذجة الجزيئات [37].

الفرق بينها هو شكل الدالة المحددة للطاقة و المعاملات الأساسية المستخدمة . تم تهيئة هذه الطرائق بحيث تكون ملائمة للاستخدام في مجموعة من المركبات اكثر من غيرها[33].

* الطاقات في الميكانيكا الجزيئية [38]:

الاشكال الرئيسية للطاقة التي تاخذها الميكانيكا الجزيئية (MM) ترتبط بالظواهر التالية :

- التقلبات : الدوران حول الروابط.
- التفاعلات الالكتروستاتيكية.
- تفاعلات فان دير فالس.
- اهتزازات الارتباط.

* استخدامات و إمكانات الميكانيكا الجزيئية [38]:

**** استخداماتها :**

- تعتبر الذرة ذات الشكل الكروي صلابة ذات نصف قطر و شحنة محددتين.
- كل ذرة تشكل جسما تقريبا .
- تحسب الطاقات بواسطة الصيغ المشتقة من الميكانيكا الكلاسيكية.

***** إمكاناتها :**

- البحث عن الحد الأدنى لطاقة الجزيئات.
- وصف الطاقة كدالة للاحداثيات الذرية (المحتوي الحراري).
- لا تسمح بعبور حواجز الطاقة .

- لا تسمح بوصف الطاقة كدالة للوقت و درجة الحرارة (الانتروبيا ,الطاقة الحرة).

4.4.II الديناميكا الجزيئية DM [38] :

الديناميكا الجزيئية هي طريقة للتمثيل باستخدام جهاز الحاسوب يكمن من خلال محاكاة الحركات الموجودة للنظام الجزيئي ولذا فان التعامل مع الجزيئات يكون ان كل ذرة تعامل و كأنها جسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنبوتن .

*** مبدأ الديناميكا الجزيئية :**

يتمثل مبدا هذه الطريقة في دراسة مسار الجزيء بتطبيق قوانين الميكانيكا الكلاسيكية النيوتونية لمحاكاة الحركات الذرية هذه الحركات تتوافق مع الاهتزازات للوصول ال الحد الأدنى للطاقة او المرور من الحد الأدنى الى اقل طاقة اخرى. وبالتالي يمكن استخراج الديناميكيات الجزيئية من الحد الأدنى المحلي. وفي سنة 1990م ظهرت إمكانات معلوماتية اكثر فعالية تسمح بتوسيع طرق الحساب في الديناميكا الجزيئية [39] .

5.II تطبيقات الكيمياء الحسابية :

تعتمد النمذجة الجزيئية على المعرفة الدقيقة للكيمياء الفراغية للروابط الذرية داخل الجزيئات : طول الروابط التساهمية وزوايا التكافؤ وزوايا ثنائية الاضلاع و انصاف اقطار الذرات . كما انه يقوم بحسابات القوة على الذرات ويضع نماذج لتوزيع الالكترونات والشحنات الجزيئية و القوى الكهروستاتيكية.

ان حساب القوى التي تمارس على ذرات الجزيء او بين ذرات عدة جزيئات يجعل من الممكن تحديد المركبات المستقرة المقابلة للحد الأدنى من الطاقة , وهذا هو مجال الميكانيكا الجزيئية . وهذا يجعل من الممكن أيضا التنبؤ بالتفاعلات الإيجابية بين الجزيئات و تنفيذ التصميم العقلاني للادوية. تهتم النمذجة الجزيئية أخيرا بالعرض المرئي للجزيئات و المحاكاة ثلاثية الابعاد , وهذا هو مجال الرسومات الجزيئية[40] .

1.5.II معاينة و دراسة البنية الجزيئية Visualization et etude de la structure

moléculaire:

بواسطة الكيمياء الحاسوبية نستطيع إيجاد البنية الجزيئية الفراغية عند نقاط الاتزان و يمكن ان نتوقع سرعة التفاعلات الحاصلة وذلك من خلال معرفة الحالة الانتقالية و طاقة المواد الداخلة و الخارجة.

تعتبر معاينة البنية الجزيئية الجانب الأهم في مفهوم النمذجة الجزيئية, تتم العملية في مجال ثلاثي الابعاد عبر تمثيلات متنوعة مثل العصي المترابطة Connected Sticks نموذج الكرة و العصا Ball and stick model وتمثيلات ملئ الفراغ Spce-Filling Representations و Wire-Frame[41]

2.5.II توليد بنى (هياكل) كيميائية: Generation of Chemical Structures:

من الممكن توليد بنى جزيئية ثلاثية الابعاد باستخدام برمجيات Software متنوعة وذلك عبر وظائف بنائية متعددة Building Functions مثل خلق رابطة ,قطع رابطة ,حذف ذرة ,إضافة ذرة... الخ. تسمح النمذجة الحاسوبية للكيميائيين ببناء نماذج ديناميكية للمركبات والتي بدورها تساعدهم على تصور الهندسة الجزيئية وشرح المبادئ الكيميائية [41].

3.5.II الفعالية الكيميائية: Chemical Reactivity

يقصد بها انه يمكننا ان نكشف عن فعالية التفاعل بالكيمياء الحاسوبية و ذلك من خلال معرفة أماكن تموضع الالكترونات في الجزيء ويمكن إيجاد كل من المواقع المحبة للنوى و المحبة للالكترونات, كما يمكن حساب شحنات الذرات منفردة وحساب العزم ثنائي القطب (او العزم متعدد الأقطاب), بالإضافة الى الخصائص الحرارية (مثل طاقة جيبس و الانتالبية)[3].

4.5.II نمذجة تداخلات المستقبل الدوائى: Modeling o Drug Receptor Interaction

قد تكون البنية الثلاثية الابعاد للجزيئات الدوائية التي سترتبط بالمستقبل معلومة, في حين بنية معظم المستقبلات ليست معلومة. يعتبر التفاعل بين المستقبلات و الجزيئات الدوائية الصغيرة خطوة أساسية في العديد من العمليات البيولوجية مثلالتأثير الدوائى و الياته, بالإضافة الى معرفة التأثير السمي لمركبات كيميائية محددة. يسمح وجود نموذج للمستقبل بتأمين معلومات فيزيائية و كيميائية عن المستقبل, حجم شكل هذا التجويف, وتوقع الروابط الممكنة معه[41].

5.5.II تفسير قابلية الفعالية: Interprétation de la réactivité

الميكانيكا الجزيئية يمكنها ان تسمح بتفسير الاثار الفراغية (les stérique effets) على الفعالية بطريقتين مختلفتين [27].

6.5.II المطايفيات:

يمكن توقع و حساب مطايفيات مختلفة للمركبات المجهولة و الجديدة[42, 43].

7.5.II التحليل الامتثالى: Analyse Conformationnelle

مشكلة, ولايوجد أي وسيط مشحون متدخل فان الميكانيكا الجزيئية تصف الانقلاب الامتثالى (interconversion conformationelle) المهيا بشكل خاص, وصفا جيدا [27].

8.5.II التفاعلات الجزيئية: Docking Molecular interaction

هي تحديد وضعية الارتباط الأفضل لجزيئة صغيرة (ربيطة Ligand) ضمن موقع فعال لجزيئة كبيرة Macromolecule او مستقبل Receptor معروف البنية, هذا مايعد من اهم الوسائل المستخدمة ي عملية اكتشاف الادوية باستخدام الحاسوب Computer-Aided Drug Proces.

ان نمذجة التفاعل بين الدواء ومستقبله مشكلة معقدة, تشارك العديد من القوى في هذا التداخل الجزيئي ومنها: الروابط الكارهة للماء, Hydrophobic Bonds, قوى التنافر, Dispersion Force,روابط فاندرفالس Van Der Waals, الروابط الشاردية, Ionic Bonds, الروابط الهيدروجينية Hydrogen Bonds [41].

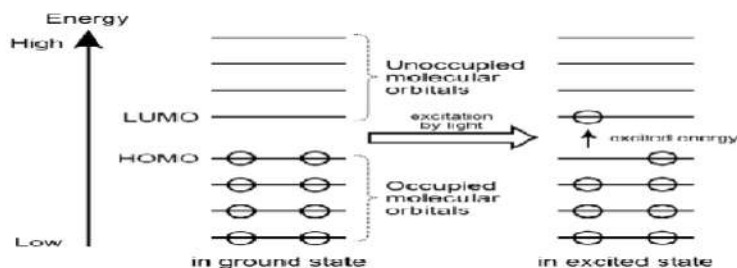
9.5.II المدارات الجزيئية الحدودية: LUMO/HOMO

هذه المدارات عبارة عن مصطلح يستخدم للإشارة الى وضع المدارات الجزيئية من حيث شغلها بالالكترونات .

يرمز لاعلى مدار مشغول بالالكترونات باسم , HOMO في حين ان ادنى مدار جزيئي غير مشغول بالالكترونات يرمز له ب , LUMO وتدعى هذه المدارات باسم المدارات الحدودية .

يستخدم الفرق الطاقوي بين هذين المدارين في معرفة استقرارية و ثباتية مغقدات الفلزات الانتقالية .بالإضافة الى اللون الذي تظهره في المحاليل [3] .

الشكل الموالي يوضح المدارات الحدودية الجزيئية :



الشكل II 1 : المدارات الجزيئية LUMO/HOMO

10.5.II تحديد الخصائص الجزيئية Determination of Molecular Properties :

الخصائص الجزيئية هي مؤشرات هامة لمختلف الجزيئات الكيميائية ,ويمكن تصنيف هذه الخصائص الى خصائص فيزيائية ,كيميائية و بيولوجية [41].

6.II بعض مجالات و استخدامات النمذجة الجزيئية : يمكن أن نقسمها الى ثلاث فئات وهي [7] :

- عند الحصول على هندسة ذات أهمية ، وتنشأ هذه الحالة عندما توجه النمذجة تفسير النتائج المستمدة من الدراسات الهيكلية للأشعة السينية أو للإلكترون المنقوص ، أو عند نمذجة جزيء ما لأغراض رسومات حاسوبية (فوقية) .
- عند تغيير الآثار الصلبة على التفاعل او الاستقرار النسبي للايزومرات كطاقة أو توتر .
- عندما لا يتم كسر او تشكيل أي رابط ولا يتدخل أي وسيط مشحون فإن الانصهار المطابق يستجيب بشكل جيد " شكل خاص " لوصف من طرف MM ، ويمكن الحصول على المعلومات البنوية من هذا التحليل في شكل صورة طاقة أو خرائط طاقة D3 .

تستخدم النمذجة الجزيئية لفحص التركيبات الجزيئية ، و دراسة الديناميكية لها ، و دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية للمركبات ، كما أنها تستخدم أيضا لفحص أنواع الأنشطة البيولوجية التي تشمل : التفاع البروتين , والتغيرات التوافقية المرتبطة بالوظيفة الجزيئية البيولوجية والتقدير الجزيئي للبروتينات والأغشية المعقدة وكذلك تستخدم لتطوير الأدوية [38].

7.II محدودية النمذجة الجزيئية :

النمذجة الجزيئية مخصصة في المقام الأول لعلماء الكيمياء العضوية المهتمين بمشاكل التفاعل و هيكل الجزيئات التي تضم بالفعل عددا كبيرا من الذرات ، كما أنها مخصصة للكيميائيين والصيدلة المعنيين بعلاقة التركيب والنشاط إذا أراد

المرء استغلال البرامج المتاحة للحساب والتصور بذكاء ، فيجب الاحتفاظ ببعض المبادئ الأساسية ومن الضروري معرفة أصول الطريقة وإمكاناتها وحدودها [7] .

لا يمكن تطبيق هذه الطريقة التجريبية الا عند دراسة جزيئات مشابهة لتلك التي استخدمت لإنشاء مجال القوة ، كلما كان مجال القوة الميكانيكا الجزيئية أكثر تعقيدا ($MM > MM3$) هناك حاجة إلى مزيد من المعلمات ، من الصعب أن يكون لديك مجال قوة عام ونحن نميل بدلا من ذلك الى مجالات قوة محددة ، على الهيدروكربونات المترافقة والبروتينات والبيبتيدات [7] أو البوليمرات ... الخ .
أخيرا يجب التحقق من صحة دراسة النمذجة الجزيئية من خلال المقارنة مع تجربة الأشعة السينية الرنين المغناطيسي النووي ... على الجزيئات النمذجية .

8.II العلاقة بنية-فاعلية OSAR :

انطلاقا من التطورات الأخيرة التي ظهرت في مجال الكيمياء الطبية (لوصف الهيكل الجزيئي) وة بالاعتماد على مجموعة التخصصات العلمية المختلفة كالرياضيات التجميعية والمحاكاة الحاسوبية والاحصاء فقد تم التوصل الى نموذج جديد يشار اليه باسم علاقة النشاط الكمي QSAR (العلاقات الكمية بين البنية و الفعالية) .

العلاقة بنية - فاعلية (QSAR) لها فائدة كبيرة في الكيمياء الحيوية والكيمياء الحديثة لأنها تبحث عن تحويل مركبات ذات خواص مرغوبة باستخدام الحسد الكيميائي والخبرة في العمليات الحسابية . اذ يتميز نموذج (QSAR) بأسلوبين يتعلقان بالعلاقة بين البنية الكيميائية و الفاعلية الحيوية للمركبات . الأسلوب الأول يسمح بقياس الكمية الهيكلية للخواص الخاصة بالنشاط البيولوجي للمركب وهذه الخواص يمكن أن تكون فيزيائية كيميائية مثل معامل التقسيم و البنية الفراغية ... ، أما الأسلوب الثاني هو التعبير الرياضي عن النشاط البيولوجي المراد تطويره .

يبدو أن بعض دراسات QSAR ليست أكثر من دراسات جامعية ، وهناك عدد كبير من التطبيقات لهذه الدراسات مثل [23] :

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

إن QSAR نموذج رياضي يربط بين النشاط البيولوجي ومجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى بالواصفات لأنها تصف المركبات التي تم فحصها [44] .

و يعد QSAR أساس من أساسيات التنمية و التحسين كما يستخدم كأداة لتطوير الأدوية واكتشافها ، والتنبؤ بالمواد الكيميائية التي تكون قادرة على توليد استجابة سامة أو تفتقر الى بعض الخصائص والجزيئات في تركيبها ، ولهذا يعتبر ذا مصداقية علمية للتنبؤ وتصنيف المواد الكيميائية غير المختبرة ، كما يتم الأخذ بعين الاعتبار الأشعة السينية المعروفة من البروتينات والانزيمات ، وكذلك تفاعلات الأدوية انطلاقا من من ربط الخواص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات بأنشطتها البيولوجية.

1.8.II بعض خصائص QSAR :

*** السطح الجزيئي (SAG) :**

هو غلاف يحيط بالذرات الموجودة في المحيط ، وهو ما يفسر سطح اتصال Ligand - Receptor ، أي تقارب ربط L-R [9, 45] يسمح HyperChem بحساب سطح الشبكة (SAG) مهما كانت المساحة التي يمكن الوصول إليها من المذيب أو سطح فان دير فالس [9].
في هذه النظرية يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة . يحدد السطح الخارجي لجميع المجالات الذرية سطح فان دير فالس [10] .

*** معامل الانتشار:**

هو عبارة عن بيانات تجريبية تصف المادة ، وتقرب الوسط الى جسم الكائن الحي ونشاطه البيولوجي 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 . لمعامل التجزئة تأثير كبير على الذوبان والامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز الأدوية ، وقدر هانش و ليو (Hunch et Léo) أن الجزيئات ذات درجة الدسم العالية سيتم الاحتفاظ بها داخل الدهون الغشائية [3].

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

$\text{Log P} = \frac{\text{concentration de médicament] Eau}}{\text{concentration de médicament] Octanol}$

*** القطبية :**

هي تعبير عن التوزيع الالكتروني في المادة وهي ضرورية لربط او اطلاق المادة (الجزيئات الضخمة) في اغشية الكائن الحي و بالتالي تحدد ما اذا كانت الاستجابة البيولوجية قد تحدث ام لا [46].

*** الحجم الجزيئي (V) :**

هو حجم يشغله الجسم في درجة حرارة و الضغط العاديين .حسابه مشابه جدا لحساب السطح ,يتم تعريف الحجم بالعلاقة التالية[46]

$$V=W/d$$

W : الكتلة الجزيئية

D :الكثافة

*** المساحة الجزيئية :**

تعبّر عن غلاف فاندر فالس للجزيئ المعتر, و لقد اثبت ان هناك عدة ارتباطات بين الفعالية البيولوجية جزيء و المساحة الموافقة لكل مستبداته القطبية ,حيث ان المساحة المناسبة والخاصية الليوفيلية (محب للدسم)للمجموعات غير القطبية مرتبطان بدقة[47].

*** السطح الجزيئي :**

هو عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الواقعة محيطيا , وهو ما يفسر سطح التلامس المستقبلي Ligand [21, 48] .

*** التركيب الفراغي :**

يجب ان يكون الحجم والشكل المناسبين بالمستقبل او النزيم قبل ان يحدث الجراء البيولوجي لكي لا يؤثر التركيب الفراغي على إمكانية التفاعل مع الجزيئات الكبيرة للكائن الحي [28].

*** الاستقطاب :**

نسمي الاستقطابية السهولة التي تنتشوه بها السحابة الالكترونية من خلال حقل كهربائي خارجي ، تلعب هذه الخاصية دورا مهما جدا في نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية ، كما يمكن ان تؤدي قابلية الاستقطاب لجزيء ما الى تحسين قابليتها للذوبان في الماء ، يتم تعريف الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة التالية [3] :

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

α : معامل الاستقطابية (coefficient de polarisabilité)

ϵ_0 : ثابت العزل الكهربائي (constante diélectrique)

$P(e)$: العزم الكهربائي لثنائي القطب المحرض (moment électrique du dipole induit)

*** الانكسارية المولية :**

إن الانكسار هو حالة خاصة من الحجم الجزيئي لان الانكسارية هي جودة الانكسار للجسم ,فهي تستخدم في الكهرباء الاشعاعية في عل الاحياء [24].

في الكيمياء يعتبر الانكسار الجزيئي معيارا مهما لقياس العامل الستاتيكي ?فمن المهم في الحالة التي تكون فيها المستبدلة تمتلك الكترولونات و ثنائيات حرة ,يتم تعريف الانكسارية الجزيئية بالعلاقة التالية :

$$MR = Vn(2-1/n^2+1)$$

V : حجم الجزيئية

n : معامل الانكسار

*** مساحة الشبكة :**

في هذه الطريقة يتم تمثيل كل ذرة من الجزيء بواسطة كرة ,وهي طريقة شبكية الأسرع و الأكثر تقريبا بغض النظر عن المنطقة التي يمكن الوصول اليها بالمذيبات [49].

الجزء التطبيقي
الفصل الثالث : تحليل النتائج
ومناقشتها

1.III تمهيد :

في هذا الجزء قمنا بالنمذجة الجزيئية و 31 مشتق من مشتقات الايميدازول له بواسطة ثلاث طرق و هي :

. Ab initio / PM3/ DFT

2.III الاجهزة و البرامج المستعملة :

1.2.III الاجهزة:

قمنا باستعمال حاسوب شخصي من نوع dell inc ذو الخصائص التالية:

- ✓ معالج intel(R)core (TM) i5-6300U CPU@ 2,40GHz (4CPUs) 2.50GHz
- ✓ سعة قرص صلب HDD 500GB
- ✓ ذاكرة 8192MB RAM
- ✓ نظام Windows 10

و حاسوب شخصي من نوع HP ذو خصائص التالية :

- ✓ معالج intel(R)core (TM) i5-6300U CPU@ 2,40GHz (4CPUs) 2.50GHz
- ✓ سعة قرص صلب HDD 500GB
- ✓ ذاكرة 16384MB RAM
- ✓ نظام Windows 10

2.2.III البرامج :

قمنا باستعمال البرامج الآتية /Gaussview6.0 /Gaussain09/ Chamdraw ultra 12.0/Hyperchem8.0.2 /Swiss ADME:

1.2.2.III /برنامج Chamdraw ultra 12.0

هي أداة لتمكين العلماء المحترفين وطلاب العلوم والمؤلفين العلميين من التوصل للهياكل الكيميائية. يستخدم هذا البرنامج لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية الأبعاد والصور الفراغية المختلفة، كما يشتمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط والكثافة الإلكترونية [2].

2.2.2.III /برنامج Hyperchem 8.0.2 [3]

هو أحد البرامج المتقدمة في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، وهو قادر على رسم الجزيئية ببعدين وثلاثة أبعاد وبإحداثيات خطية وصولاً إلى أفضل شكل مستقر للجزيئية [4, 5].

3.2.2.III /برنامج Gaussview6.0

التابع لبرنامج Gaussian إنتاج نفس الشركة) من خلال هذا البرنامج نستطيع إدخال بيانات الحسابات من معلومات عن الشكل الفراغي والشحنة وطريقة العمل المتبعة ونوع العمل المراد تنفيذه، ثم اختيار أي طريقة من طرق الحساب لتحسين

الجزئيات وحساب مواصفاتها. بالإضافة إل ذلك مهمة هذه البرامج إظهار النتائج و الرسوم البيانية و الفراغية و حتى الحركية(في حالة الاهتزازات و آليات التفاعلات)و غيرها من النتائج . وقد تم العمل بالإصدار السادس ونظام التشغيل64 bit[6].

III.4.2.2. Gaussain09W برنامج

هو برنامج كيمياء حسابي قوي يمكنه إجراء العديد من العمليات الحسابية على جزئ معين [7]، ويعتبر من البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحسابية ، يوجد أكثر من خمسين برنامج و منها(Spartan ORCA, GAMESS) , يمكنه العمل على أي جهاز كومبيوتر في نظام التشغيل ويندوز و لينوكس و يوجد منه نسخ لمعمارية 32 bit [8] ومعمارية64 bit [7].

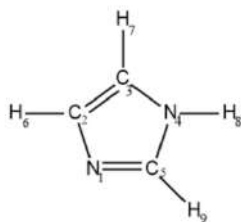
III.5.2.2. قاعدة البيانات SwissADME:

يتيح هذا الموقع الوصول المجان إل حساب الم واصفات الفيزيائية والكيميائية وكذلك التنبؤ بمعاملات ADME وخصائص الحرائك الدوائية والطبيعية الشبيهة بالأدوية، وملائمة الكيمياء الطبية لجزء صغير واحد أو عدة جزئيات صغيرة لدعم إكتشاف الأدوية [9] .

III.3. طريقة العمل :

- في البداية نقوم برسم النواة الأساسية للاميدازول ومشتقاته في مساحة عمل برنامج ChemDraw ، أو إذا توفر لدينا الاسم نقوم بتحويله مباشرة إلى البنية المرافقة له بواسطة نفس البرنامج.ثم نقوم بحفظه بالامتداد. (mol) و ذلك لتسهيل فتحه بواسطة البرامج الأخرى.
- بواسطة برنامج HyperChem 8.0.2 نقوم باستظهار بنية الجزئيات المحفوظة مسبقا بصيغة (mol) من خلال شريط الأدوات نضغط علىFile ثم open لتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل. يتم تحسين بنية هذه الجزئيات بنفس البرنامج وذلك بالضغط على Setup الموجودة على شريط القوائم واختيار الأمر MM+ومن ثم الضغط على File من نفس الشريط واختيار Start Log لنتمكن من التحصل على النتائج بعد إنتهاء العملية.
- ثم نختار الأمر Géometry Optimization من خلال أيقونة compute لتبدأ عملية التحسين .ثم إعادة تحسينها مرة أخرى بواسطة PM3 المتواجدة داخل Semi-empirical Method من خلال أيقونة Setup . عند الإنتهاء نضغط على Stop Log.
- تم إجراء حساب خصائص QSAR بالذهاب إل أيقونة compute ثم إختيار الأمر. QSAR propriétés اما بالنسبة ل Ab inition نختار امر Géometry Optimization من خلال ايقونه compute لتبدأ عملية التحسين ثم اعادة تحسينها مرة اخرى بطريقة Ab inition من خلال الايقونة Setup عند الانتهاء نضغط Stop log
- نفتح ملف (mol) الخاص بالاميدازول بواسطة برنامج Gaussview 6.0 فتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل للبرنامج نقوم بإتباع خطوات محددة، بداية نختار Gaussian Calculation Setup من خلال Calculate لتظهر أيقونة من خلالها نضغط على ثم (Method) من هنا نقوم بتغيير طرق النمذجة المراد إستخدامها في دراستناGaussian09 DFT/B3LYP/6-31 ثم يبدأ برنامج Gaussian09 تلقائيا بالحساب عند الضغط على Submit

- للحصول على المزيد من الخصائص نقوم بإستخراجها من القواعد البيانية SwissADME حيث نقوم بفتح ملف (mol) المحفوظ مسبقا ثم نضغط على السهم الذي باليمين حيث يظهر لنا SMILE نقوم بالضغط على RUN فتظهر النتائج.



الشكل III 1: بنية إيميدازول

4.III الدراسة البنوية و الشحنة للنواة

بواسطة برنامج Hyperchem نقوم بحساب الاطوال الروابط و قيم الزوايا الثلاثية و الشحنات ذرات الايميدازول بطرقتي Ab initio /PM3 وبرنامج Gaussian 09 قمنا بحساب ما سبق بطريقة DFT لتتوصل على النتائج الموضحة في الجداول التالية :

الجدول III 1 : اطوال الروابط للايميدازول

الرابطة a-b A°	PM3	Ab-initio (Minimal)	DFT (B3LYP/6-31G)	القيم الحقيقية المقاسة*
N1_C2	1.39293	1.4108	1.409	1.394
C2_C3	1.38489	1.347	1.375	1.353
C3_N4	1.40249	1.391	1.400	1.384
N4_C5	1.39318	1.3840	1.387	1.364
C5_N1	1.348	1.3160	1.332	1.300
C2_H6	1.08845	1.0792	1.076	1.063
C3_H7	1.08872	1.0790	1.077	1.063
N4_H8	0.98653	1.02088	1.013	0.994
C5_H9	1.0922	1.08338	1.077	1.063

*القيم الحقيقية المقاسة من [10]

الجدول III 2 : قيم الزوايا الثلاثية للايميدازول

a_b_c الزاوية (°)	PM3	Ab-initio (minimal)	DFT(B3LYP/6-31G)	*القيم الحقيقية المقاسة
C5_N1_C2	108.89°	104.328°	105.784	106.3°
N1_C2_C3	108.769°	111.201°	110.189	109.7°
C2_C3_N4	105.722°	105.924°	105.655	105.5°
C3_N4_C5	108.964°	106.515°	107.439	107°
N4_C5_N1	107.674°	112.032°	110.932	111.1°
N1_C2_H6	121.539°	121.031°	120.998	122.5°
H6_C2_C3	129.692°	127.768°	128.813	/
H7_C3_C2	130.222°	132.299°	131.979	131.6°
H7_C3_N4	124.056°	121.779°	122.366	/
H8_N4_C3	125.081°	126.623°	125.903	126.3°
H8_N4_C5	125.973°	126.862°	126.658	/
H9_C5_N4	126.827°	121.716°	123.169	122.6°
H9_C5_N1	125.499°	126.252°	125.894	/

الجدول 3 III : قيم الشحنات ذرات الایمیدازول

DFT (B3LYP/6-31G)	Ab-intion(Minimal)	PM3	الذرات
-0.244	-0.267	-0.118	N1
-0.146	-0.023	-1.34	C2
-0.198	0.0144	-0.329	C3
-0.414	-0.313	0.311	N4
-0.176	0.126	-0.257	C5
0.248	0.071	0.141	H6
0.257	0.081	0.152	H7
0.418	0.225	0.070	H8
0.256	0.084	0.163	H9

1.4.III تفسير النتائج :

من النتائج التي تم الحصول عليها يمكننا ملاحظة وجود تقارب بين القيم المحسوبة لأطوال الروابط وقياس الزوايا الثلاثية والرابعة بالطرق الثلاثة. وبما أن طريقة DFT تعتبر من أحسن الطرق سنقوم بتحليل الجداول بالإعتماد على القيم الخاصة بها.

نلاحظ من الجدول (III 1) ان الرابطة N1_C2 تحمل اكبر قيمة ($1,409A^\circ$) و بالتالي اطول رابطة يرجع ذلك الي التنافر بين الاوربيلات p العمودية على مستوى الجزيئ حول الرابطتين المضاعفتين (C2_C3) (N1_C5) حيث ينتج عنه زيادة البعد بينهما وان اقصر رابطة هي N4_H8 والتي قيمتها ($1.013A^\circ$) وذلك لاختلاف الكهروسالبية الذرتين مما يؤدي الى حدوث تجاذب حيث ينتج عنه قصر البعد بينهما.

من الجدول (III 2) نلاحظ أن قيمة الزاوية الثلاثية (C2_C3_N4) (أقل قيمة (105.5°) مقارنة بالزوايا الأخرى و اكبر زاوية هي H7_C3_C2 و التي كانت قيمتها (131.979°). ذلك بسبب التنافر الزوج الإلكتروني الحر N4 و الاوربيلات p لرابطة المضاعفة C2_C3 و هذا ما ادي الى صغر الاولى و كبر الثانية .

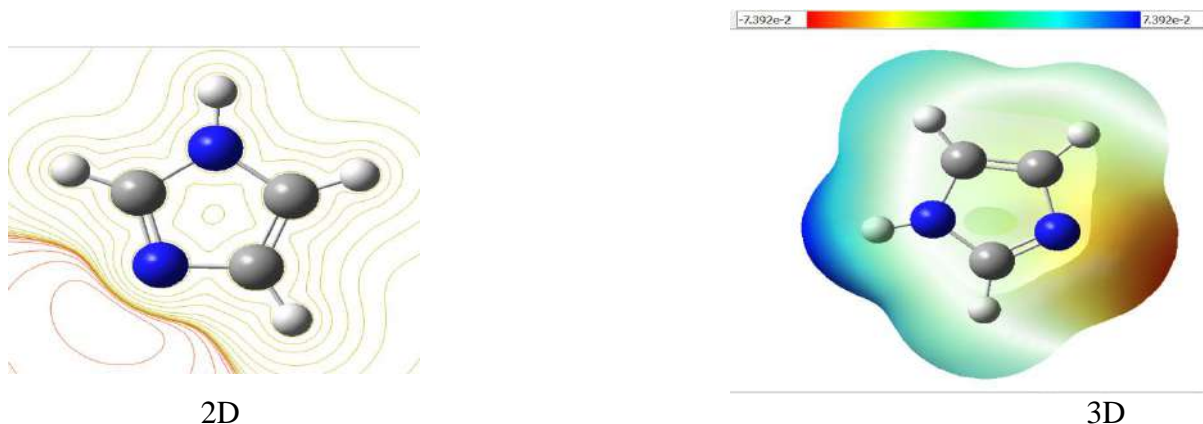
تؤثر الشحنات الذرية على عزم ثنائي القطب، والاستقطاب الجزيئي، والبنية الإلكترونية، والسلوك الحمضي والقاعدي، والكثير من خصائص النظام الجزيئي و سطح الكمون الإلكتروني [11]. كما تتراوح شحنة الذرات بين -0.244 (N1) و 0.256 (H9)، ومجموع قيم الشحن للذرات معدومة، مما يدل على أن المركب غير مشحون (مستقر).

تعتبر الذرات ذات الشحنة الموجبة H أكثر عرضة للهجوم النيكلوفيلي بينما الذرات الأخرى تحمل شحنات سالبة قيم الشحنات الذرية لها دور بارز في التأثير على الخصائص البنوية التي سبق ذكرها.

5.III سطح الكمون الإلكتروني (MESP) :

النشاط الكيميائي بصورة عامة يمكن النظر إليه على أنه قدرة المركبات الكيميائية على التفاعل فيما بينها لتكوين مركبات كيميائية جديدة. سنستدل هنا على نشاط الجزيئ كيميائيا وأي الأماكن على سطحه ستكون أكثر نشاطا وإستعدادا للتفاعل مع الجزيئات الأخرى سنتعرف ,على النشاط الكيميائي هنا بخريطة الكثافة الإلكترونية [12].

توضح الخرائط الإلكترونية، والمعروفة أيضًا بخرائط الطاقة الإلكترونية، أو السطوح الإلكترونية، توزيعات الشحنة للجزيئات ثلاثية الأبعاد، حيث يمكننا من تصور توزيعات الشحنة للجزيئات وخصائص الشحنة المرتبطة بالجزيئات، كما تسمح لنا بتصوير حجم وشكل الجزيئات في الكيمياء العضوية. لهذه الخرائط فائدة كبيرة في التنبؤ بسلوك الجزيئات خاصة المعقدة منها [13].



الشكل III 2: سطح الكمون الإلكتروني للجزيئة الام

في الخريطة الإلكترونية 3D أعلاه (الشكل III 2) حيث -تعتبر أكثر وضوحا من 2D- ، يتم تمثيل القيم المختلفة للجهد على السطح بألوان مختلفة، نستطيع أن نميز وجود ثلاث مناطق تختلف باختلاف ألوانها وهي:

1-المناطق ذات الكمون السالب هي منطقة غنية بالإلكترونات (ذات كثافة إلكترونية كبيرة) يتدرج فيها

اللون من الأحمر الى البرتقالي ويليه اللون الأصفر ويظهر هذا التدرج في الذرة N4حيث

تكون الذرة N4 لديها ميول كبير للهجوم النيكلوفيلي مقارنة بالذرات الأخرى .

2-المناطق ذات الكمون الموجب وهي مناطق فقيرة من الإلكترونات يتدرج فيها اللون الأزرق من الداكن الى

الفتح وعليه تكون هذه المواقع – كلها هيدروجينات خاصة منها المرتبطة مع الازوت N التي تظهر جليا باللون

الأزرق الداكن وذلك راجع للإختلاف في الكهروسالبية بين الازوت و الهيدروجين - أكثر عرضة للهجوم نيكلوفيلي من جزيئات أخرى .

3-المناطق الملونة بالأبيض أو الأخضر لا تحمل شحنات فهي مناطق حيادية ذات كمون معدوم

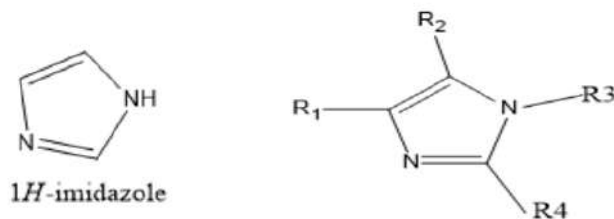
6.III تأثير المستبدلات على البنية الإلكترونية للنواة الأساسية :

سنتعرف هنا على تأثير المستبدلات على المعاملات الإلكترونية والطاقة وتأثيرها على الإستقرار والتفاعل

الكيميائي للجزيء المدروس ،

تمت الدراسة على سلسلتين من المستبدلات:

- تتضمن السلسلة الأولى جزيئات مكونة من مستبدلات مانحة للإلكترون (CH₃)
- تتضمن السلسلة الثانية جزيئات مكونة من مستبدلات ساحبة للإلكترون (F)



الشكل III 3 الشكل البنوي للمستبدلات

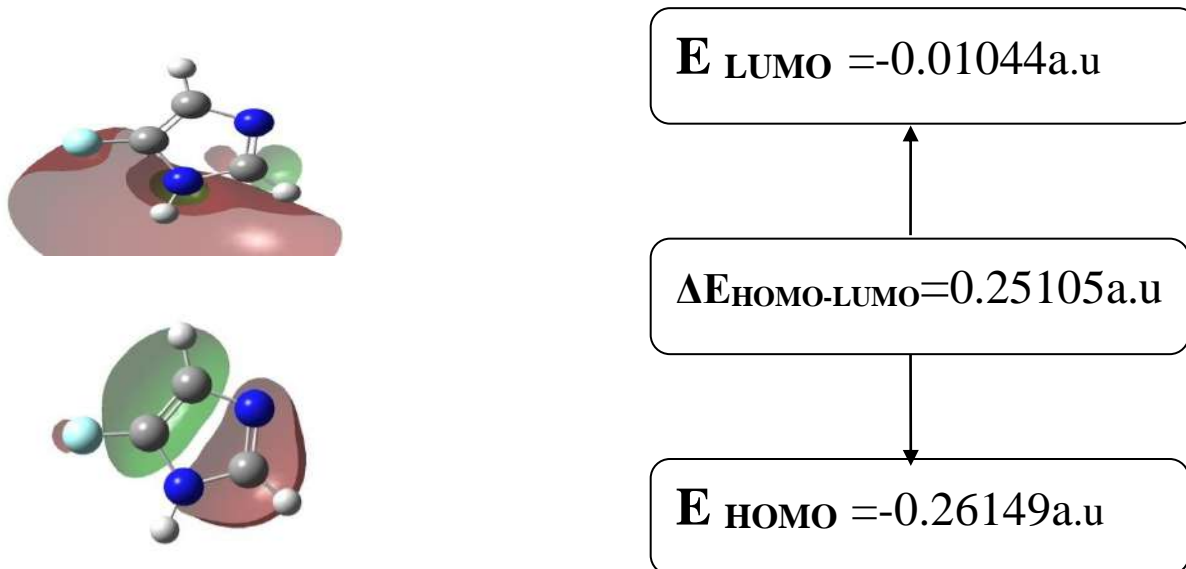
$ \Delta E $ (a.u)	E_{HOMO} (a.u)	E_{LUMO} (a.u)	R4	R3	R2	R1	المركبات
0.24344	-0.25029	-0.00685	H	H	H	H	A
0.23253	-0.23683	-0.00430	H	H	H	CH ₃	A1
0.23096	-0.23743	-0.00647	H	H	CH ₃	H	A2
0.23737	-0.24244	-0.00507	H	CH ₃	H	H	A3
0.23221	-0.23756	-0.00535	CH ₃	H	H	H	A4
0.20476	-0.20969	-0.00493	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	A5
0.24361	-0.26049	-0.01688	H	H	H	F	B1
0.25105	-0.26149	-0.01044	H	H	F	H	B2
0.20811	-0.27694	-0.06883	H	F	H	H	B3
0.24996	-0.26333	-0.01337	F	H	H	H	B4
0.18285	-0.30452	-0.12167	F	F	F	F	B5

الجدول III 4: نتائج حساب قيم طاقة المدارات الحدودية و الفرق بينهما

- من خلال الجدول III 4 وبالمقارنة مع النواة الاساسية فان قيم طاقات HOMO و LUMO للمركبات ذات المستبدلات المانحة (A1,A2,A3,A4,A5) كانت اكبر مقارنة بنواة الام A حيث نلاحظ ان اكبر قيمة لطاقة HOMO هي (-0.20969a.u) للمركب A5 بالتالي فانه يعتبر نيكليوفيل قوي مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى و اقل طاقة للHOMO (-0.24244) للمركب A3 فيعتبر انه نيكليوفيل ضعيف مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى و ياخذ المركب A1 اكبر قيمة طاقة LUMO (-0.00430) و بالتالي يعتبر الكتروليفيل قوي مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى و اقل قيمة طاقة LUMO كانت للمركب A2 (-0,00647) و بالتالي يعتبر الكتروليفيل ضعيف مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى.
- اما بالنسبة للمركبات ذات المستبدلات السالبة (B1,B2,B3,B4,B5) فقد كانت قيم HOMO و LUMO اقل مقارنة بالنواة الام A حيث ياخذ المركب B1 اكبر قيمة طاقة HOMO (-0.26049) و يعتبر نيكليوفيل قوي مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى و اقل قيمة طاقة HOMO كانت للمركب B5 والتي كانت قيمتها (-0.30452) فيعتبر نيكليوفيل ضعيف مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى . كما ياخذ المركب B2 اكبر قيمة طاقة LUMO (-0.01044 a.u) و بذلك يعتبر الكتروليفيل قوي مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى. ياخذ المركب B5 اصغر قيمة طاقة LUMO (-0.12155a.u) و بالتالي يعتبر الكتروليفيل ضعيف مقارنة بالمركبات المستبدلة الاخرى .

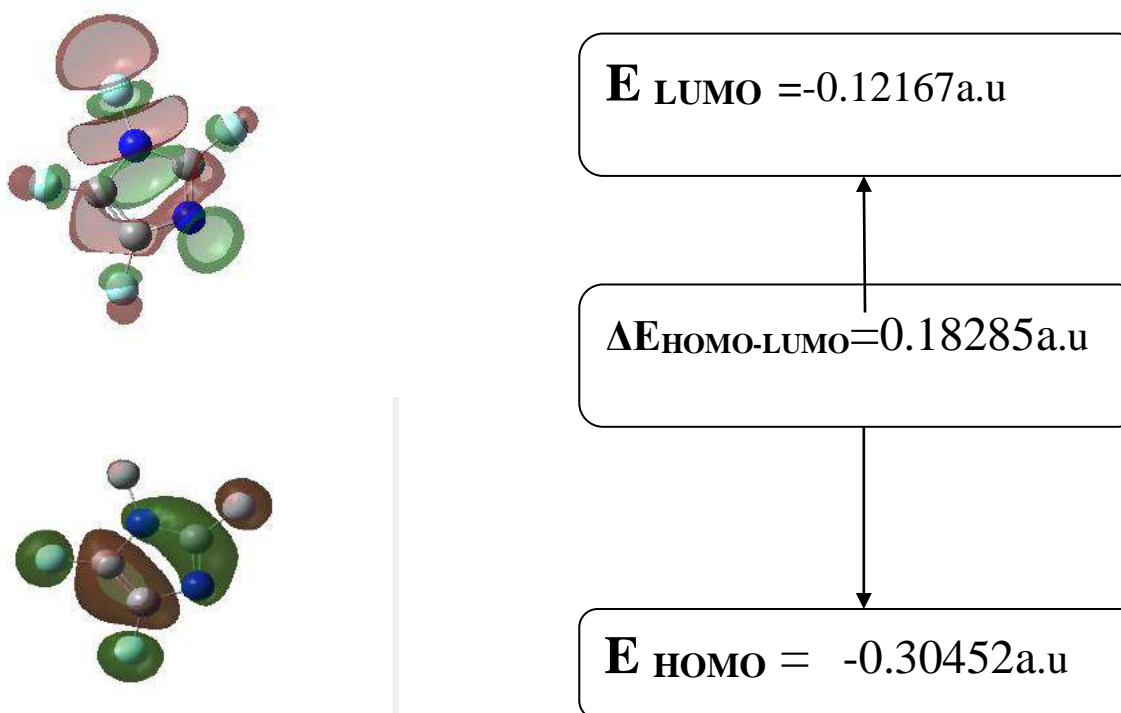
- كذلك من خلال الجدول نلاحظ ان اكبر فرق للطاقة ΔE كان للمركب B2(0.25105a.u) مما يدل على أنه مركب ذو فعالية كيميائية ضعيفة نتيجة لضعف حركة انتقال الالكترونات داخل المركب.

حيث كان توزيع الالكترونات في مدار LUMO قد شمل C2 , N1, C5 بينما في مدار HOMO كان توزيع الالكترونات قد شمل كل ذرات المركب .



الشكل III 4: المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B2

أما أقل فرق طاقي ΔE فكان للمركب B5 (0.18285 a.u) وهذا يدل أن لديه فاعلية كبيرة في التفاعل نتيجة لسهولة حركة الالكترونات و انتقالها داخل المركب . و من خلال الشكل (III 3) فنلاحظ ان توزيع الإلكترون للمداريين كان نفسه.



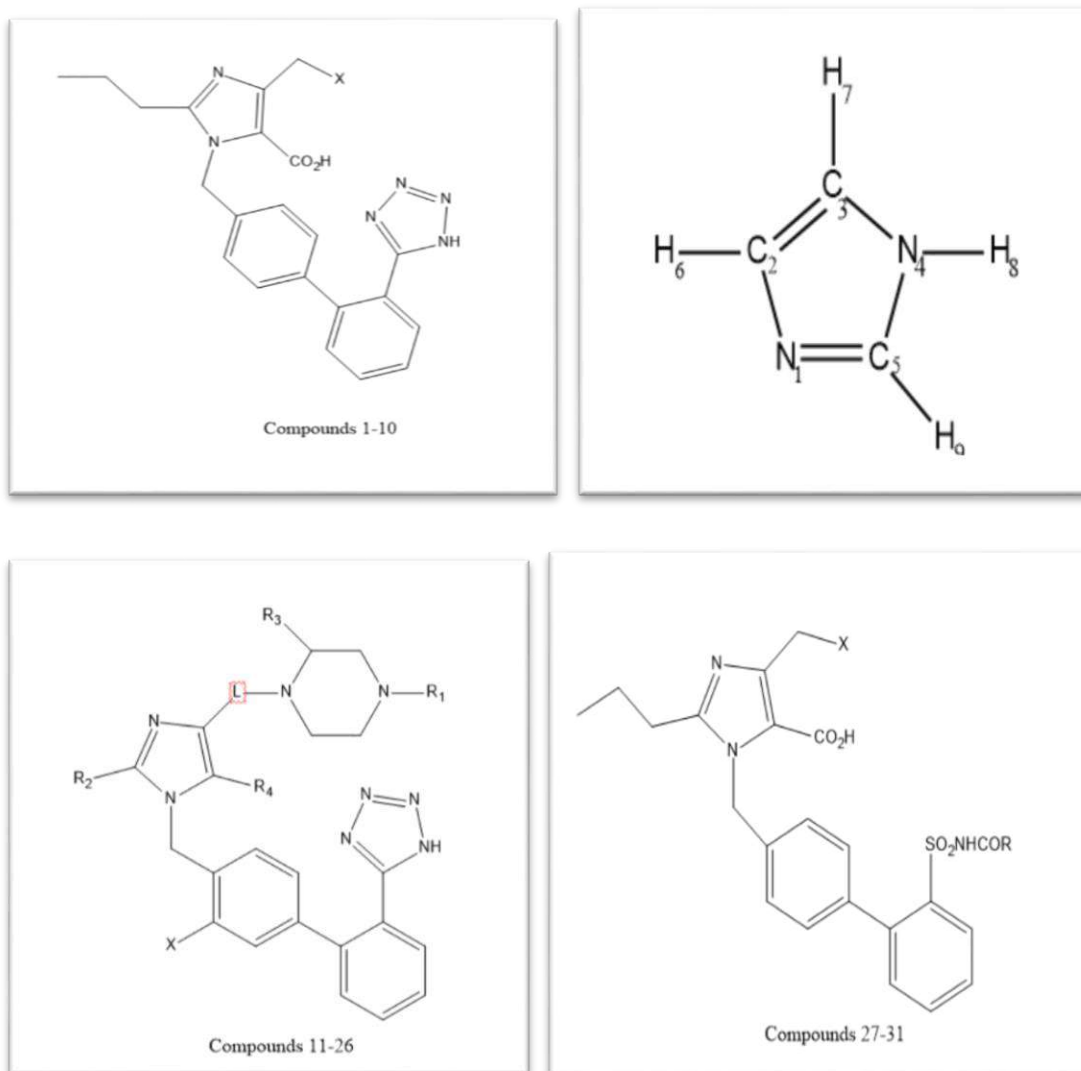
الشكل III 5: المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب B5

7.III النتائج و المناقشة :

في هذه الدراسة اخترنا 31 مشتق للإيميدازول و المعروفة بأنشطتها المضادة لسرطان [14] و الطفيليات [15] والفطريات [16, 17] و المعروفة أيضا بتنظيمها لهرمونات ضغط الدم [18] و دراسة خصائص QSAR لها و دراسة خصائصها المشابهة للأدوية .

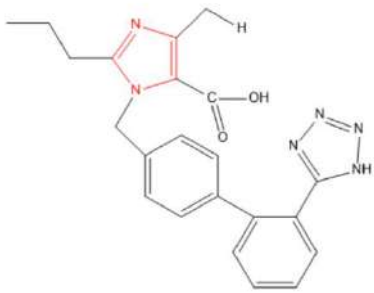
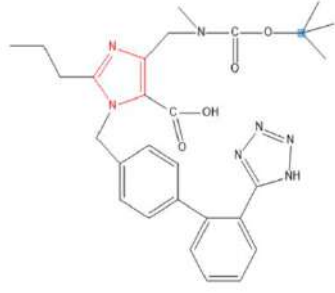
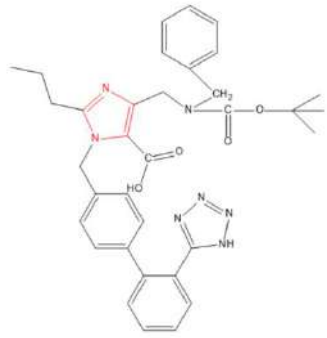
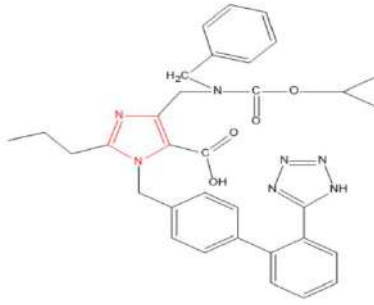
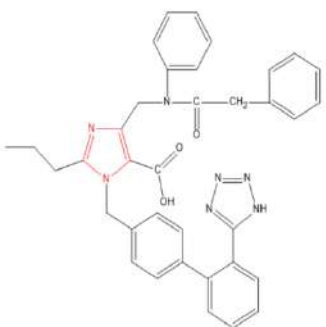
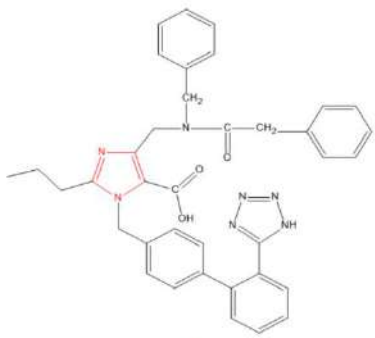
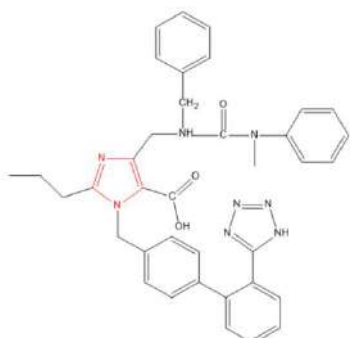
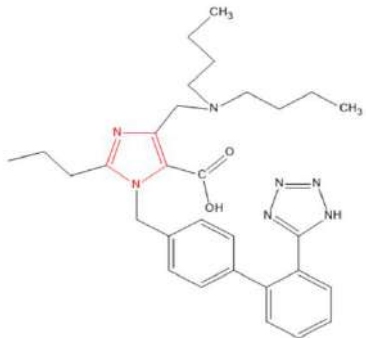
قيم التركيز المثبط النصفية IC_{50} لمشتقات الإيميدازول المدروسة كانت اتجاه الهرمون Angiotensin II وهو نظام هرموني موجود في الكلى يتمثل دوره في تنظيم ضغط الدم في الجسم , تم تحويله الى PIC_{50} باخذ اللوغاريتم السلبى . $PIC_{50} = -\log IC_{50}$

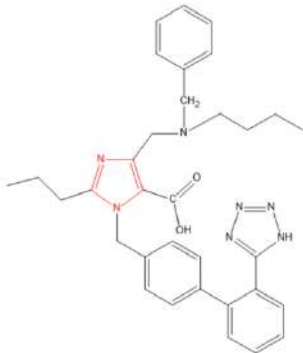
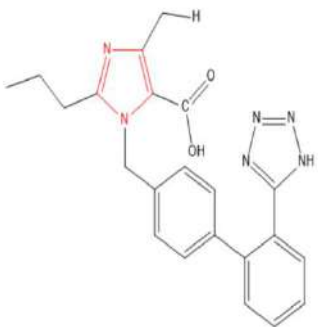
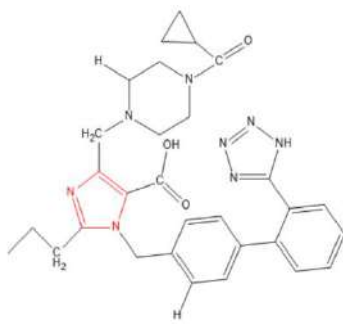
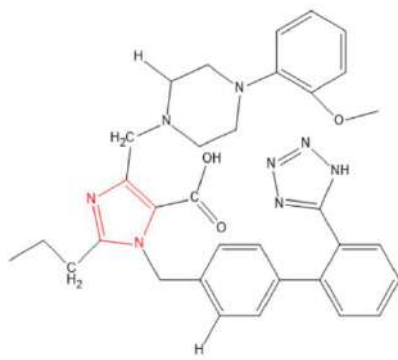
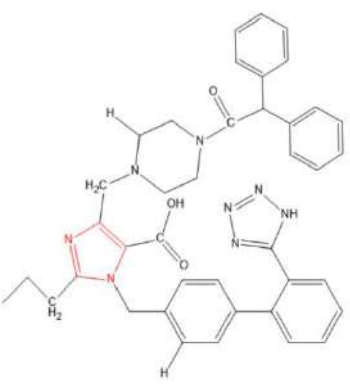
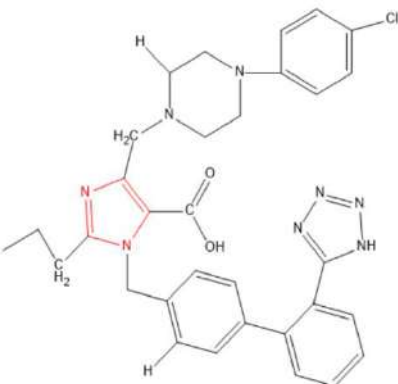
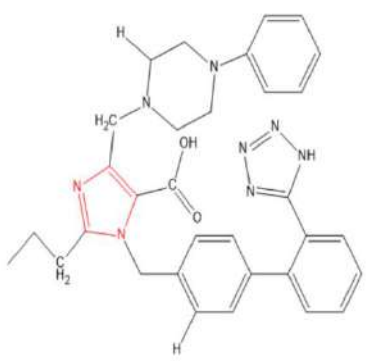
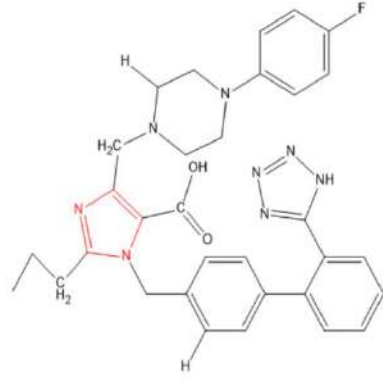
الشكل (4 III) يعرض البنى الاساسية العامة للإيميدازول ومشتقاته وكذا قيم pIC_{50} التجريبية لها .

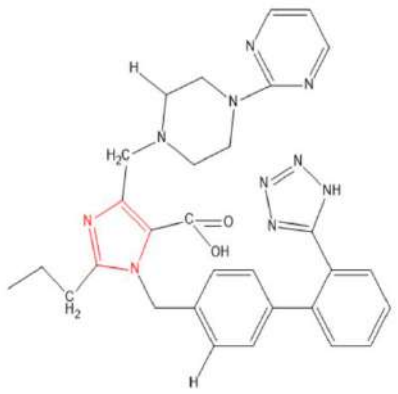
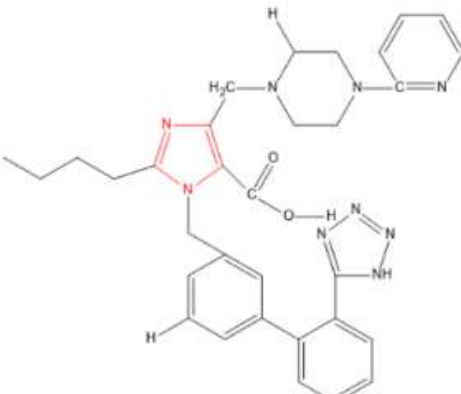
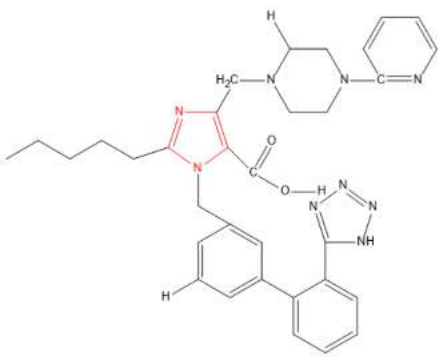
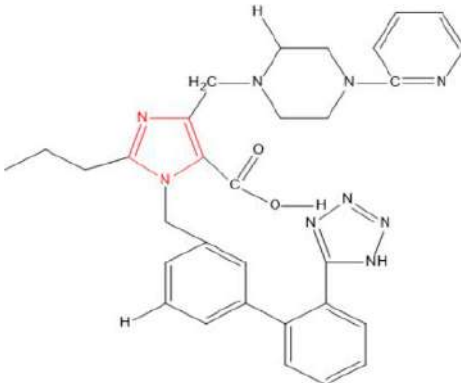
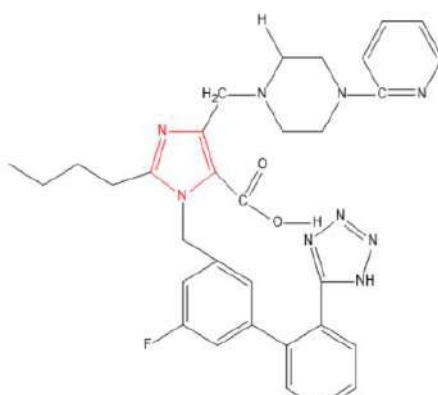
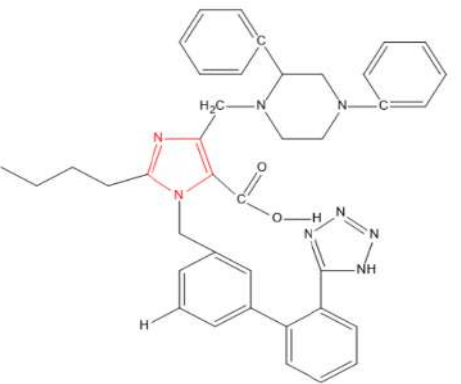
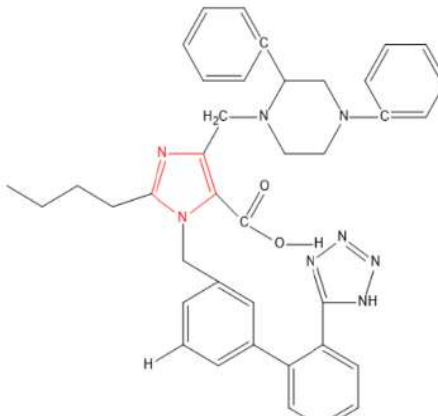
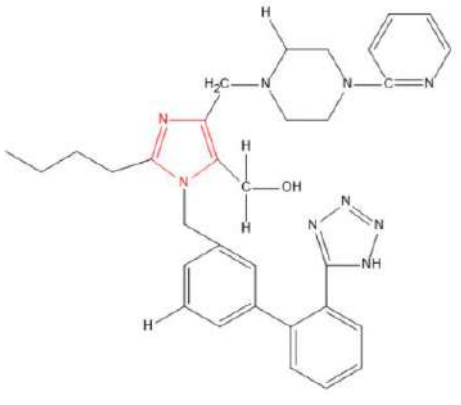


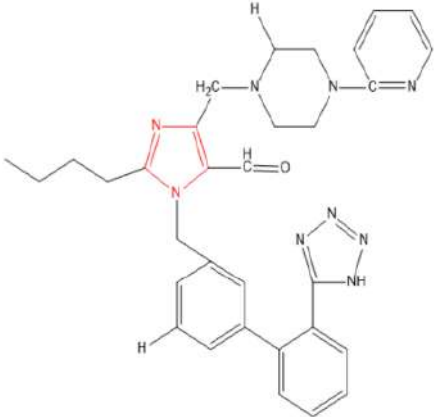
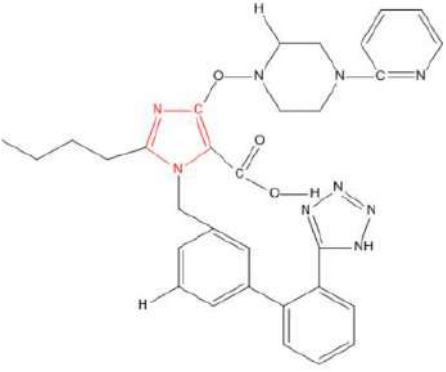
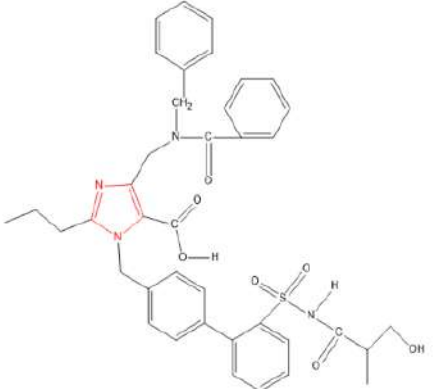
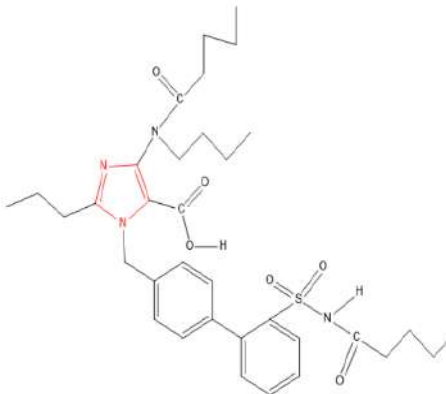
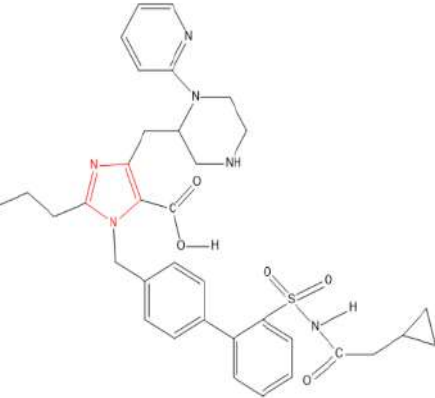
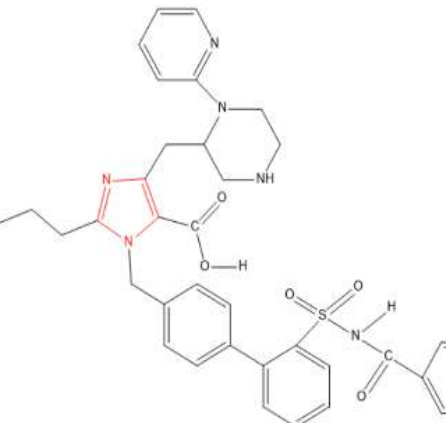
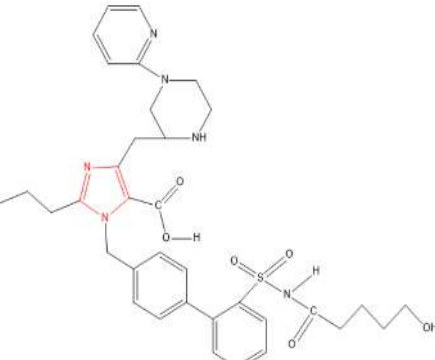
الشكل III 6 : البنى العامة للإيميدازول مشتقاته

الجدول III 5: البنية الكيميائية و الفاعلية البيولوجية التجريبية لمشتقات ال ايميدازول

المركب	PIC50	المركب	PIC50
1 	2.301	2 	0.778
3 	0.954	4 	1.301
5 	1.000	6 	1.301
7 	0.301	8 	0.301

<p>9</p>  <p>0.477</p>		<p>10</p>  <p>0.698</p>	
<p>11</p>  <p>1.000</p>		<p>12</p>  <p>0.301</p>	
<p>13</p>  <p>1.000</p>		<p>14</p>  <p>0.301</p>	
<p>15</p>  <p>0.477</p>		<p>16</p>  <p>0.301</p>	

<p>17</p>  <p>0.623</p>		<p>18</p>  <p>0.301</p>	
<p>19</p>  <p>1.301</p>		<p>20</p>  <p>- 0.046</p>	
<p>21</p>  <p>0.301</p>		<p>22</p>  <p>1.000</p>	
<p>23</p>  <p>1.000</p>		<p>24</p>  <p>0.301</p>	

<p>25</p> 	<p>0.301</p>	<p>26</p> 	<p>0.903</p>
<p>27</p> 	<p>0.301</p>	<p>28</p> 	<p>1.000</p>
<p>29</p> 	<p>0.778</p>	<p>30</p> 	<p>0.778</p>
<p>31</p> 	<p>2.301</p>		

لحساب خصائص QSAR التالية من خلال استعمال برنامج HyperChem يتم إختيار الأمر "QSAR propriétés" الحجم الجزيئي (V) و السطح الجزيئي (SAG)، الكتلة الجزيئية W الإستقطابية (PoI)، الإنكسار المولي (MR)، معامل الانتشار (LogP)، طاقة التمييه (HE).

من القاعده البيانيه SwissADME تم الحصول على الخصائص التالية :

مساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA) عدد الروابط الدوارة (Nrotb) روابط الهيدروجين الممنوحة (NHD) روابط الهيدروجين المكتسبة (NHA).

الجدول 6 III: خصائص QSAR

MR	TPSA	N rot	NHD	NHA	الكتلة amu	الاستقطاب A ³	الإكسارية A ³ المولية	Log p	طاقة التمييه Kcal/mo	الحجم A ³	المساحة A ^o	المساحة A ^o	المركب
18.59	28.68	0	1	1	68.078	7.598	20.012	-0.972	-8.472	273.942	209.246	181.435	MM
113.09	109.58	7	2	6	402.456	44.057	126.243	2.449	-18.732	1149.932	668.962	545.318	M1
146.54	139.12	12	3	8	531.614	57.141	159.212	2.848	-12.391	1457.946	769.658	705.432	M2
182.75	139.12	14	2	8	607.712	66.801	187.964	3.862	-18.904	1653.388	878.267	793.389	M3
166.18	139.12	14	2	8	593.685	64.966	183.326	3.784	-18.470	1646.119	893.598	764.809	M4
176.31	129.89	13	2	7	611.703	68.484	197.232	2.963	-17.212	1604.230	832.928	659.567	M5
179.58	129.89	14	2	7	625.730	70.319	201.397	3.485	-18.310	1680.160	879.721	697.652	M6
190.84	141.92	13	2	8	656.79	74.28	209.17	0.52	-17.254	1818.33	940.70		M7
154.44	112.82	15	2	7	529.685	60.088	167.260	4.501	-19.328	132.025	1676.026	843.695	M8
164.51	112.82	14	2	7	563.702	64.243	182.138	4.307	-17.976	1594.206	870.968	741.537	M9
113.09	109.58	7	2	6	402.456	44.057	126.243	2.449	-16.979	1134.224	643.442	511.405	M10
161.14	133.13	11	2	8	554.652	59.977	167.234	1.877	-14.955	1517.954	811.122	668.123	M11
175.36	125.29	11	2	8	592.700	65.457	186.525	1.386	-15.896	1602.417	826.883	682.501	M12
202.61	133.13	13	2	8	680.809	76.401	217.504	3.289	-19.196	1770.547	903.822	725.868	M13
173.88	116.06	10	2	7	597.119	64.913	184.867	2.156	-19.630	1565.856	809.280	691.329	M14
168.87	116.06	10	2	7	562.674	62.985	180.151	2.379	-16.454	1534.305	810.293	648.903	M15
168.83	116.06	10	2	8	580.665	62.894	180.279	1.778	-21.559	1585.482	889.168	718.086	M16
164.46	141.84	10	2	9	564.650	61.567	173.135	2.162	-20.284	1536.348	833.236	660.236	M17
171.47	128.95	11	2	8	577.69	64.11	108.50	2.74	-1.10	1497.27	774.13	307.09	M18
176.28	128.95	12	2	8	591.72	65.95	185.10	3.14	2.35	1544.13	800.84	329.99	M19
166.66	128.95	10	2	8	563.66	62.28	175.90	2.34	-1.99	1451.84	758.28	285.76	M20
171.43	128.95	11	2	9	595.68	64.02	180.63	2.14	1.71	1507.48	785.35	319.22	M21
178.48	116.06	11	2	7	590.73	66.66	189.17	3.19	1.39	1554.70	805.20	358.56	M22
198.16	116.06	12	2	7	652.80	74.48	213.17	3.86	2.84	1677.29	842.31	376.59	M23
170.64	111.88	11	2	7	563.71	64.03	180.56	2.51	-34.16	1495.26	776.52	743.30	M24
169.90	108.72	11	1	7	561.69	63.47	179.58	2.33	-14.55	1474.73	765.05	415.60	M25
168.19	138.18	11	2	9	579.66	62.91	175.46	3.64	-22.94	1548.22	842.82	586.39	M26
193.50	167.28	17	3	8	708.83	73.63	211.75	0.70	-14.14	1733.54	885.85	657.37	M27
178.33	147.05	20	2	7	638.82	66.52	183.25	3.47	0.48	1801.17	977.97	852.18	M28
186.61	154.90	14	3	8	656.80	67.85	191.04	-0.09	-9.46	1680.76	871.02	603.71	M29
194.20	154.90	13	3	8	678.81	70.94	203.38	0.21	-12.33	1727.08	916.19	682.87	M30
189.88	175.13	16	4	9	674.81	69.26	194.84	-0.67	-15.66	1772.26	938.42	787.08	M31

8.III دراسة العلاقة بنية -فعالية SAR :

في الخطوة الاولى من دراستنا تم دراسة 13 خاصية فيزيوكيميائية ل31 مشتق للايميدازول الجدول (III 6)

- فمن خلال الجدول نلاحظ ان الاستقطابية و الانكسارية المولية تزدادان نسبيا مع الحجم و الكتلة الجزيئية لمشتقات الايميدازول وكذلك نلاحظ ان المركبين M13 و M7 لهما اكبر مساحة و حجم و استقطابية و انكسارية حيث

$$M13(903.822 A^2 / 1770.547A^3 / 76.401 A^3 / 217.504A^3)$$

$$M7 (940.70A^2 / 1818.33A^3 / 209.17A^3 / 74.28A^3)$$

وفي المقابل نجد أن المركبين الذان يعتبران من أصغر الجزيئات مساحة و حجما و استقطابيه و انكسارية مولية, حيث

$$M10(643,442A^2 / 1134,224A^3 / 126,243A^2 / 44,057A^2)$$

$$M1(668,962A^2 / 1149,932A^3 / 126,243A^2 / 44,057A^2)$$

- من اجل التوافر البيولوجي الفموي الجيد يجب ان يكون logP يتراوح بين 0 و 3. عندما يكون معامل الانتشار لبعض المركبات منخفضا بما فيه الكفاية فانه يوفر قابلية جيدة للذوبان ولكن ضعف في الامتصاص و النفاذية في اغشية الخلايا (ميل كبير للتخلص منها في الكلى) ولكن يمكن ان يكون لهذه الجزيئات نفاذية معتبرة اذا كان وزنها الجزيئي صغيرا [20,19].

كما هو موضح في الجدول (III 6) المركب M31 يملك اقل معامل انتشار (-0,67) log P أي انه من اكثر المركبات المحبة للماء Hypophil بالمقارنة مع المركب M8(4,501) الذي يمتلك اعلى قيمة ل logP أي تزيد فيه الفة الدهون Lypophil (امتصاص معدي جيد) بشكل متناسب مع كره المستبدلات للماء.

- طاقة التمييه ذات القيم الكبيرة تعود للمركبين M23(2,84Kcal/mol)/M19(2,35Kcal/mol) والقيم الصغيرة كانت للمركبين M24(-34,16Kcal/mol)/M26(-22,94Kcal/mol). تسبب المجموعات الكارهة للماء في هياكل المشتقات المدروسة انخفاضاً في طاقة التمييه والعكس صحيح بالنسبة للمجموعات المحبة للماء. ارتفاع عدد الروابط الساحبة و المانحة للمركب يؤدي الى:

ارتفاع طاقة التمييه M23 مقارنة بالمركب M24.

9.III دراسة خاصية التشبه بالادوية (DrugLikeness) :

في هذه الدراسة تم استخراج بعض الخصائص من القاعدة البيانية SwissADME

1.9.III قاعدة Lipinski :

تم وضع قاعدة تحت اسم "قاعدة الخمسة" صرح بها Lipinski, هذه القاعدة هي الأكثر استخداما لتحديد المركبات الشبيهة بالادوية و تحديد المادة ذات الامتصاص و النفاذية الجيدة وذلك بتحقق الشروط التالية :

- الكتلة الجزيئية اقل او تساوي 500uma
- لها 5 او اقل مجموعات مانحة للهيدروجين (NH-OH)
- لها 10 او اقل مجموعات ساحبة (O-N)

قيمة logP اقل او تساوي 5 [21].

الجدول III 7: معاملات lipinski لمشتقات الايميدازول المدروسة

المركب	NHD	NHA	LogP	W	عدد المخالفات
M1	2	6	2,449	402,45	0
M2	2	8	2,848	561,61	1
M3	2	8	3,862	706,70	1
M4	2	8	3,784	593,68	1
M5	2	7	2,963	611,69	1
M6	2	7	3,485	625,72	1
M7	2	8	0,52	656,78	1
M8	2	7	4,504	529,68	1
M9	2	7	4,307	563,69	1
M10	2	6	2,449	402,45	0
M11	2	8	1,877	554,64	1
M12	2	8	1,368	592,69	1
M13	2	8	3,289	680,80	1
M14	2	7	2,156	597,11	1
M15	2	7	2,379	562,66	1
M16	2	8	1,778	580	1
M17	2	9	2,162	564,64	1
M18	2	8	2,74	577,68	1
M19	2	8	3,14	591,71	1
M20	2	8	2,34	563,65	1
M21	2	9	2,14	595,67	1
M22	2	7	3,19	590,72	1
M23	2	7	3,86	652,79	1
M24	2	7	2,51	563,70	1
M25	1	7	2,33	561,68	1
M26	2	9	3,64	579,65	1
M27	3	8	0,70	708,82	1
M28	2	7	3,47	638,82	1
M29	3	8	-0,09	656,79	1
M30	3	8	0,21	678,80	1
M31	4	9	-0,67	674,81	1

III.1.9.1 تفسير النتائج: المركبات التي لا يتحقق فيها شرطين على الأقل من الشروط الخاصة بالقاعدة يكون لديها إمكانية كبيرة لوجود مشاكل في الامتصاص و النفاذية وان احتمال قابلية المركب للدوبان وعبور اغشية الخلايا بسهولة تتحقق اذا تطبقت القاعدتين 2,3 لجميع المركبات .

المركبات ذات استقطابية صغيرة تكون سهلة الامتصاص والتي تتوافق مع القاعدة 4 لذلك تكون قابلة للذوبان في المحلول المائي و قادرة على الوصول الى سطح الاغشية ولها تحمل معدي لذلك عادة ماتكون اكثر الادوية فعالية نتيجة لمرونتها هي ليست محبة للدهون للغاية ولا محبة للماء [22].

فان جميع المركبات تفي بشروط قاعدة lipinski مما يشير الى ان هذه المركبات من الناحية النظرية لن تواجه مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم و يمكن القول ان هذه المركبات يمكن ان تستعمل كأدوية مستقبلا .

2.9.III قاعدة Veber :

تشير قواعد Veber الى ان المرونة الجزيئية (عدد الروابط الدوارة) ومساحة سطح القطبية الجزيئية (TPSA) هي شروط مهمة للتوافر الحيوي عن طريق الفم [23].

من اجل التوافر البيولوجي الفموي المثالي هناك نوعان من الخصائص التي حددها Veber واخرون [23].

- عدد الروابط الدوارة (Nrotb) اقل من 10
- مساحة سطح القطبية الجزيئية (TPSA) اقل من $140A^2$

جدول III 8: معاملات Veber لمشتقات الایمیدازول المدروسة

المركب	TPSA	Nrotb	عدد المخالفات
M1	109,58	7	0
M2	139,12	12	1
M3	139,12	14	1
M4	139,12	14	1
M5	129,89	13	1
M6	129,89	14	1
M7	141,92	13	2
M8	112,82	15	1
M9	112,82	14	1
M10	109,58	7	0
M11	133,13	11	1
M12	125,29	11	1
M13	133,13	13	1
M14	116,06	10	1
M15	116,06	10	1
M16	116,06	10	1
M17	141,84	10	2
M18	128,95	11	1
M19	128,95	12	1
M20	128,95	10	1
M21	128,95	11	1
M22	116,06	11	1

M23	116,06	12	1
M24	111,88	11	1
M25	108,72	11	1
M26	138,18	11	1
M27	167,28	17	2
M28	147,05	20	2
M29	154,90	14	2
M30	154,90	13	2
M31	175,13	16	2

من نتائج الجدول (III 8) نلاحظ ان جميع المركبات لها عدد روابط دوارة اقل من 10 عدا M7,M17,M27,M28,M29,M30,M31 حيث يشير العدد المنخفض للروابط الدوارة (انخفاض المرونة) في المركبات المدروسة الى ان هذه الروابط عند ارتباطها بالبروتين تغير شكلها بشكل طفيف.

بالنسبة لنتائج (TPSA) لوحظ ان جميع المركبات المدروسة لها قيم اقل من $140A^2$ عدا المركبات المذكورة أعلاه وبالتالي فان كل المركبات عدا المركبات المذكورة سابقا تحقق شروط قاعدة Veber مما يدل على التنبؤ الجيد بالتوافر الحيوي عن طريق الفم و الانتقال عبر الاغشية.

3.9.III قاعدة Ghose :

تحدد هذه القاعدة شروط التشبيه بالادوية على النحو التالي :

- $-0,4 \leq \log P \leq 5,6$
- $160 \leq W \leq 480$
- $20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$
- $40 \leq MR \leq 130$

جدول III 9 : معاملات Ghose لمشتقات الایمیدازول المدروسة

المركب	LogP	W	MR	عدد الذرات	عدد المخالفات
M1	2,449	402,45	113,09	>70	1
M2	2,848	561,61	146,54	>70	3
M3	3,862	607,70	182,75	>70	3
M4	3,784	593,68	166,18	>70	3
M5	2,963	611,69	176,31	>70	3
M6	3,485	625,72	179,58	>70	3
M7	0,52	656,78	190,84	>70	3
M8	4,501	529,68	154,44	>70	3
M9	4,307	563,69	164,51	>70	3
M10	2,449	402,45	113,09	>70	1
M11	1,877	554,64	161,14	>70	3
M12	1,386	592,69	175,36	>70	3

M13	3,289	680,80	202,61	>70	3
M14	2,156	579,11	173,88	>70	3
M15	2,379	562,66	168,87	>70	3
M16	1,778	580	168,83	>70	3
M17	2,162	564,64	164,46	>70	3
M18	2,74	577,68	171,47	>70	3
M19	3,14	591,71	176,28	>70	3
M20	2,343	563,65	166,66	>70	3
M21	2,14	595,67	171,43	>70	3
M22	3,19	590,72	178,48	>70	3
M23	3,86	562,79	198,16	>70	3
M24	2,51	563,70	170,64	>70	3
M25	2,33	561,68	169,90	>70	3
M26	3,64	579,65	168,19	>70	3
M27	0,70	708,82	193,50	>70	3
M28	3,47	638,82	178,33	>70	3
M29	-0,09	656,79	186,61	>70	3
M30	0,21	678,80	194,20	>70	3
M31	-0,67	674,81	189,88	>70	4

من خلال الجدول نلاحظ ان اغلب المركبات لاتحقق اغلب القواعد التي ينص عنها Ghose وعليه لايمكن اعتبارها شبيهة بالادوية وغير قابلة للتطبيق حسيه .

الخاتمة العامة

تتميز مشتقات الایمیدازول المستخدمة في دراسة QSAR بنشاطها المضاد للسرطانات الطفيليات و الفطريات و الديدان و تنظيم ضغط الدم. في هذا العمل تمت دراسة الخواص الفيزيوكيميائية لـ 31 مشتق من مشتقات الایمیدازول بتطبيق طرق الكيمياء الحسابية أي باستخدام طرق النمذجة الجزيئية المختلفة. حيث تطرقنا لدراسة تفصيلية هيكلية للنواة الأساسية، بواسطة برنامج Gaussian 09, Hyperchem8.0.2, chemdraw تم من خلالهم حساب أطوال الروابط و الزوايا الثلاثية بين الذرات بالإضافة الى شحناتها ، وذلك من خلال إستخدام ميكانيكا الكم بالطرق الثلاثة التالية : PM3، Ab initio و DFT ، والغرض منها تحديد المعلومات الهيكلية والإلكترونية والحيوية المرتبطة بالمركبات المدروسة.

ومن خلال النتائج تم الحصول على البنية الأكثر إستقرارا بالحصول على أدنى حد للطاقة، و أيضا تم حساب كثافة ميليكان، و سطح الكمون الالكتروستاتيكي بهدف التعرف على المواقع التي يمكن أن تحدث بها التفاعلات الكيميائية، ويظهر ذلك جليا في صور الكمون الالكتروستاتيكي مثلا: باللون الأحمر الكثافة الالكترونية للجهات المستقطبة للمستبدلات النكليوفيلية بينما باللون الأزرق للجهات التي تكون عرضة لهجوم الكتروفيلي. بالإضافة الدراسة نتائج حساب الطاقة للمدرات الحدودية (HUMO/LUMO) والفرق بينهما للمستبدلات المانحة والساحبة، حيث لوحظ أن اقل فرق طاقتي للمركب يدل على الفعالية الكيميائية الكبيرة لهذا المركب مقارنة بغيره. وبرنامج HyperChem قمنا باستخراج الخصائص الفيزيو كيميائية (QSAR) على مشتقات الایمیدازول كالمساحة السطحية ،الحجم المول ،طاقة التمي، الانكسارية المولية ،الاستقطاب ومعامل التجزئة logP التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات .

و بواسطة قاعدة Swiss ADME الذي قمنا بواسطة النتائج المتحصل عليها من خلاله بتطبيق قاعدة Lipinski على مشتقات الایمیدازول فإن المركبات المدروسة من الناحية النظرية لن تواجه مشكلة في التوافر الحيوي عن طريق الفم. وقد أظهرت أيضا دراسة أخرى تستند الى قاعدة Veber أن مركبات السلسلة المدروسة اغلبها محققة لشروط Veber مما يدل على التنبؤ الجيد بالتوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية. ثم قمنا بعد ذلك بتطبيق قاعدة Ghose ، فتبين ان معظم المركبات التي تمت دراستها في هذه السلسلة لا تفي تماما بشروط Ghose وبالتالي لا يمكن تصنيف هذه المركبات على أنها أدوية (جزيءشبيه بالدواء).

في النهاية ،توصلنا من خلال هذه الدراسة الى تطبيق برامج النمذجة الجزيئية على مجموعة من مشتقات الایمیدازول المرشحة لان تكون أدوية مستقبلا و دراسة خصائصها المشابهة للأدوية و فعاليتها البيولوجية بنتائج دقيقة و سريعة موفرين الكثير من الجهد و المال .

المراجع

المقدمة

- [1] CHEM, E.N.C.H., HyperChemComputationalChemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. 366.
- [2] 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 inPharmacological Sciences, 10(7), 1989, 265–269.
- [3] Liu, B., Ab initio potential energy surface for linear H₃. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. 1925-1937.
- [4] Kitchen, D. B., Decornez, H., & Furr, J. R. andBajorath J.(2004). Nature reviews, Drug discovery, 3(11), 935-49.
- [5] Jimenez-Garcia, S. N., Vazquez-Cruz, M. A., Guevara-Gonzalez, R. G., Torres-Pacheco, I., Cruz-Hernandez, A., & Feregrino-Perez, A. A. (2013). Current approaches for enhanced expression of secondary metabolites as bioactive compounds in plants for agronomic and human health purposes-A review. Polish Journal of Food and Nutrition Sciences, 63(2).
- [6] Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T., & Katrizky, A. R. (1997). Heterocycles in Life and Society, An Introduction to Heterocyclic Chemistry and Biochemistry and the Role of Heterocycles in Science, Technology, Medicine and Agriculture. European Journal of Medicinal Chemistry, 11(32), 842.
- [7] Zhang, T. Y. (2017). The evolving landscape of heterocycles in drugs and drug candidates. In Advances in Heterocyclic Chemistry (Vol. 121, pp. 1-12). Academic Press.
- [8] Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. Journal of medicinal chemistry, 57(24), 10257-10274.
- [9] Komeilizadeh, H. (2010). Does Nature Prefer Heterocycles?. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, (4), 229-230.
- [10] R.E. Olson, J. Liu, G.K. Lalka, M.K. Van Atten, R.R. Wexler, A.T. Chiu, T.T.Nguyen, D.E. McCall, P.C. Wong, P.B.M.W.M. Timmermans, Bioorg. Med.Chem. Lett. 4 (1994) 2229–2234.

الفصل الاول

[2] Alloui M, Belaidi S, Othmani H, Jaidane N, Hochlaf M. Imidazole derivatives as angiotensin II AT1 receptor blockers: Benchmarks, drug-like calculations and quantitative structure-activity relationships modeling. *Chemical Physics Letters*; 2018: Page 1.

[3] Malik, J.K. Dr. Manvi, F. V.; Dr. Nanjwade, B. K. and Sajiv Singh, *Drug Invention Today*; (2009). 1(1), 32-34,

[4] Bahaa, S. Zuhair, M. Al-Kaissi, E. and Ibrahim, S. A., *International of pharmacy and pharmaceutical sciences*; (2016). 8(4), 189

[5] Al- Talib, M. Al-Soud, A. Y. Abussaud, M. and Khshahneh, S. *Arabian Journal of Chemistry*; (2016). 9(1), 926.

[6] Gnanavel, S. Kannan, K. Sowmiya R. and Pachiappan, P. *A Journal of the Bangladesh Pharmacological Society* . (2016); 11(1), 321.

[7] Mahran, A. M. William S.; Ramzy, F. and Sembel, M. A., *Molecules*, 12, 622, (2007).

[8] Mark, R. T. Adel, N. and Richard, A. H., *Bioorganic Medical Chemical Letters*. (2002); 12, 3175-3178.

[9] Zainab M. Mahmood , Ahmad Kh, Ahmad: Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Derived From 2-Amino Benzothiazole. *Journal of Education and Science*. 2020; Vol 29: Page 194.

[10] Shelke, RN. Pansare, DN. Dake, SA. Pawar, RP. and Bembalkar, SR., *Acta Chim Pharm Indica*. (2017); 7(4) 119.

[11] Scheen, AJ., *Diabetes research and clinical practice*. (2012) ; 98(2): 175.

[12] Guo, M, Zheng, C. J. Song, M. X, Wu, Y., Sun, L. P.; Li, Y. J.; Liu, Y. and Piao, H. R., *Bioorg Med Chem Lett*. (2013) ; 23(15) , 4358 .

[13] Solomon, VR.; Haq, W. and Srivastava, K., *Bioorg Med Chem* . (2007) ; 50: 394,

[14] Patel, N. B. and Patel, S. D., *Acta Polonicae Pharmaceuticae Drug Research*, . (2010); 67, No. 1, 45-53.

[15] Deep, A.; Jain, S. and Sharma, P.C., *Acta Polonicae Pharmaceuticae Drug Res* . (2010); 67, 63-67.

[20] Pankaj Sharma,C LaRosa,J A,Rajgopal Govindarajan. K A. Werbovetz . Imidazoles as Potential Anticancer Agents: An Update on Recent Studies. *Molecules*.2021 ;Page1 .

الفصل الثاني

- [1] Andrew R,leach. *Molecular modeling :Principles and application*.2nd edition,Harlow,England;New York:Prentice Hall,p xv,01;2001.
- [2] Ramachandran.k.I.,Deepa.G,Namboori.K.*Computational Chemistry and Molecular Modeling:Principles and application*.2008edition,Springer-Verlag Berlin Heidelberg,p01;2008.
- [5] Mahesh C.Jain.*Quantum Mechanics:Atextbook for Undergraduates*.2nd edition,PHI Learning private limited;New Delhi,p 01;2011.
- [6] Jan. H.Jensen.*Molecular Modeling Basics*.2010 edition,by Tylor&Francis Group,LIC CRC Press,p01;2010.
- [7] HARKATI.Dalal; Etude de la structure et des propriétés physicochimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra,2013,pp.
- [8] Atkins.Peter and Friedman.Ronald.*Molecular Quantum Mechanics*.5th edition,Oxford university press New York,p 295;2011.
- [9] Jensen,F *Introduction to computational chemistry*.John wiley&Sons;2017.
- [10] Kosh.W. and holthausen M A.*Chemists guide to density functional theory*,2ndedition,weinheim:Wiley VCHVerlag Gmbh;2001.
- [11] Young,D.*Computational chemistry:a pratical guide for applying echniques to real world*.John wiley&Sons.2004.
- [12] Sholl,D.,&steckel,J.A.*Density functional theory:a pratical introducyion*.John wiley&sons.2011.
- [13] Bauschlicher Jr,C,W&Partridge H,A modification of the guassian_2 approch using density functional theory.the journal of chemical physics,103(5),1788_1791;1995.
- [14] Labonowski,J.K&andzelm,J.W.(eds).*Density functional methods in chemistry*.Spriger Science&business media;2012.
- [15] Domingo.L.R;ChamorroE.PerezP.,*J.Orgchem*.734615
- [16] Hohenberg.P. Kohn.W.,B 864.1964.
- [17] Kohn.W.,phys,chem 100.1996.12974.
- [19] CHERMETTE,H.*Density functional theory:a powerful tool for the oretical studies incoordination chemistry*.Coordination chemistry review,vol.178,1998,p 699_721.

- [20] VON RAGUÉ SCHLEYER, Paul. Encyclopedia of computational chemistry. Chichester, UK : Wiley, 1998. [19] M. J. S. Dewar, G.L. Gladys, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 106, 6771 1978.
- [21] Anderson. W.P., Cundari T., Dargó R., Zerner M.C., Inorg. Chem. 29, 1 1990
- [22] Avignan. D. t. Résolution structure sur monocristal, Université Blaise Pascal, France. 1998.
- [25] Hocquet. A. Langgárd. M., Molecular modeling annual. 4 (1998) 94.
- [26] Dalençon. Sylvain; Synthèse d'analogues de nucléosides à quatre et six chaînons et incorporation d'analogues cyclobutyls dans un motif oligonucléotidique antisens. Approche vers la synthèse de composés galactosyl-pyrrolo-pyridinones. thèse de doctorat Université du Maine U.F.R des Sciences et Techniques. 2010, pp1.
- [27] Belaidi. Salah., Nouvelle approche de la stéréosélective dans les macrolides antibiotique dissymétriques, par la modélisation moléculaire (ressource textuelle, sauf manuscrits) thèse de doctorat, université de batna, 2002 .
- [28] 50. Graeme 'W. The Theory of Composites 'Cambridge Monographs on Applied and Computational Mathematics. Cambridge University Press '2002.
- [29] Andrews. D.H., Physical Review. 36 (1930) 544.
- [30] KARZAZI. Yasser Structure électronique et champ de forces moléculaire descycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de lille. 1996.
- [31] BOUCHAREB, Lebbad Fatima. Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat. 09/01/2016.
- [32] URL - <http://www.lobos.nih.gov/Charmm>.
- [33] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [34] HyperChem 5.0 user manuals, Hypercube, Inc., FL 1996 .
- [35] Mayo. S. L., Olafson. B. D. and Goddard III. W. A., J. Chem. Phys. 94, 8897 ,1990.
- [36] Halgren .T. A., J. Computational Chem. 17, 490 ,1990 .
- [37] [Http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index](http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index).
- [39] The Danish Environmental Protection Agency, Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and pesticides, pesticides Research No. 94 2004.
- [40] Lee, Jumin, et al. "CHARMM-GUI input generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM simulations using the CHARMM36 additive force field." Journal of chemical theory and computation 12.1 (2016): 405-413.
- [41] Nadendla 'R. Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking 'resonance. Journal of Science Education. 2004; 51- 58.

- [42] Albright.A.; Burdett.K. Whangbo.H., Orbital interactions in chemistry, John Wiley & Sons, 2013.
- [43] Yavorski. B. et . Detlaf.A, ‘‘Aide-mémoire de physique’’, p.376, Editions Mir, Moscou, 1980.
- [45] Rivail.J.L. ‘‘Elément de chimie quantique à l’usage des chimistes’’.Inter Editions. Paris. 1994.
- [46] Audouze.C., Vers une parallelisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire deMathematique, UMR CNRS 8628, Universite Paris-Sud, 2003.
- [47] Hamdouch. A..M.-H. Depret, (2008).
- [48] R Ouahas, Eléments de radiocristallographie, Office de Publication Universitaire (1995).
- [49] Ramachandran ‘I. ‘Deepa ‘G. Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications. Computational Chemistry 2008.

الفصل الثالث

- [2] D. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying
- [3] Dalal HARKATI ‘Etude de la Structure et des Propriétés physico-chimiques Associées ‘de quelquesolecules bioactives in intérêt pharmaceutique ‘thèse de doctorat ‘université de Mohamed Khider Biskra ‘2013 ‘pp29
- [4] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115
- [7] M. J. Frisch, et al,(2009). Gaussian 09, Revision B.01Gaussian, Inc.
- [8] Anna Tomberg; Gaussian 09W Tutorial.
- [9] <http://www.swissadme.com>.
- [10] D. Christen, J.H. Griiths, J.Z. Sheridan, Naturforsch, Teil A 37 (1982) 1378–1385.
- [11] D.A. Smith, , B.C. Jones, and D.K. Walker, Design of drugs involving the concepts and theories of drug metabolism and pharmacokinetics. Medicinal research reviews, 1996. 16(3): p. 243-266.
- [13] P.-O. Lowdin, Advances in quantum chemistry. Academic Press 1979. Vol.11.
- [14] Pankaj Sharma,C LaRosa,J A,Rajgopal Govindarajan. K A. Werbovetz . Imidazoles as Potential Anticancer Agents: An Update on Recent Studies. Molecules.2021 ;Page1 .

- [15] Zhang, T. Y. (2017). The evolving landscape of heterocycles in drugs and drug candidates. In *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Vol. 121, pp. 1-12). Academic Press
- [16] 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.
- [17] Liu, B., Ab initio potential energy surface for linear H₃. *The Journal of Chemical Physics*, 1973. 58(5): p. 1925-1937.
- [18] Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 57(24), 10257-10274.
- [19] S. Fahn and J.Can. *Neural Sci*•1987. 14, 528,.
- [20] C. Loichot et M. Grima, introduction a la pharmacocinetique passages transmembranaires, *Module de Pharmacologie Générale, Faculté de Médecine de Strasbourg*, 2006.
- [21] J.Mehdi , and Anahita Kyani . "Use of computer-assisted methods for themodeling of the retention time of a variety of volatile organic compounds : a PCA-MLRANN approach." *Journal of chemical information and computer sciences*, 2004 , vol.44 , pp.1328-1335.
- [22] Y.Rouahana ,S.belaidi , quantitative QSAR studies , Electronic structure , Drug likeness of 1 , 2-Dithiole -3-one derivatives, 2015 , vol.12 , pp1-9.
- [23] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, *J. Med. Chem*(2002). 45, 2615.

مراجع باللغة العربية

الفصل الاول

- [1] مامون امه, حشاشن خيرة, الدراسة النظرية للخصائص الفيزيوكيميائية لمشتقات الاندولينون . [مذكرة ماستر] الوادي :جامعة الشهيد حمه لخضر, كلية العلوم الدقيقة, قسم الكيمياء ; 2019/2020.
- [16] الدكتور حسن عبدالله كشاش, المركبات الاروماتية, الفصل السابع. ص 1 .

[17] الدكتور محمد بن ابراهيم عبد العزيز الحسن, سالم بن سليم سالم بن الذياب, حمد بن عبدالله فهد الليحيان. الكيمياء العضوية الاروماتية. الطبعة الاولى. جامعة الملك سعود. المملكة العربية السعودية; 1992. ص259.

[18] الدكتور حمد بن عبدالله الليحيان, محمد بن ابراهيم الحسن, سالم بن سليم الذياب. المركبات الحلقية غير متجانسة و الحيوية. الطبعة الاولى. جامعة الملك سعود. المملكة العربية السعودية; 1992. ص 120 121 122 123.

[19] الدكتور حنين ولي حنين, الدكتور مصري خليفة. اطلس-4: دائرة معارف طبية وصيدلانية مبسطة. الجزء الاول. الطبعة الثانية. عشر. دار نوبار لطباعة; 2005.

[21] شويرفات خالد. دراسة الفعالية التثبيطية لمركب ايميدازول على تأكل الفولاذ XC70 في وسط حمضي H_2SO_4

(M0.5). [مذكرة ماستر اكايمي]. ورقلة; جامعة قاصدي مرباح, كلية الرياضيات و علوم المادة. كيمياء مطبقة; 2014.

الفصل الثاني

[3] حمي نسرين, بن حامد سماح. النمذجة الجزيئية لدراسة الخصائص الفيزيائية_الكيميائية لبعض المركبات الكيميائية[مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر اكايمي في الكيمياء] جامعة قاصدي مرباح ورقلة. كلية الرياضيات وعلوم المادة قسم الكيمياء. صفحة 20. 2022. 31,32,35,36.

[4] محمد صبري احمد عبد المطلب, روعة حسابات كيمياء الكم و تطبيقاتها, الناشر مؤسسة هنداي, صفحة 12.2020. [18] قعري عبد الحي, شرابي عبد الرزاق, سلطاني جمال, دراسة تأثير المذيبات على الخصائص المضادة للاكسدة لحمض الاسكوربيك: دراسةمقارنة, مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر اكايمي, جامعة الوادي, قسم هندسة طرائق والبيتروكيمياء تخصص: هندسة كيميائية, صفحة 28, 2016.

[23] كتاب الانسان و الفيروسات, المؤلف استريد هيئة ابوظبي الطبعة الأولى 1433 هـ 2012 م ص 15_17_39

[24] رشيدة زواري احمد; دراسة البرامترات المحبة للماء و الكارهة للماء على السطح المشترك (محب للماء/ كاره للماء) للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 11 ذرة, مذكرة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء, جامعة ورقلة كلية العلوم و العلوم الهندسية قسم هندسة الطرائق.

[38] كباس صديرة, هبال راضية; دراسة بواسطة النمذجة الجزيئية للبنية و الخصائص الفيوبيوكيميائية لبعض الجزيئات النيكلوزيدية المضادة للفيروسات, مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر اكايمي في الكيمياء, التخصص: كيمياء عضوية, ص32018,

[44] كتب الاستعراض العلمي لبحوث فيروس الجديري 1999_2010, المؤلف الصحة العالمية ص14

الفصل الثالث

[1] سمر باكوين, أحلام هوده, تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية (مركز أبحاث الشرق الأوسط للجينات والتقنية البيولوجية, رأس نحاش, قضاء بئر وت, لبنان).

[5] 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

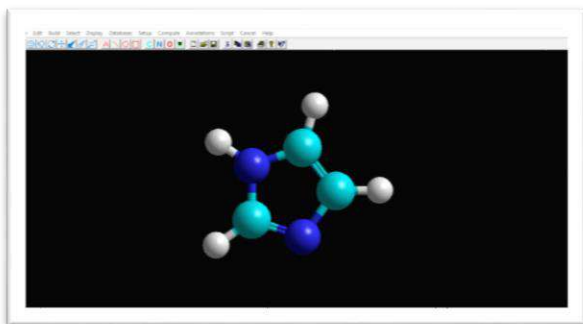
[6] أمنة مأمون, خيرة حشاشن " دراسة نظرية للخصائص الفيزيائية الكيميائية لمشتقات الإندولينون " – مذكرة

الماجستير في الكيمياء العضوية ، جامعة الوادي ، 2020 ص40

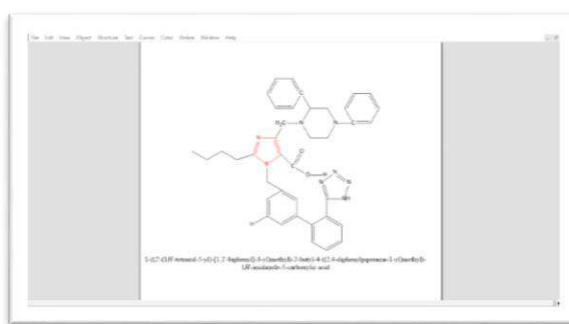
[12] محمد صبري أحمد عبد المطلب، روعة حسابات كيمياء الكم وتطبيقاتها مقدمة عملية مختصرة، مؤسسة هنداوي، المملكة المتحدة، 2020 ، الطبعة الرابعة، ص23

الملاحق

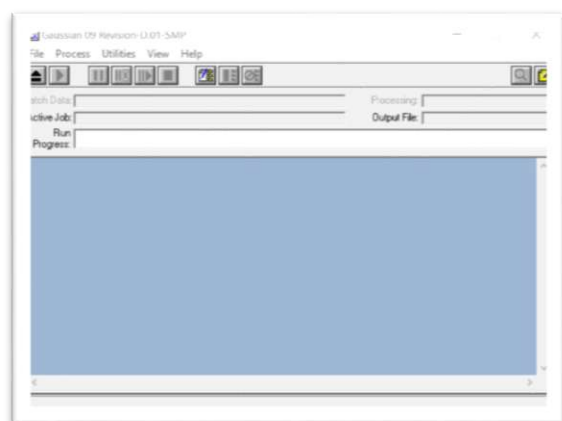
الملحق 01 : واجهات البرامج المستعملة



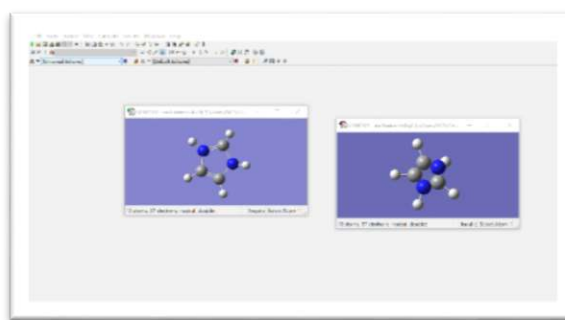
الصورة 2: واجهة برنامج Hyperchem



الصورة 1: واجهة برنامج Chemdraw



الصورة 4: واجهة برنامج Gaussian09 W


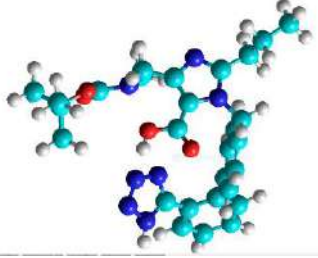
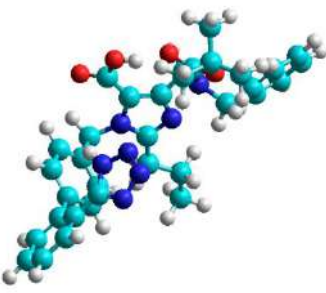
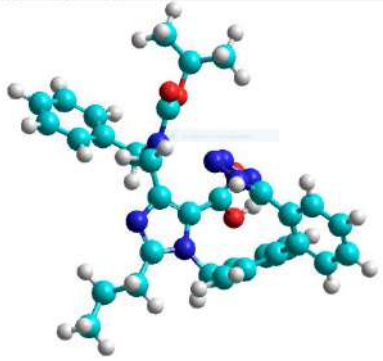
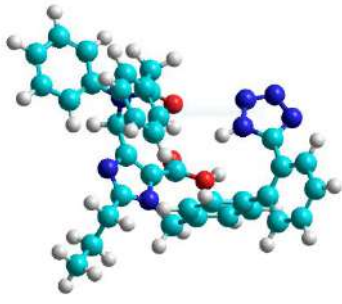
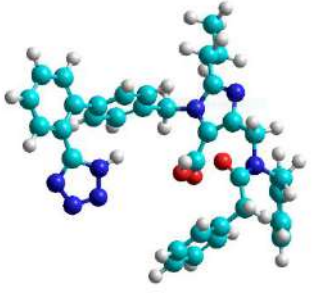
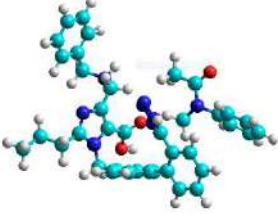



الصورة 3: واجهة برنامج Gaussview

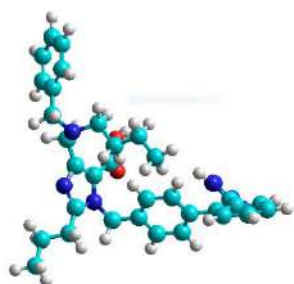


الصورة 5: واجهة قاعدة البيانات SwissADME

الملحق 2 : البنية 3D لمشتقات الايميدازول

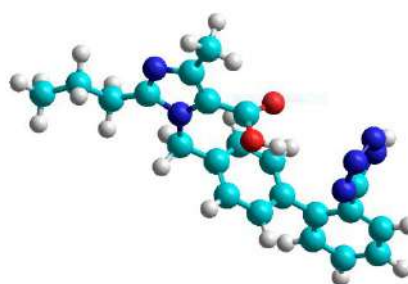
<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-methyl-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M1</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-(((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M2</p>
<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M3</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((benzyl(isopropoxycarbonyl)amino)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M4</p>
<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((N,2-diphenylacetamido)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M5</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((N-benzyl-2-phenylacetamido)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M6</p>
<p>N-methyl-N-phenylacetamide 1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((benzylamino)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylate</p>  <p style="text-align: right;">M7</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((dibutylamino)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M8</p>

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((benzyl(butyl)amino)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



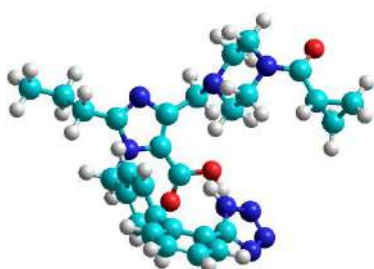
M9

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-methyl-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



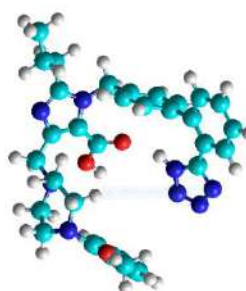
M10

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((4-(cyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



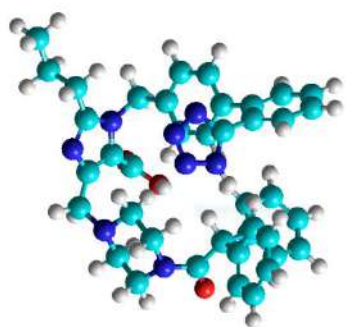
M11

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



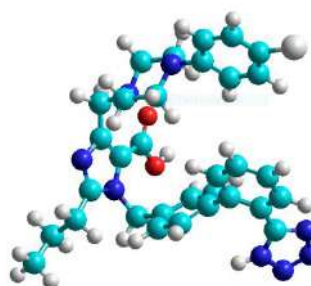
M12

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((4-(2,2-diphenylacetyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



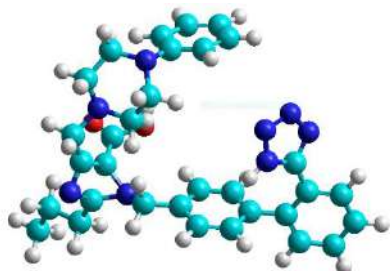
M13

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



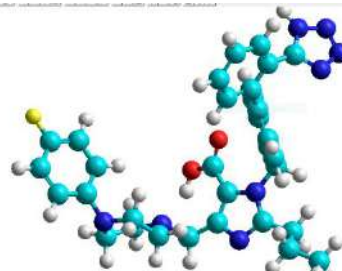
M14

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((4-phenylpiperazin-1-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid



M15

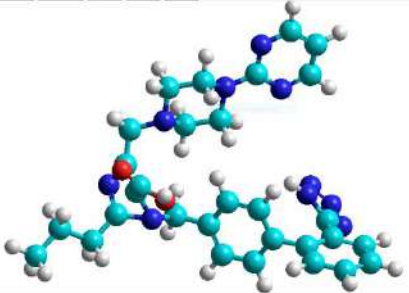
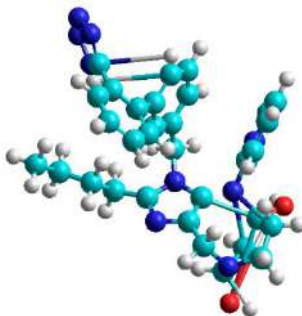
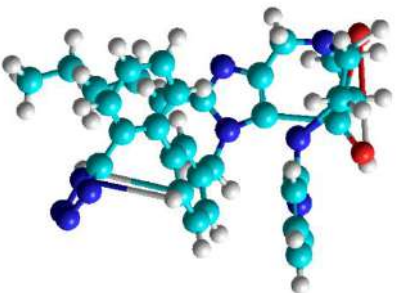
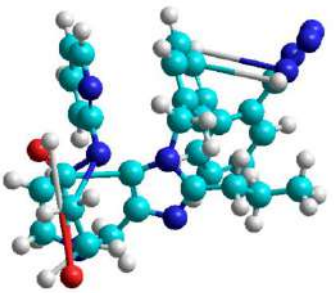
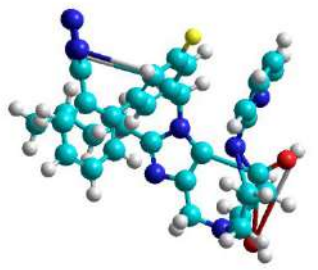
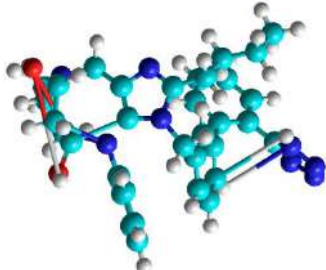
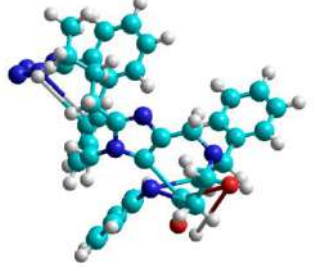
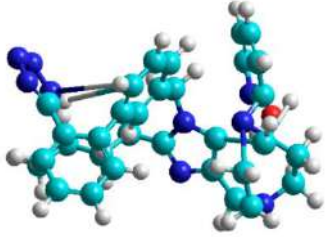
1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-4-((4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid

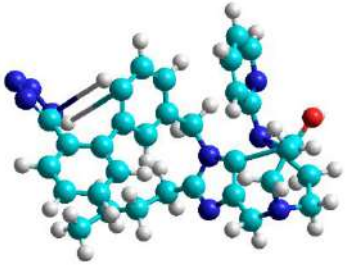
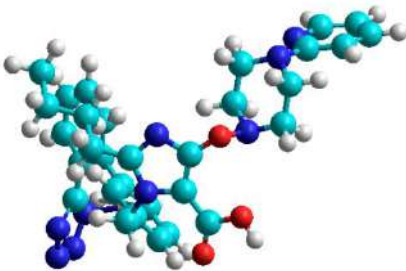
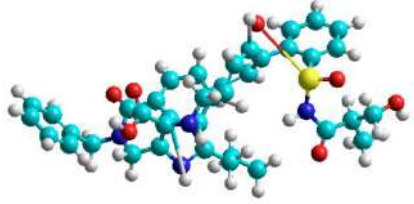

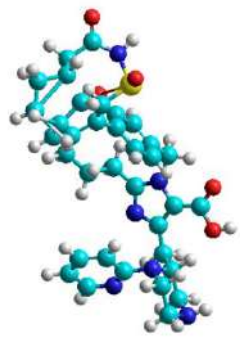
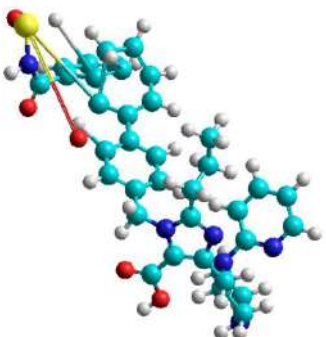
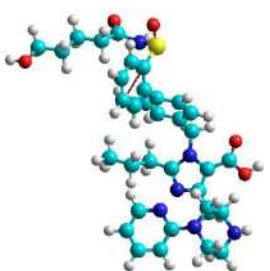


M16

1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-propyl-4-((4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-

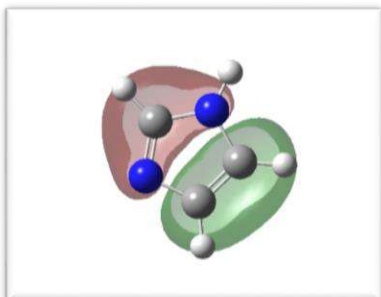
1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-butyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-

<p style="text-align: center;">carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M17</p>	<p style="text-align: center;">carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M18</p>
<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-pentyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M19</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-propyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M20</p>
<p>2-butyl-1-((5-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M21</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-butyl-4-((2-methyl-4-phenylpiperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M22</p>
<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-butyl-4-((2,4-diphenylpiperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M23</p>	<p>(1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-butyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazol-5-yl)methanol</p>  <p style="text-align: right;">M24</p>
<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-butyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-</p>	<p>1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)-2-butyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)oxy)-1H-imidazole-5-</p>

<p style="text-align: center;">carbaldehyde</p>  <p style="text-align: right;">M25</p>	<p style="text-align: center;">carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M26</p>
<p>4-((N-benzylbenzamido)methyl)-1-((2'-(N-(3-hydroxy-2-methylpropanoyl)sulfamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M27</p>	<p>4-(N-butylpentanamido)-1-((2'-(N-pentanoylsulfamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M28</p>
<p>1-((2'-(N-(2-cyclopropylacetyl)sulfamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-propyl-4-((1-(pyridin-2-yl)piperazin-2-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M29</p>	<p>1-((2'-(N-benzoylsulfamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-propyl-4-((1-(pyridin-2-yl)piperazin-2-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M30</p>
<p>1-((2'-(N-(5-hydroxypentanoyl)sulfamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-2-propyl-4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-2-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid</p>  <p style="text-align: right;">M31</p>	

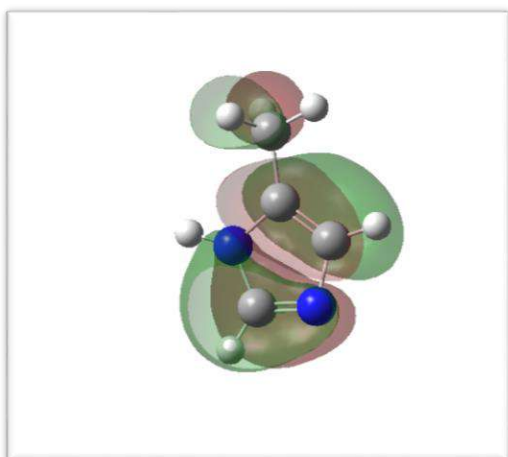
الملحق 3 : صور HOMO/LUMO لتأثير السلاسل المانحة و الساحبة على الجزيئة الام

HOMO :

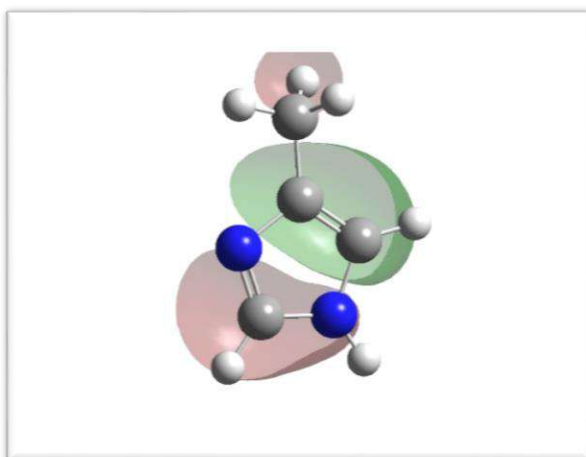


الجزيئة الام

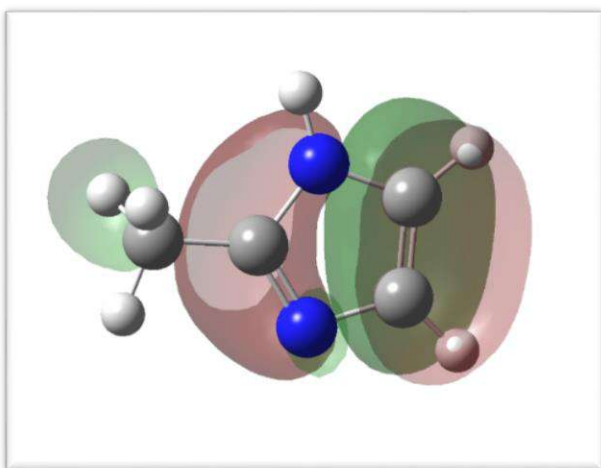
تأثير السلاسل المانحة (CH₃) :



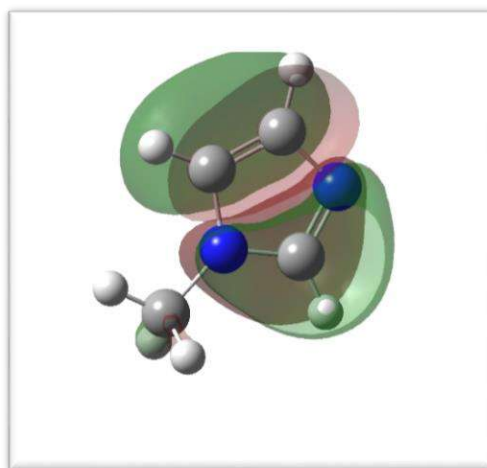
الموضع CH7



الموضع CH6

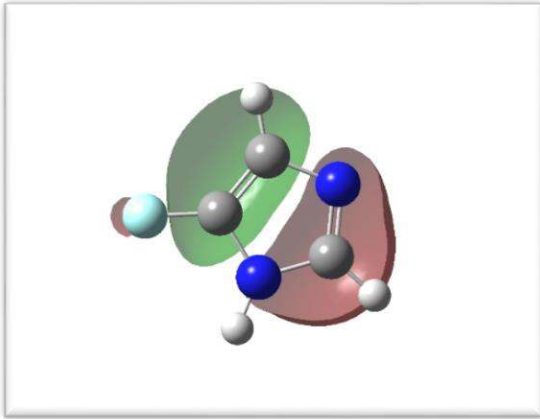


الموضع CH9

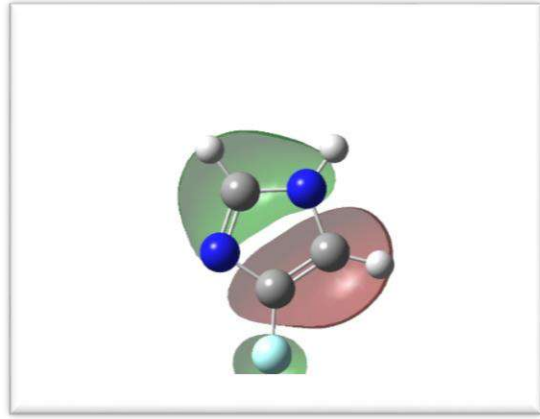


الموضع CH8

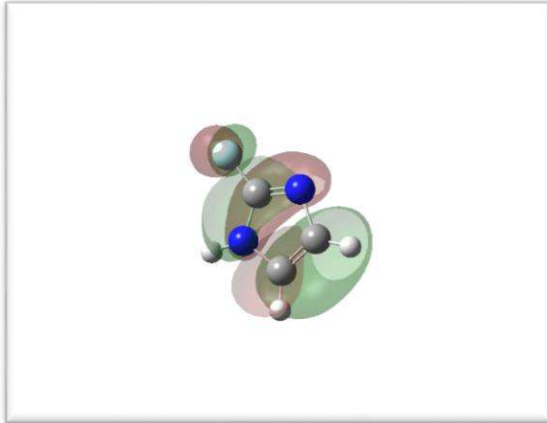
تأثير السلاسل الساحبة (F) :



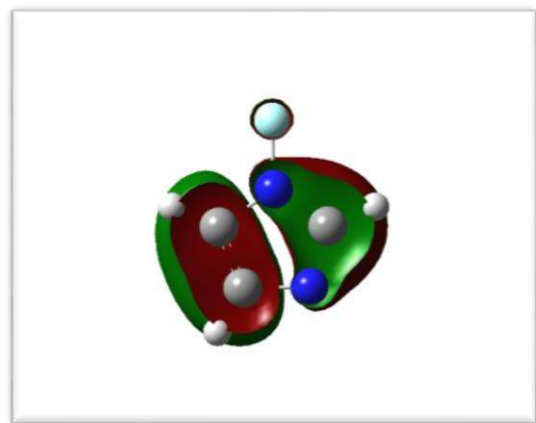
الموضع F7



الموضع F6

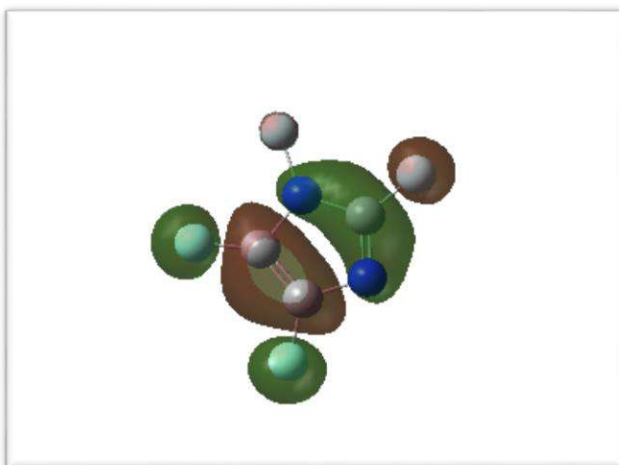


الموضع F9

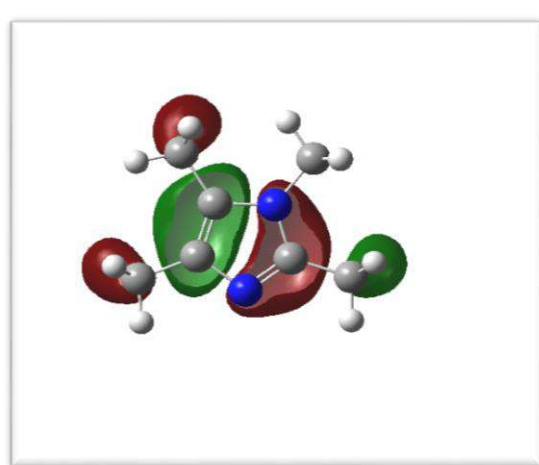


الموضع F8

تأثير السلاسل المانحة (CH₃) و الساحبة (F) عند وضعها في جميع المواضع:

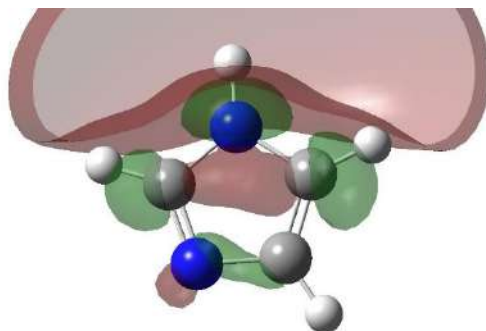


السلاسل الساحبة (F)



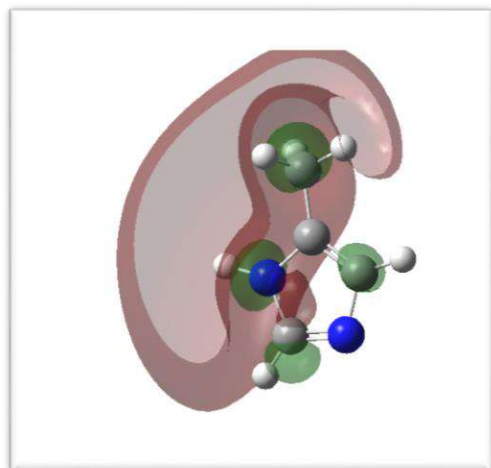
السلاسل المانحة (CH₃)

LUMO :

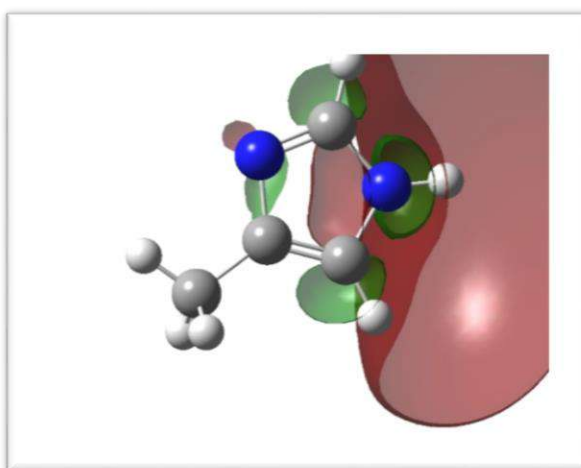


الجزينة الام

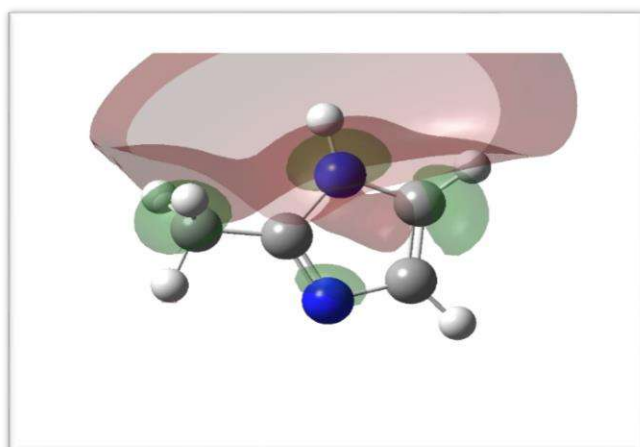
تأثير السلاسل المانحة (CH₃) :



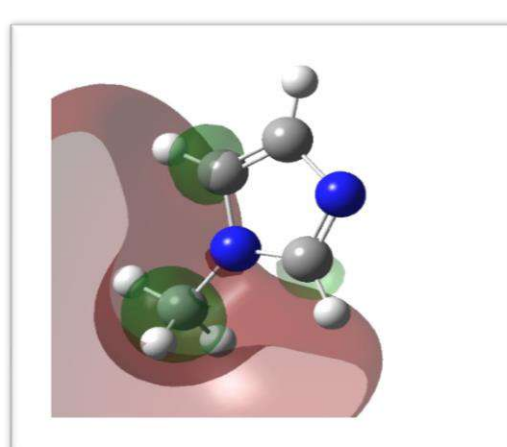
الموضع CH7



الموضع CH6

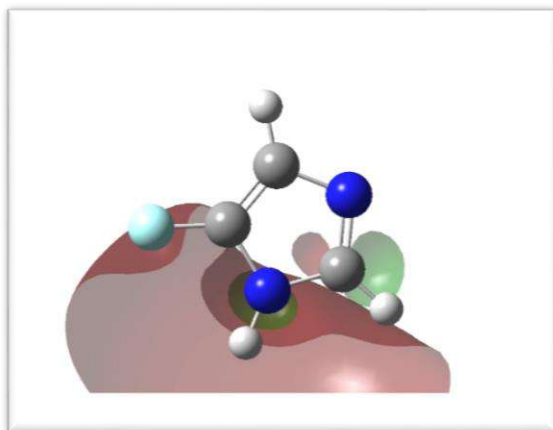


الموضع CH9

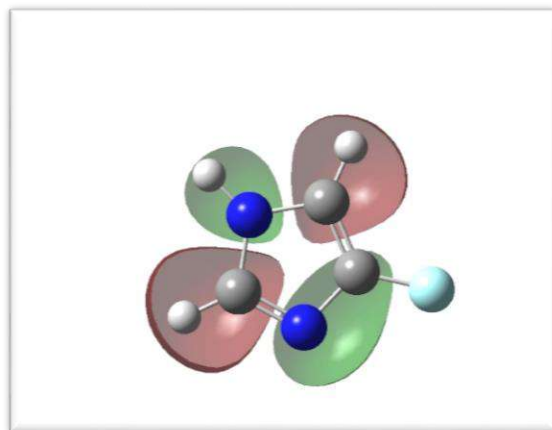


الموضع CH8

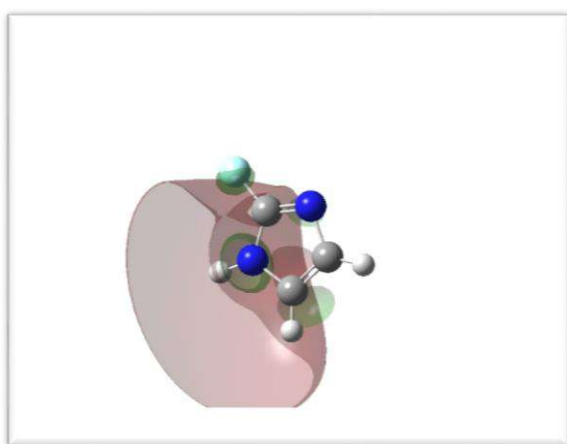
تأثير السلاسل الساحبة (F) :



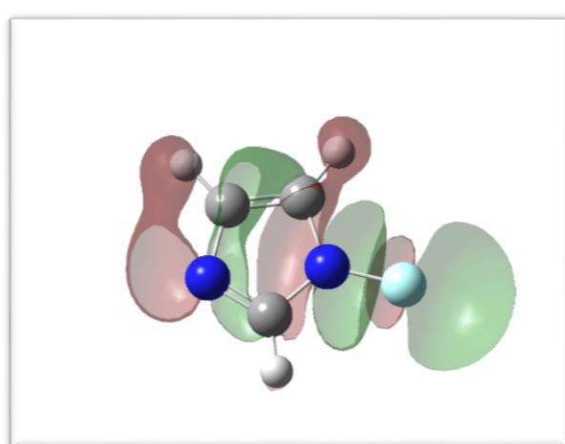
F7 الموضع



F6 الموضع

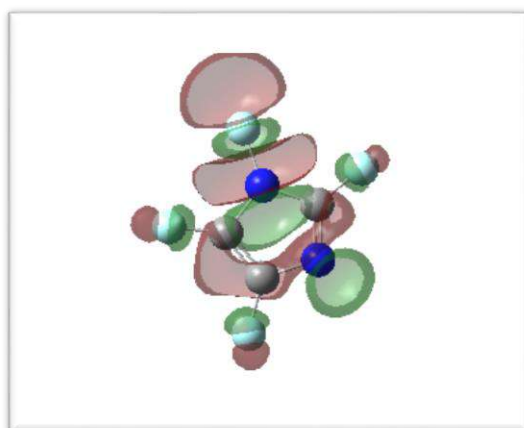


F9 الموضع

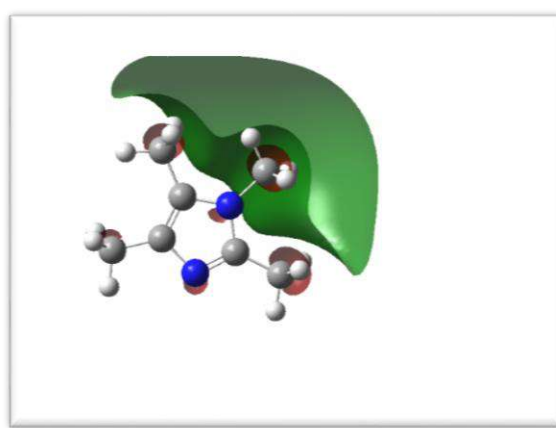


F8 الموضع

تأثير السلاسل المانحة (CH_3) والساحبة (F) عند وضعها في جميع المواضع :



(F) السلاسل الساحبة



السلاسل المانحة (CH_3)

الحمد لله الذي نتم بنعمته

الصلوات

