



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة قاصدي مرباح ورقلة
كلية العلوم التطبيقية
قسم هندسة الطرائق



مذكرة تخرج
ماستر أكاديمي
الميدان: علوم وتكنولوجيا
الشعبة: تكرير و ببتروكيميا
التخصص: هندسة ببترو وكيميائية

من إعداد الطالبتين:

- فردوس قزادري
- مباركة قانة

الموضوع:

عرض بنيوي ودراسة خصائص QSAR
لسلسلة من المركبات العضوية ذات
النشاط البيولوجي

تناقش يوم: 2023/06/14

من طرف اللجنة المكونة من:

الدكتورة نورة شاوش	أستاذة محاضر أ جامعة ورقلة	رئيس اللجنة
الدكتورة و داد بقة	أستاذة محاضر ب جامعة ورقلة	المناقش
الدكتورة كريمة زيتوني	أستاذة محاضر ب جامعة ورقلة	المؤطر

السنة الجامعية 2022/2023

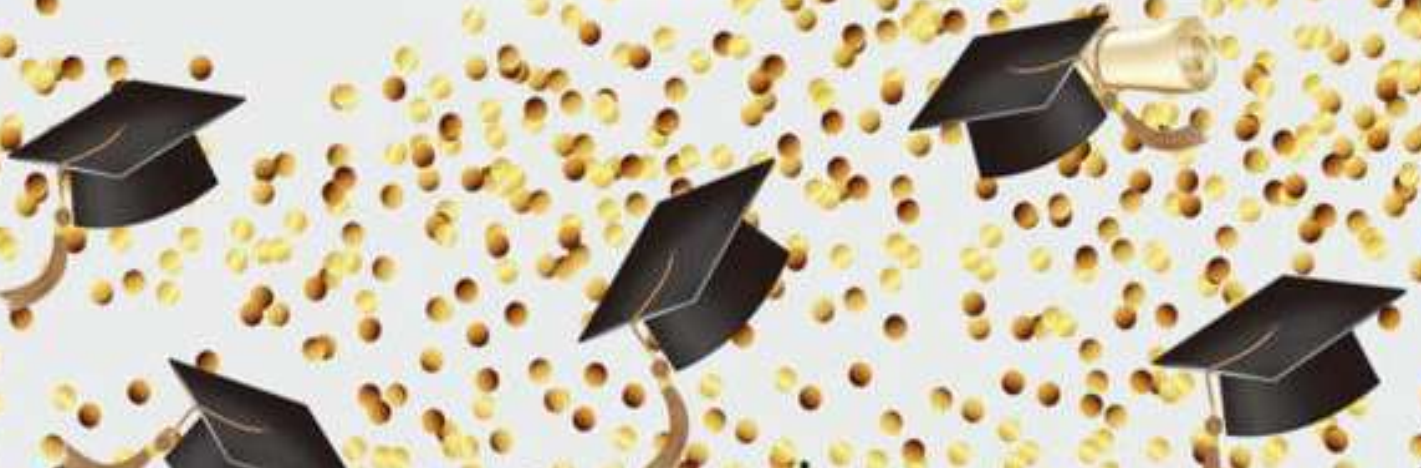
لا اله الا الله محمد رسول الله



الإهداء

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى و أهله ومن وفى
الحمد لله الذي وفقني لتتضمن هذه الخطوة في مسيرتي الدراسية بمذكرتي هذه
أهدي ثمرة جهدي
إلى روح أبي الزكية الطاهرة "رحمه الله"
إلى التي علمتني العطاء دون إنتظار..إلى من بسمتها غايتي.. وتحت اقدامها جنيتي إلى
حبيبتي صاحبة هذا الحلم " أمي " رعاها الله وحفظها
إلى سندي في الدنيا أخوي الغاليان شرف الدين وأحمد
إلى توأم روحي أختي الحبيبة حليلة و إلى قطعتي السكر أبنائها تاج الدين و أمنية
إلى أخواتي اللاتي لم تلدهن أمي خولة و فراح و سهيلة
ولا أنسى جرعة السعادة أحن خالة حبيبتي " عائشة " أسعدها الله وحفظها
والغاليات على قلبي آية ، غفران، فتيحة، ريان، إسعاد، أسماء، ملاك، إيمان، ياسمين،
جهاد
وإلى كل من لهم أثر على نجاحي أقربائي من صغيرهم إلى كبيرهم.

مباركة





الإهداء

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى و أهله ومن وفى
الحمد لله الذي وفقني لتثمين هذه الخطوة في مسيرتي الدراسية
بمذكرتي هذه

أهدي ثمرة جهدي

إلى الذي رباني على الفضيلة والإحسان وشمّلني بالعطف والأمان
حفظه الله ورعاه أبي الغالي

إلى جنة الحياة و رفيقة دربي في كل المسارات و كانت سنداً لي في
كل الصعوبات حفظها الله ورعاها أمي الحبيبة

إلى إخوتي الأعزاء فاطمة الزهراء، خولة، مصطفى أمين، أحلام،

أحمد سيف الدين والبراعم الصغار أروى و سندس و ابتهاج

إلى زوجي الذي كان سنداً لي عبد اللطيف

إلى كل أفراد عائلة قزادري كبيراً وصغيراً

إلى كل الأصدقاء وزملائي في الدفعة

كما أتوجه بالشكر إلى كل من قدم لي يد العون من قريب أو بعيد
لإنجاز هذا العمل.

فردوس



شكر و عرفان

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم (من لا يشكر الناس لا يشكر الله)
، صحيح

نشكر الله الذي خلقنا وشق سمعنا وبصرنا بحوله وقوته عز وجل، ونحمده حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه أن وفقنا لإتمام هذا العمل الذي يعتبر قطرة من بحر كما نتقدم بشكرنا إلى والدينا الكرام

فإن واجب الوفاء يدعونا ونحن ننهي رسالتنا هذه بأن نتقدم بشكر للأستاذة المشرفة **زيتوني كريمة**، أدام الله عليها الصحة والعافية ومنحها الرقي والتقدم إلى أعلى المراتب. كما نتوجه بأرقى عبارات الشكر والتقدير إلى أعضاء لجنة المناقشة الأستاذة **بقّة و داد** ، والأستاذة **شاوش نورة** لقبولهم مناقشة مذكرتنا، كما تتسع دائرة شكرنا إلى كل أساتذة قسم هندسة طرائق لما بذلوه من جهود خلال مسارنا الجامعي، وكل من ساهم في إنجاز هذا البحث من قريب أو بعيد.

و أخيرا نود أن نشكر أسرنا على ما قدموه لنا من دعم معنوي ومادي.

مباركة ، فردوس



الملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة خصائص بعض مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones بالاعتماد على طرق النمذجة الجزيئية من خلال وضع قاعدة بيانات شاملة للخصائص الفيزيوكيميائية و دراسة الخصائص البنية-فاعلية QSAR لـ 21 مشتق من مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones. هاته الخصائص كالمساحة السطحية, الحجم المولي, الانكسارية, الاستقطابية و معامل الانتشار $\log P$, التي تقيس القدرة الدوائية و حركيته و الفعالية البيولوجية للمركبات. بالإضافة إلى دراسة مستويات الطاقة لأعلى مدار جزيئي مشغول HOMO ولأدنى مدار جزيئي غير مشغول LUMO وكذا شحنة ذرات البنية الأساسية و طول روابطها و قيس زوايا الذرات المكونة لها. تم ذلك باستخدام الطرق التالية: Ab intion, DFT و PM3 لإيجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones عن طريق استخدام البرامج التالية: Chemdraw20.1.1, Hyperchem8.0.2, Gaussain09, Swiss ADME

الكلمات الدالة: Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones، النمذجة الجزيئية، الفعالية البيولوجية، المدار الأعلى الجزيئي المشغول/المدار الأدنى الجزيئي غير مشغول LUMO/HOMO، العلاقة الكمية بين البنية-الفعالية QSAR.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés de certains des dérivés de Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones 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 21 dérivés Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones. 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 sont été utilisée pour trouver la relation entre les propriétés moléculaires et l'activité de des dérivés de Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones à l'aide des programmes suivants: Chemdraw20.1.1, Hyperchem8.0.2, Gaussain09, Swiss ADME

Mots clés : Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones, modélisation moléculaire, activité biologique, HOMO/LUMO, QSAR

Summary

The aim of this work is to study the properties of some Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones, derivatives based on molecular modeling methods through the development of a comprehensive database of the physiochemical properties of some Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones, derivatives, including the study of the structure-activity properties QSAR of 21 derivatives of Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones,. 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 Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones, derivatives using the following programs: Chemdraw20.1.1, Hyperchem8.0.2 , Gaussain09, Swiss ADME

Keywords: Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones, molecular modeling, biological activity, HOMO/LUMO, QSAR

الصفحة	المحتوى
I	الإهداء
III	الشكر و العرفان
IV	الملخص
VI	الفهرس
VIII	قائمة الأشكال
VIII	قائمة الجداول
IX	قائمة المختصرات
2	مقدمة عامة
الجزء النظري	
الفصل الأول: عموميات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و مشتقاته	
7	1-I - مقدمة
7	2-I - تعريف مركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones
8	3-I - طريقة تحضير Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones
9	4-I - الخصائص الفيزيائية
9	5-I - الفعالية الكيميائية
9	1-5-I - تفاعل مع الكحولات
9	2-5-I - تفاعلات الاستبدال
9	3-5-I - تفاعلات الألكيلة و الألكيلة
10	4-5-I - تفاعلات الأكسدة و الإختزال
10	6-I - الفعالية البيولوجية لبعض مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones
10	1-6-I - كعوامل مضادة للبكتيريا و الفطريات
10	2-6-I - كعوامل مضادة للالتهابات و الأكسدة
11	7-I - مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones
الفصل الثاني: النمذجة الجزيئية و العلاقة الكمية : بنية – فعالية	
17	1-II - النمذجة الجزيئية
17	1-1-II - مقدمة
17	2-1-II - ميكانيك الكم
17	1-II-2-1 - معادلة شرودنغر (Schrödinger)
18	1-II-2-3 - تقريب بورن – أبنهايمر (Born-Oppenheimer)
19	1-II-2-4 - معادلات هار تري – فوك (Équations de Hartree-Fock)
19	1-II-3-1 - طرق ميكانيكا الكم
19	1-II-3-1-1 - نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)
20	1-II-3-2 - طريقة الحل الشامل (Ab-initiation)
21	1-II-4-1 - تطبيقات الكيمياء الحسابية
21	1-II-4-1-1 - البنية الجزيئية (Molecular Structure)
21	1-II-4-2 - الفعالية الكيميائية (Chemical Reactivity)
22	1-II-4-3 - المطيافيات
22	1-II-4-4 - المدارات الجزيئية الحدودية LUMO و HOMO :
22	1-II-2-2 - العلاقة الكمية : بنية – فعالية
22	1-II-2-1 - المقدمة

22	II-2-2- نبذة تاريخية
23	II-2-3- تعريف QSAR
23	II-2-4- مبدأ QSAR
24	II-2-5- خصائص QSAR
27	II-2-6- عموميات حول القياسات الكيميائية
	الجزء التطبيقي
	الفصل الثالث: النتائج و المناقشة
34	III-1- الأجهزة والبرامج المستعملة
34	III-1-1- الأجهزة
34	III-1-2- البرامج
34	III-2- طريقة العمل
35	III-3- طاقة المركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones
36	III-4- الدراسة البنوية و الشحنة للنواة
38	III-5- سطح الكمون الإلكتروني (MESP)
39	III-6- تأثير المستبدلات على البنية الإلكترونية للنواة الأساسية
43	IV- خصائص تشابه الأدوية DrugLikeness والعلاقة بنية - فعالية لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one المدروسة
43	IV-1- المقارنة البنوية بين مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one المدروسة
45	IV-2- خصائص QSAR
46	IV-3- دراسة العلاقة بنية – فعالية FAR
47	IV-4- دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)
47	IV-4-1- قاعدة Lipinski
48	IV-4-2- قاعدة Ghose
49	IV-4-3- قاعدة veber
52	الخاتمة العامة
53	الملاحق

قائمة الجداول

يمثل مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (I-1)
يمثل نتائج حساب أطوال روابط Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (III-1)
يمثل نتائج قيم الزوايا الثلاثية لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (III-2)
يمثل نتائج قيم الشحنات لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (III-3)
نتائج حساب قيم طاقة المدارات الحدودية و الفرق بينهما للمستبدل $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ بطريقة DFT/B3LYP/3-21 ⁺ G*	الجدول (III-4)
البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (IV-1)
خصائص QSAR لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones المدروسة.	الجدول (IV-2)
يمثل نتائج معاملات Lipinski لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (IV-3)
يمثل نتائج معاملات Ghose لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (IV-4)
يمثل نتائج معاملات Veber لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الجدول (IV-5)

قائمة الأشكال

بنية بعض المركبات الحلقية غير متجانسة	الشكل (I-1)
توليف 1،3-ثنائي هيدروبيرازولو[1،5-أ][1،3،5]تريازين-2،4-ديون	الشكل (I-2)
يمثل جزيئة Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones	الشكل (I-3)
يمثل جزيئة 7-(tert-butyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one	الشكل (I-4)
يمثل نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية	الشكل (II-1)
يمثل درجات قوة العلاقة بين المتغيرين	الشكل (II-2)
صورة الجزيئة الأساسية باستخدام HyperChem	الشكل (III-1)
تمثيل Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones بواسطة برنامج ChemDraw	الشكل (III-2)
يمثل سطح الكمون الإلكتروني الجزيئي	الشكل (III-3)
البنية الأساسية العامة لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one «ChemDraw».	الشكل (III-4)
المدارات الحدودية HOMO و LUMO للجزيئة الأساسية.	الشكل (III-5)
المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 5.	الشكل (III-6)
البنية الأساسية العامة لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one	الشكل (IV-1)

قائمة المختصرات

DFT: Density Functional Theory.	نظرية الدالة الكثافة الوظيفية .
PM3: Parameterized Method 3.	الطريقة الباراميتريّة 3.
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital.	أعلى مدار جزيئي مشغول.
LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.	أدنى مدار جزيئي غير مشغول.
QSAR: Quantitative structure-activity relationships.	العلاقة الكمية بين البنية - الفعالية.
B3LYP: Becke-3-parameter-Lee-Yang-Parr.	بيكي- 3- بارامترات- لي- يانغ- بار.
MM: Molecular Mechanics.	الميكانيكا الجزيئية.
MESP: Molecular Electrostatic surface Potential.	جهد السطح الكهروستاتيكي الجزيئي.
Log P: Partition Coefficient.	معامل الانتشار.
HBD : The Numbers Of Hydrogen Bond Donors.	عدد روابط الهيدروجين المانحة.
HBA : The Numbers Of Hydrogen Bond Acceptor.	عدد روابط الهيدروجين المكتسبة.
TPSA : Topological Polar Surface Area.	مساحة السطح القطبية.
ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.	الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب و الاطراح.
IPT: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.	قلة الصفيحات المناعية.
DMF :Dimethylformamide.	ثنائي ميثيل فورماميد.

مقدمة عامة

الكيمياء الحاسوبية هي تخصص ناشئ يتزامن ظهوره مع تطور ميكانيكا الكم في أوائل القرن العشرين زادت شعبيتها مع تحسن تكنولوجيا الكمبيوتر وهي تقاطع بين علوم الكمبيوتر والكيمياء يقدم حلاً سريعاً وعاجلاً لبعض المشاكل التي تواجه الكيميائيين [1]. أصبح البحث الحالي يعد التحليل الحسابي لأي مركب أو تفاعل من أهم طرق البحث لدراسة جوانبه المختلفة وفهم إمكانيات تطبيقه والحصول على أفضل النتائج وأكثرها دقة [2].

تعتبر نماذج QSAR (العلاقة الكمية البنية/الفعالية) الآن أداة ذات مصداقية علمية للتنبؤ بالأنشطة البيولوجية للمركبات غير المختبرة و تصنيفها، مقاومة الأدوية، التنبؤ بالسمية و التنبؤ بالخصائص الفيزيوكيميائية . يُعرّف برنامج النمذجة الجزيئية بأنه علم معني بتطبيق الأسس النظرية والرياضية لحل المشكلات إنه أحد تطبيقات هذا العلم الذي يمكن من خلاله التنبؤ بالعديد من الخصائص واكتشافها [2] ، على سبيل المثال توفير معلومات عن هندسة الجسيمات وشكلها ، وبعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية (الشحنة والقطبية والحجم والسطح الجزيئي ...) تتضمن النمذجة الجزيئية في الكيمياء العضوية النشاط والبنية الجزيئية بالإضافة إلى طاقة الجزيء [3]. يتم استخدامه من قبل الصيادلة المهتمين بعلاقة البنية و الفعالية [4].

تشتمل المركبات الحلقية غير المتجانسة على العديد من المواد الكيميائية المهمة والضرورية للحياة ، أكثر الحلقات غير المتجانسة شيوعاً هي تلك التي تحتوي على خمس أو ستة أعضاء تحتوي على ذرات أشكال غير متجانسة من النيتروجين (N) ، والأكسجين (O) ، أو الكبريت (S) [5].

ولأن المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على النيتروجين والأكسجين لها أنشطة بيولوجية مختلفة تبرز هذه المركبات بشكل بارز في تصميم وبناء العديد من الأدوية كعوامل مضادة للميكروبات ، فيروسات وأمراض سرطانية ، بما في ذلك الأدوية التي تم استخدامها بنجاح في العلاج [6]. وبناءً على ما سبق ، ومواصلة الجهود لإيجاد مركبات جديدة ذات تأثيرات دوائية قوية ونمو واسع النطاق مضاد للخلايا السرطانية والميكروبات والالتهابات .

إن المركبات الحلقية غير متجانسة التي تحوي بشكل أساسي النيتروجين مثل مركبات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones ومشتقاته الـ 21 وجد لها فعالية بيولوجية ضد سرطان المعدة EAC (Ehrlich Ascites Carcinoma) [7]، قد تم دراسة التركيب الكيميائي لها عن طريق الدراسة الجزيئية الكمية قصد التعرف على الخصائص الفيزيوكيميائية من خلال طرق مختلفة للنمذجة الجزيئية، و بالإضافة إلى ذلك دراسة تشابهها بالأدوية (ADME = الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب و الاطراح). ولأجل تسهيل الدراسة قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى ثلاث فصول:

الجزء النظري:

- **الفصل الأول:** بعنوان عموميات حول Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و مشتقاته وكان عبارة عن دراسة ببليوغرافية للمركب ومشتقاته حيث تطرقنا لطريقة تحضيره وخواصه الفيزيائية و الكيميائية وأيضا تم التطرق لفعاليته الكيميائية والبيولوجية.
- **الفصل الثاني:** اخذ عنوان النمذجة الجزيئية و العلاقة الكمية بنية / فعالية ومختلف طرقها، وكان عبارة عن دراسة ببليوغرافية لطرق ميكانيكا الكم و دراسة خصائص QSAR.

الجزء التطبيقي:

- **الفصل الثالث:** كان بعنوان النتائج و المناقشة حيث تم فيه عرض و تحليل نتائج الدراسة الهندسية و الإلكترونية (الشحنات و خريطة الكمون الكهروستاتيكي) لنواة Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و كذلك قمنا بدراسة المدارات الحدودية الجزيئية 21 من مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و تطرقنا لدراسة العلاقة بنية/فاعلية لهاته المشتقات. وفي الأخير دراسة خاصية التشبه بالأدوية Drug-Likenss.

المراجع

- [1] CHEM, E.N.C.H., HyperChemComputationalChemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. 366.
- [2] Liu, B., Ab initio potential energy surface for linear H₃. The Journal of Chemical Physics, 1973. 58(5): p. 1925-1937.
- [3] Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. Eur. J. Org. Chem. 2011, 6821-6841.
- [4] Dalal HARKATI.; Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique, thèse de doctorat, université de Mohamed Khider Biskra, 2013, pp1,28-29,35,37;40-41-42-43.
- [5] R. O. Bora, B. Dar, V. Pradhan and M. Farooqui, Mini. Rev. Med. Chem. 13, 7 (2013).
- [6] Whatmore, J. L.; Swann, E.; Barraja, P.; Newsome, J. J.; Bunderson, M.; Beall, H. D.; Tooke, J. E.; Moody, C. J. Angiogenesis 2002, 5, 45-51.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1021528628524>.
- [7] Y.Q. Zhu, C.H. Wu, H.B. Li, X.M. Zou, X.K. Si, F.Z. Hu, H.Z. Yang, J. Agric. Food Chem. 55 (2007) 1364e1369

الجزء النظري

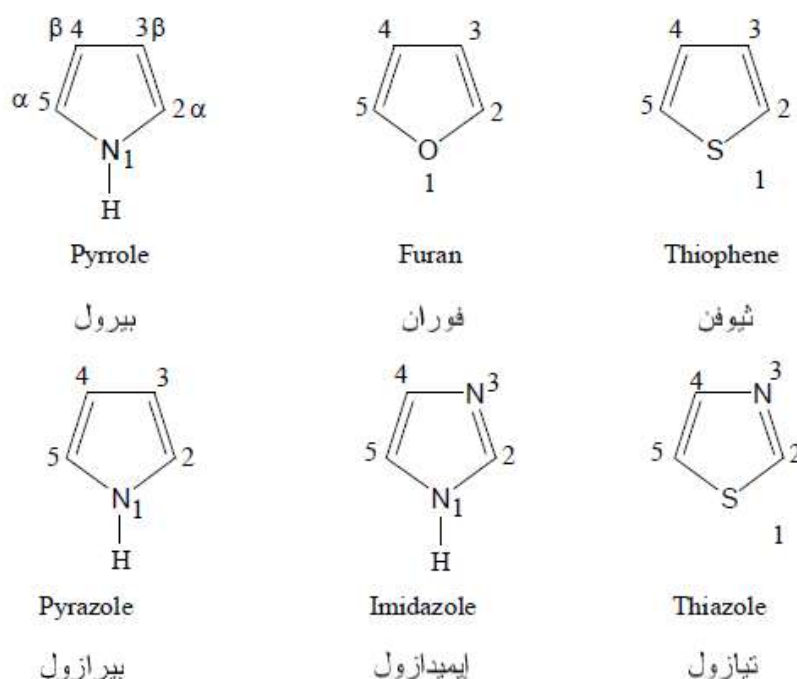
الفصل الأول :

عموميات حول -2-Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thio-4-ones و مشتقاته

1-I- مقدمة

تدعى المركبات الحلقية التي تحتوي في الحلقة بالإضافة إلى ذرات الكربون على ذرات عناصر أخرى كالأكسجين والكبريت والنيتروجين أو غيرها بالمركبات الحلقية غير المتجانسة. تتدخل المركبات الحلقية غير المتجانسة في تركيب المنتجات الطبيعية مثل (الكلوروفيل، هيموغلوبين الدم، الأحماض النيوكليوفيلية، الفيتامينات) والعديد من المركبات ذات الأهمية البيولوجية.

يمكن لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي في حلقتها الأكسجين أو الأزوت مثل بلامئات الأحماض الحلقية و الأسترات الحلقية و الأميدات الحلقية أن تدخل بسهولة في التفاعلات التي يرافقها فتح للحلقة مثل تفاعلات الحلمة، لذلك لا تعتبر مركبات حلقية غير متجانسة حقيقية، والتي تتصف بثباتية عالية للحلقة [1].



الشكل (1-I): بنية بعض المركبات الحلقية غير متجانسة.

2-I- تعريف مركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

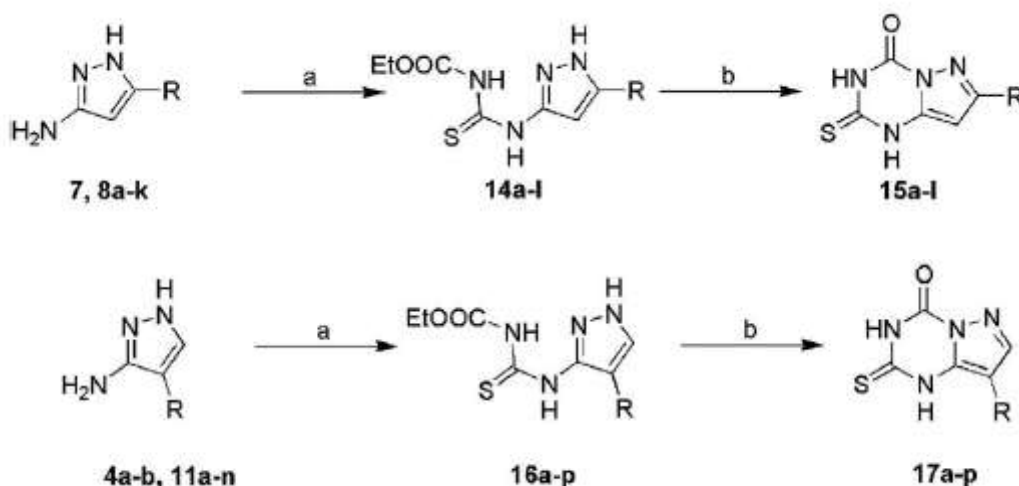
هو نظام حلقي غير متجانس. يتم التعرف عليه كنظير للبيورين حيث يتم نقل ذرة N من الموضع 9 إلى الموضع 5 من نظام الحلقة ثنائية الحلقات [2]. إنه بديل للبيورين في مجال كيمياء النيوكليوزيد والعديد بيولوجياً تم تطوير العوامل النشطة التي تحتوي على هذا الجزيء [3]. يمكن العثور عليها في عقاقير مختلفة [4-6] وقد استخدمت في تطوير مثبطات الإنزيم كعوامل علاجية [7-9]. مع الهيكلي المناسبة التعديلات ، يمكن استخدام هذه السقالة لتلبية الأدوية المتطلبات في مرحلة تصميم اكتشاف الدواء [10]. مع المنشأة مناهج التوليف الكيميائي ، يمكن مكتبات المركبات يتم إنتاجها وتقييمها للأنشطة البيولوجية المختلفة [11-13]. تم تطوير العديد من المناهج لإعدادها [14] مثل حل حلقة [1,3,5] تريازين على

سقالة البيرازول [2] ، و حل حلبة البيرازول على سقالة [1,3,5] تريازين [15] ، و تشكيل متزامن لكل من حلقة [1,3,5] تريازين وبيرازول [16] أو توليفات عبر تفاعلات تحويل الحلقة [17].

3-I طريقة تحضير Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

على مدار الخمسين عامًا الماضية ، تم الإبلاغ عن عدة طرق لبناء نظام حلقة التريازولين [1,5] [1,3,5]. يمكن تصنيف الطرق الشائعة لتركيب البيرازولو [1,5] [1,3,5] التريازينات وفقًا لكيفية تكوين نظام الحلقات المندمجة ثنائية الحلقات. تم الإبلاغ عن الأساليب التالية في الأدبيات ، وهي (أ) إبطال 1,3,5-triazinering على سقالة بيرازول ؛ (ب) إبطال حلقة البيرازول على سقالة تريازين 1,3,5-؛ (ج) التكوين المتزامن لكل من 1,3,5-تريازين وحلقة بيرازول ؛ و (د) تفاعلات تحويل الحلقة [18].

تم تصنيع المركبات المستهدفة 1,3-ثنائي هيدروبيرازولو [1,5] [1,3,5] تريازين-2-ثيوكسو-4-واحد 15 و 17 بشكل مشابه عن طريق تركيب من خطوتين كما هو موضح في المخطط 4 [19]. تم تفاعل الأمينات المقابلة 4 و 7 و 8 و 11 بشكل منفصل مع إيثوكسي كاربونيل أيزوثيوسيانات بدلاً من ذلك عند درجة حرارة الغرفة في DMF اللامائي لإعطاء N-ethoxycarbonyl-N0-(pyrazol-3-yl) thioureas 14 و 16 في عوائد جيدة (عائدات 82%-98% مقابل 14a-l ، عوائد 64%-95% 16a-p). بالمقارنة مع نفس التفاعل بين الأمينات و ethoxycarbonyl isocyanate ، وجد أن التفاعلات بين الأمينات و ethoxycarbonyl isothiocyanate استغرقت وقتًا أقصر حتى تكتمل وأعطت عوائد أعلى. قد يكون هذا بسبب وجود مركز محب للكهرباء أعلى في المادة المتفاعلة ethoxycarbonyl isothiocyanate تم إجراء تفاعل حل الحلقة داخل الجزيئية للمركبين 14 و 16 تحت تحفيز إيثوكسيد الصوديوم لإنتاج المركبات المستهدفة النهائية من 15 و 17 (إنتاج 54%-89% لـ 15a-l ، عوائد 43%-94% لـ 17 a-p).



الشكل (2-I): توليف 1,3-ثنائي هيدروبيرازولو [1,5] [1,3,5] تريازين-2,4-ديون. الكواشف والشروط: (أ) إيثوكسي كاربونيل أيزوسيانات ، DMF ، RT.

I-4- الخصائص الفيزيائية: [20]

الصيغة الجزيئية : $C_5H_4N_4SO$

الوزن الجزيئي : 168.18 g/mol

الاسم النظامي (IUPA): 2-sulfanylidene-6H-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-one

I-5- الفعالية الكيميائية:

تشتمل تفاعلات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones على عدة نوعيات من التفاعلات الكيميائية التي يمكن أن تحدث مع هذه المركبات. هنا بعض التفاعلات الشائعة التي يمكن أن تحدث مع مركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones :

I-5-1- تفاعل مع الكحولات:

تفاعل Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones مع الكحولات يمكن أن يحدث عن طريق تفاعل استبدال الكبريت بالكحول. في هذا التفاعل، يتم استبدال ذرة الكبريت في موضع الثيوكسو (thioxo) بمجموعة الهيدروكسيل (-OH) من الكحول. التفاعل يتطلب وجود عوامل مساعدة مثل القواعد القوية (مثل الأمينات) أو الأحماض (مثل حمض الهيدروكلوريك) لتنشيط المركب وزيادة سرعة التفاعل.

يمكن استخدام أنواع الكحولات في هذه التفاعلات، بما في ذلك الكحولات الأولية والثانوية والكحولات ذات السلسلة الكربونية المختلفة. تعتمد سرعة وكفاءة التفاعل على توافق الكحول المستخدم مع الشروط التفاعلية وطبيعة المجموعة الموجودة في موضع الثيوكسو في Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones. ينتج عن هذا التفاعل تشكيل مشتقات جديدة تحتوي على رابطة كربون-أكسجين (C-O) بدلاً من رابطة كربون-كبريت في موضع الثيوكسو. يمكن أن يؤدي تفاعل Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones مع الكحولات إلى تحضير مشتقات ذات نشاطات وخواص مختلفة تتأثر بالتركيب البنوي للكحول المستخدم والمجموعة الموجودة في موضع الثيوكسو في المركب الأصلي [21].

I-5-2- تفاعلات الاستبدال:

يمكن أن يتفاعل Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones مع مجموعة متنوعة من المركبات الأخرى من خلال تفاعلات الاستبدال. هذا يشمل تفاعلات استبدال الهالوجين والأمين والكحول والمجموعات الأخرى على النيتروجين والكبريت. [21]

I-5-3- تفاعلات الألكيلة والألكيلة:

يمكن تحضير مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones عن طريق تفاعلها مع مجموعات الألكيل والألكيلة المناسبة، مثل هاليدات الألكيل أو الكحولات الألكيلية، لتحقيق إضافة مجموعة الألكيل أو الألكيل إلى الحلقة البيروازولية. [21]

I-4-5- تفاعلات الأكسدة والاختزال:

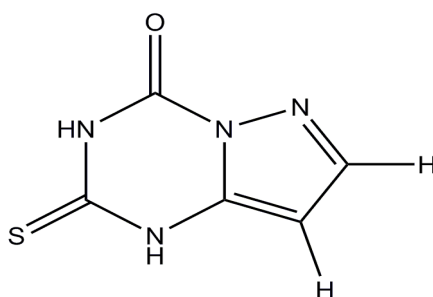
يمكن أن تتعرض Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones لتفاعلات الأكسدة والاختزال بوجود مؤكسدات أو مختزلات مناسبة. هذه التفاعلات يمكن أن تؤدي إلى تعديل هيكل المركب وتوليف مشتقات جديدة [21].

I-6- الفعالية البيولوجية لبعض مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

يؤدي تفعيل Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin إلى عدة مركبات ذات نطاق واسع مجموعة من التطبيقات. من بينها Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones ومشتقاته الاهتمام بالمساهمة الحالية يعرض مجموعة كبيرة ومتنوعة من الخصائص البيولوجية و التطبيقات الدوائية [17].

I-6-1- كعوامل مضادة للبكتيريا والفطريات

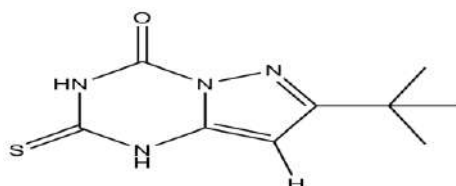
له مجموعة متنوعة من التأثيرات البيوكيميائية والفسولوجية. لقد ثبت أنه يمنع نمو بعض البكتيريا والفطريات ، وكذلك يعمل كعامل مضاد للالتهابات. كما ثبت أن له خصائص مضادة للسرطان ، وقد استخدم في علاج أنواع معينة من السرطان [20].



الشكل (3-I): يمثل جزيئة Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

I-6-2- كعوامل مضادة للالتهابات والأكسدة

تمت دراسة التأثيرات البيوكيميائية والفيزيولوجية لـ 8-IPT في مجموعة متنوعة من خطوط الخلايا والنماذج الحيوانية. بشكل عام ، وجد أن 8-IPT يمتلك أنشطة مضادة للتكاثر ومضادة للأورام ، بالإضافة إلى خصائص مضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة والوقاية من الأعصاب. بالإضافة إلى ذلك ، تم العثور على 8-IPT لتعديل نشاط بعض الإنزيمات المشاركة في تنظيم نمو الخلايا والتمايز ، وكذلك التعبير عن جينات معينة تشارك في تنظيم تقدم دورة الخلية [20].

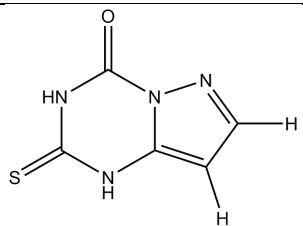
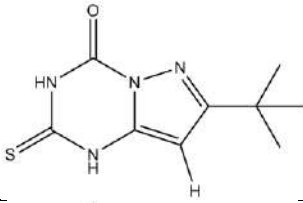
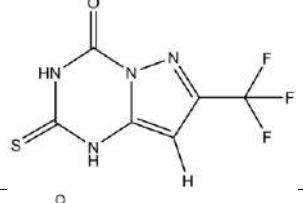
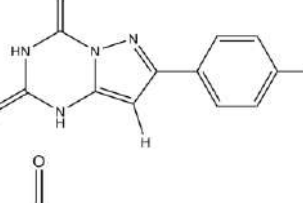
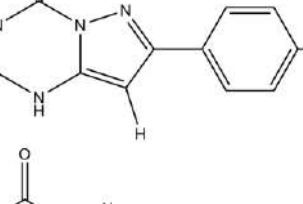
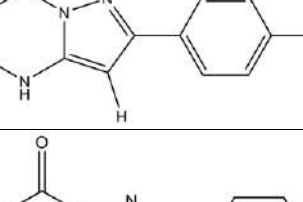
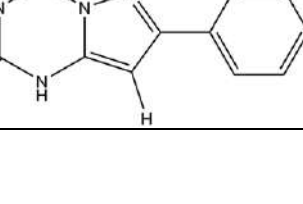


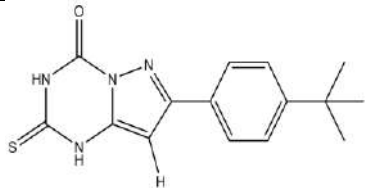
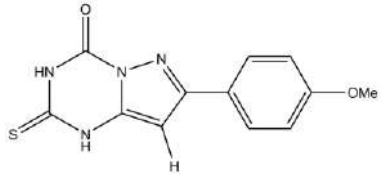
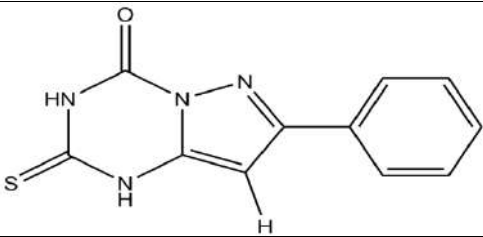
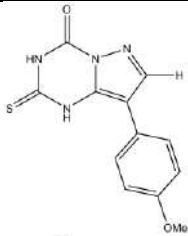
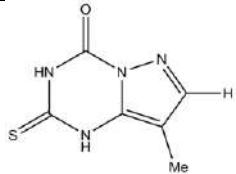
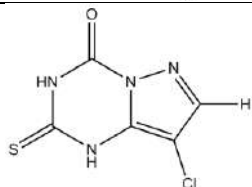
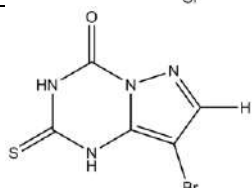
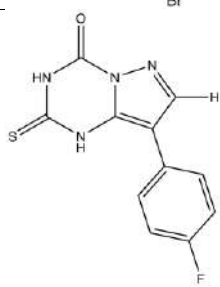
الشكل (4-I): يمثل جزيئة 7-(tert-butyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one

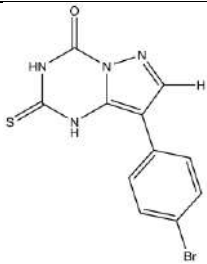
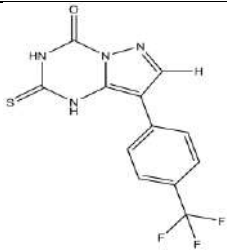
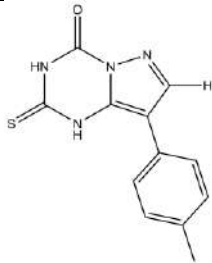
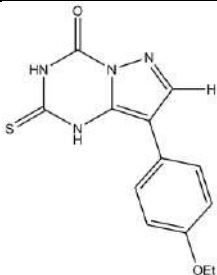
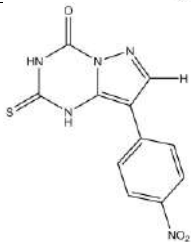
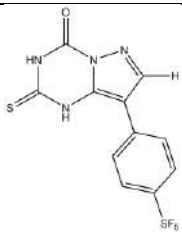
7-I- مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

اخترنا 21 مركب لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones التي تمت دراستها من قبل Bera وزملائه [22] ودراسة فعاليتها البيولوجية وقد قمنا بترتيبها في الجدول الموالي بالإضافة إلى تسميتها.

جدول (1-I) يمثل مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

N	الجزئيات	تسميتها
1		2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
2		7-(tert-butyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
3		2-thioxo-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
4		7-(4-fluorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
5		7-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
6		2-thioxo-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
7		2-thioxo-7-(p-tolyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one

8		7-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
9		7-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
10		7-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
11		8-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
12		8-methyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
13		8-chloro-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
14		8-bromo-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
15		8-(4-fluorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one

16		8-(4-bromophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
17		2-thioxo-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
18		2-thioxo-8-(p-tolyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
19		8-(4-ethoxyphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
20		8-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one
21		8-(4-(pentafluoro-l6-sulfaneyl)phenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one

المراجع:

- [1] حمد بن عبد الله، محمد بن إبراهيم، سالم بن سليم. المركبات الحلقية غير التجانسة و الحيوية. 80051. المملكة العربية السعودية، جامعة الملك سعود. 1996.
- [2] R.K. Robins, G.R. Revankar, D.E. O'Brien, R.H. Springer, T. Novinson, A. Albert, K. Senga, J.P. Miller, D.G. Streeter, J. Heterocycl. 22 (1985) 601e634.
- [3] S.Y.K. Tam, J.S. Hwang, L.H.F.G. De, R.S. Klein, J.J. Fox, J. Heterocycl. Chem. 13 (1976) 1305.
- [4] J.N. Vishwakarma, M. Mofizuddin, H. Ila, H. Junjappa, J. Heterocycl. Chem. 25 (1988) 1387.
- [5] E. Fischer, J. Kreutzmann, G. Rembarz, S. Rosenthal, Die Pharmazie 31 (1976) 546.
- [6] K. Bokri, M.L. Efrat, A. Ben Akacha, Heterocycl. Lett. 5 (2015) 679e685.
- [7] T. J. Guzi, K. Paruch, Schering Corporation, USA 2005 45.
- [8] S. Broxer, M. Fitzgerald, C. Sfougataki, J. Defreese, E. Barlow, G. Powers, M. Peddicord, B.N. Su, Y. Tai-Yuen, C. Pathirana, J. Herbine, Org. Process Res. Dev. 15 (2011) 343e352.
- [9] D. Zuev, R. Mattson, H. Huang, G. Mattson, L. Zueva, J. Nielsen, E. Kozlowski, X. Huang, D. Wua, G. Gao, N. Lodge, J. Bronson, J. Macor, Bioorg. Med. Chem. Lett 21 (2011) 2484e2488.
- [10] F.P. Lin Lim, A.V. Dolzhenko, Eur. J. Med. Chem. 85 (2014) 371e390.
- [11] T. Saito, T. Obitsu, C. Minamoto, T. Sugiura, N. Matsumura, S. Ueno, A. Kishi, S. Katsumata, H. Nakai, M. Toda, Bioorg. Med. Chem. 19 (2011) 5955e5966.
- [12] K. Senga, D.E. O'Brien, M.B. Scholten, T. Novinson, J.P. Miller, R.K. Robins, J. Med. Chem. 25 (1982) 243e249.
- [13] K.S. Gudmundsson, B.A. Johns, J. Weatherhead, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 19 (2009) 5689e5692.
- [14] A.V. Dolzhenko, A.V. Dolzhenko, W.K. Chui, Heterocycles 75 (2008) 1575e1622.
- [15] A. Gescher, M.F.G. Stevens, C.P. Turnbull, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1977) 103.
- [16] M.R.H. Elmoghayar, E.A. Ghali, M.M.M. Ramiz, M.H. Elnagdi, Liebigs Ann. Chem. 1985 (1014) (1985) 1962e1968, <https://doi.org/10.1002/jlac.198519851005>.
- [17] C.K. Chu, J. Suh, Nucleic Acid Chem. 4 (1991) 19.
- [18] A.V. Dolzhenko, A.V. Dolzhenko, W.-K. Chui, Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines(5-aza-9-deazapurines): synthesis and biological activity, Heterocycles 75 (2008)

1575e1622.

[19] L. Capuano, H.J. Schrepfer, Heterocyclizations. IX. Preparation of pyrazolo-, triazolo-, oxazolo-, and thiazolo-s-triazines with a bridgehead nitrogen and of an isopurine *N*-carboxylic ester, Chem. Ber. 104 (1971) 3039e3047.

[20] <https://www.benchchem.com/>

[21] <https://chat.openai.com/auth/login>

[22] H. Bera, P.k. Ojha, B.J. Tan, L. Sun, A.V. Dolzhenko, W.-K. Chui, G.N. Chee Chiu, Eur. J. Med. Chem. 78 (2014) 294e303.

الفصل الثاني :
النمذجة الجزيئية و
العلاقة الكمية : بنية – فعالية



II-1- النمذجة الجزيئية

II-1-1- مقدمة

النمذجة الجزيئية هي مجموعة من التقنيات الحسابية على أساس الأساليب والبيانات الكيميائية النظرية التجارب التي يمكن استخدامها لتحليل الجزيئات والأنظمة الجزيئية أو التنبؤ بالخصائص الجزيئية والكيميائية الكيميائية الحيوية [1]. يعمل كجسر بين النظرية والبيانات التجريبية من أجل:

- استخراج النتائج لنموذج معين.
- مقارنة التنبؤات النظرية بالنتائج التجريبية للنموذج.
- المساعدة في فهم وتفسير الملاحظات التجريبية.
- ربط التفاصيل المجهرية على المستوى الذري والجزيئي بالخصائص الفيزيائية والكيميائية لنماذجك.
- توفير المعلومات التي لا يمكن الحصول عليها من تجربة حقيقية.

في السنوات الأخيرة، نظرًا لتطور أجهزة الكمبيوتر، وخاصة ظهور الحوسبة المتوازية المكثفة، فقد أصبح النمذجة الجزيئية تحديًا حقيقيًا. في الواقع، تميل الأنظمة الجزيئية قيد الدراسة إلى أن تصبح بشكل متزايد التعقيد بالطبع، يرتبط هذا التعقيد بحجم الجزيء الذي تتم دراسته (تحتوي الجزيئات البيولوجية على مئات الآلاف من الذرات). والبنية الجوهريّة للذرات نفسها، تعتمد أيضًا على الدقة المطلوبة لحساب كميات فيزيائية محددة [2].

II-1-2- ميكانيك الكم

تهدف طرق النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم [3] إلى وصف الأنظمة من خلال وظائف موجية يمكن تحديدها نظريًا. عن طريق حل معادلة شرودنغر [4]. ترتبط هذه المعادلة بالحالة المستقرة والطاقة المرتبطة بالنظام الجزيئي بـ L . عوامل هاميلتونية ووظائفها الموجية.

II-1-2-1- معادلة شرودنغر (Schrödinger):

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

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

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

$\hbar$: ثابت بلانك المخفض.

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

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

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

$$V(r, t) \Psi(r, t)$$

حيث أن:

m : كتلة الجسيم V : تأثير حقل خارجي

$\hbar$: ثابت بلانك مقسوم على 2π t : الزمن

$$r = x_i + y_j + z_k \quad \text{حيث المتجه } r \quad \nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

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

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

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

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

في الحالة العامة للأنظمة ذات الأهمية الكيميائية، والتي غالباً ما تكون متعددة الذرات ومتعددة إلكترونية، لا يمكن حل هذه المعادلة تحليلياً. لذلك تم اقتراح تقديرات تقريبية.

II-3-2-1- تقريب بورن – أوبنهايمر (Born-Oppenheimer):

يثبت تقريب بورن - أوبنهايمر [9] أن الاختلاف الكبير في الكتلة وبالتالي السرعة الموجودة بين النوى والإلكترونات يعن أنه يمكن دراسة حركتهما بشكل منفصل. يمكننا بعد ذلك النظر في سلوك الإلكترونات في الجزيء بافتراض أن النوى تشغل مواقع ثابتة في الفضاء. هذا يؤدي إل "معادلة شرودنغر الإلكترونية".

$$\hat{H}^{elec} \Psi^{elec} = E^{eff} \Psi^{elec} \quad (04)$$

يمكن استخدام تقريب بورن - أوبنهايمر لإيجاد المؤثر هاميلتون الإلكترونات، والذي يهمل الطاقة الحركية للنواة، وذلك وفق المعادلة التالية :

$$\hat{H}^{(05)} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + \sum_I \sum_{J < I} \frac{Z_I Z_J e^2}{r_{IJ}} - \sum_I \sum_i \frac{Z_I e^2}{r_{iI}} + \sum_j \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}}$$

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

II-1-2-4- معادلات هارترى – فوك (Équations de Hartree-Fock):

تستخدم نظرية HF مبدأ التباين وتستند إل حقيقة أن الطاقة المحسوبة لحالة إلكترونية معينة لنظام بواسطة دالة موجية Ψ من النوع المتغير دائماً أكبر من الطاقة التي نحصل عليها لنفس الحالة باستخدام دالة الموجة الدقيقة. يمكن الحصول على معادلات هارترى - فوك (HF) من خلال إدخال هذا الشرط في العبارة الجبرية للطاقة. يأخذ محدد فوك f_i الشكل التالي [5]:

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

يأخذ محدد فوك f_i لنظام الطبقة المطبقة الشكل التالي :

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

تأخذ معادلات هارترى فوك بشكل القيمة ذاتية الأساسية :

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

II-1-3- طرق ميكانيكا الكم

II-1-3-1- نظرية الكثافة الوظيفية (DFT):

هذه طريقة ذات أهمية كبيرة في أواخر الثمانينيات وحتى الآن [10] ، حيث كانت نظرية دالة الكثافة كلها تتفاعل خصائص الحالة الأرضية في أنظمة الجسيمات مع بعضها البعض من حيث كثافة الإلكترون ، سواء تاريخياً يمكن إرجاع جذور نظرية دالة الكثافة (DFT) إلى نموذج طوره توماس وفيرمي في نفس العام (1927). تم تأسيس نظرية دالة الكثافة في الواقع مع ظهور نظرية هونبيرغ الأساسية ، والتي تعتبر أكثر دقة في عام (1964) [11]. الوظيفة تُعرّف الوظيفة بأنها دالة ينتج عن حلها وظيفة أخرى ، وظيفة ، لذلك تُعتبر الطاقة دالة لدالة الكثافة [12] تعتمد الطريقة على معادلة شرودنر [13] وهي نفس طريقة Ab-initio ونظيرتها في الطريقة شبه التجريبية ، إلا أنها يستخدم التوزيع المباشر للإلكترون (دالة كثافة الإلكترون) بدلاً من دالة الموجة [14] [15]. يمكن التعبير عن طاقة الإلكترون بواسطة معادلة Sham-Kohn:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (09)$$

E^T : طاقة الحركية الناجمة عن حركة الإلكترونات.

E^V : طاقة الكامنة يشمل تفاعلات نواة -إلكترون، نواة -نواة.

E^J : تنافر إلكترون - إلكترون.

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

E^V و E^T و E^I تمثل الطاقة الكلاسيكية لتوزيع الإلكترون باستثناء تنافر نواة نواة يمثل وظيفة كثافة الإلكترون [16] [17].

II-2-3-1- طريقة الحل الشامل (Ab-initio) :

كلمة Ab-Initio هي كلمة لاتينية تعني (من الصفر) [18] ، وتعتمد هذه الطرق بشكل أساسي على نظرية الميكانيكا الكم وحلها من البداية (اعتماداً على الثوابت الفيزيائية مثل الشحنة وكتلة الإلكترون وسرعة الضوء ..) [19] [20] ، يعتمد ذلك على حل معادلة شرودنجر التي تصف حركة الإلكترونات داخل الجزيء ، والتي عند حلها تعطي تمثيل الطاقة والدالة الموجية لتوزيع الإلكترونات داخل الجزيء في شكل معادلة رياضية [21] ، والتي تسمح لنا بتحديد العديد من خصائص الجزيء ، مثل حساب قطبية الجزيء (الموضع المحبة للنوية وضعف الماء موضع الإلكترون) ، طاقة التأين ، حساب بنية الفضاء الجزيئي ... [19] [20] .

تعتبر معادلة شرودنجر أحد أعمدة الكيمياء النظرية والحاسوبية ، ولكنها غير قابلة للحل إلا لنظام واحد. لذلك تحتاج الإلكترونات إلى إدخال العديد من التقريبات الرياضية التي يمكن من خلالها تجاهل التفاعل بين الإلكترونات لحل معادلة شرودنجر ، وتكتب على الشكل التالي : [22] [23]

$$\hat{H}(r) = E\Psi(r) \quad (10)$$

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

نظراً لعدم مراعاة التأثير المتبادل بين الإلكترونات تم تطوير عدد من النظريات والطرق التي تنطلق من طريقة هارترى و فوك تقوم بإضافة الترابط الإلكتروني ، لتحسين وتدقيق طرق الحساب والوصول إلى نتائج أكثر دقة في إيجاد قيمة الطاقة أو الشكل الفراغي للجزيء ، و من هذه الطرق نذكر: [22] [23]

- MCSCF: Multi-Configurational Self-Consistent Field.

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

- GVB: The generalized Valence Bond Method.

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

- CI: Configuration Interaction.

II-4-1- تطبيقات الكيمياء الحسابية:

II-1-4-1- البنية الجزيئية (Molecular Structure) :

II-2-4-1- الفعالية الكيميائية (Chemical Reactivity) :

II-3-4-1- المطيافيات :

II-4-4-1- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO :

LUMO: هو أدنى مدار جزيئي غير مشغول بالالكترونات.

21

II-2-1- المقدمة

لقد أتاح تطوير تقنيات النمذجة الجديدة تنفيذ العديد من أساليب QSAR (العلاقة الهيكلية الكمية والصلاحية)، والتي يعتمد معظمها على إيجاد العلاقة بين مجموعة من الأرقام الحقيقية تسمى الواصفات الجزيئية، والسمة أو النشاط الذي نريد توقعه، لأن هذه الأساليب تبرر البيانات التجريبية المتاحة وتضع تنبؤات نشاط المركبات أو المركبات الجديدة التي لا تتوفر بيانات تجريبية عنها. يبدو أن بعض دراسات QSAR ليست أكثر من دراسات جامعية مع تطبيقات عديدة بحث مثل [27]:

- تحسين النشاط الدوائي.

- التنبؤ بالسمية والآثار الجانبية للمركبات الجديدة.

- التنبؤ بمصير الجزيئات التي يتم إطلاقها في البيئة.

- التنبؤ بمجموعة متنوعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات.

يقدم هذا الفصل مراجعة الأدبيات لمختلف أساليب QSAR ومراحل تطورها المختلفة. التحقق من صحة هذه الأساليب وتطبيقه [28].

II-2-2- نبذة تاريخية :

ما يقرب من 40 عامًا منذ أن تم تطبيق نمذجة QSAR لأول مرة في ممارسة الكيماويات الزراعية تصميم الأدوية وعلم السموم والكيمياء الصناعية والبيئية. قد تُعزى قوتها المتزايدة في السنوات اللاحقة أيضًا إلى التطورات السريعة والشاملة في الأساليب والتقنيات الحسابية لتحديد العديد من المتغيرات وتحسينها المستخدمة في طرق النمذجة. نشأت نمذجة QSAR في مجال علم السموم ومحاولات لتحديد العلاقات كانت العلاقة بين التركيب الكيميائي وفعالية السمية الحادة جزءًا من مؤلفات علم السموم لأكثر من 100 عام [29].

في عام 1863 ، دافع كروتش عن أطروحة بعنوان "Action de l'alcohol amylique sur ORGANIS" في كلية الطب بجامعة ستراسبورغ ، أشار فيها إلى العلاقة بين سمية الكحول وسمية الكحول. الأليفاتية الأولية وقابليتها للذوبان في الماء. تُظهر هذه العلاقة البديهية المركزية للهيكل نمذجة السمية ، أي سمية الموضوع - تعتمد خصائص المواد بدورها على تركيبها الكيميائي. لذلك هناك علاقة بين الهياكل خصائص وسمية [29].

في نفس العام ، لاحظ كروس [30] أن درجة غليان وانصهار الألكانات تزداد مع زيادة عدد ذرات الكربون . والوزن الجزيئي. كما لاحظ أن قابلية ذوبان الكحول في الماء تتناقص مع زيادة عدد وكتلة ذرات الكربون البسط ، والذي يعتبر أول معادلة عامة في QSAR. بعد خمس سنوات ، في عام 1868 ، افترض كرام وبراون وفريزر [31] أن "النشاط البيولوجي للجزيء هو دالة لتركيبها الكيميائي." بعد عقود ، في عام 1893 ، أظهر ريتشي [32] أن السمية الخلوية لبعض المركبات تتناسب المادة العضوية عكسيا مع قابليتها للذوبان في الماء. في نهاية القرن التاسع عشر ، أشار ماير في عام 1899 إلى ذلك أظهر عام 1901 و [33-34] Overton علاقة خطية بين نشاط الدواء ومعامل فصل الزيت عن الماء. في عام 1962 ، أظهر هانسن [35] ارتباطاً بين سمية أحماض البنزويك المستبدلة وثابت

الإلكترون "σ". تدل على بديل وتعتبر سنة 1964 بداية طريقة QSAR الحديثة. حيث التقى هان وفيجيتا لأول مرة العلاقة بين الخصائص الفيزيائية والكيميائية (MR ، SAG ، logP) والنشاط البيولوجي.

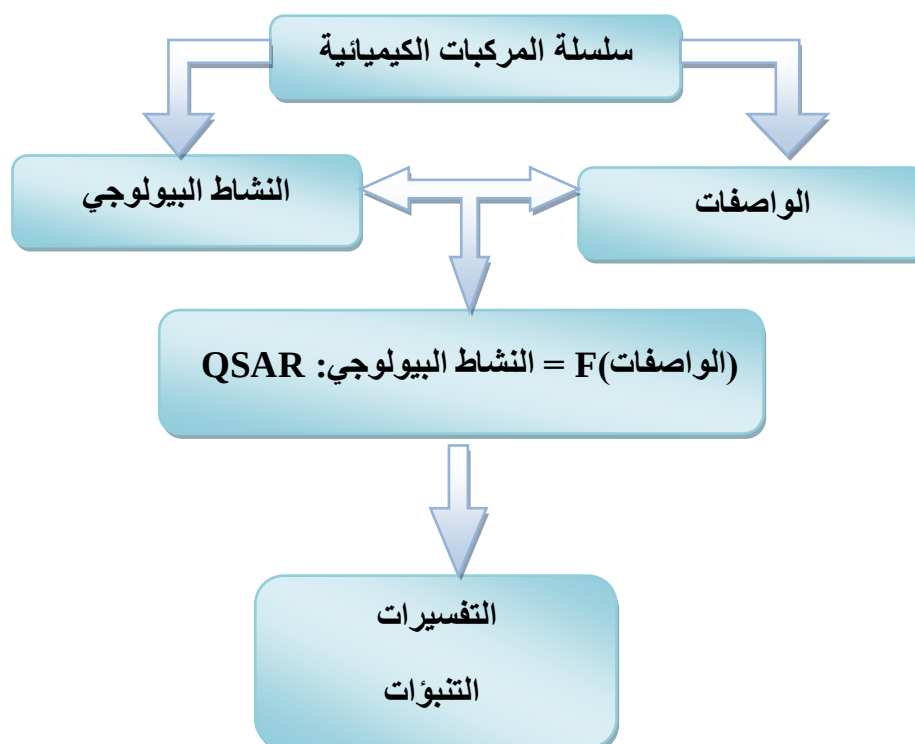
II-3-2- تعريف QSAR :

تعتمد طريقة QSAR على افتراض أن نشاط أو خصائص المركب مرتبطة بهيكله ، وبشكل أكثر تحديداً تؤكد هذه الطريقة أن نشاط المركبات وتكوينها مرتبطان بخوارزميات رياضية محددة [36] ، لذا فإن QSAR نموذج رياضي يربط النشاط البيولوجي بمجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية تسمى الوصفات لأنها كذلك لوصف التركيب الجزيئي للمركب قيد الدراسة [37] ، يمكن التعبير عن المصطلح العام QSAR كالتالي:

$$\text{النشاط البيولوجي} = f(\text{الوصفات})$$

II-4-2- مبدأ QSAR :

يتمثل مبدأ دراسة QSAR (الشكل II-1) في إيجاد علاقة رياضية تربط نشاطاً بيولوجياً كمياً بمجموعة من يتم قياس سلسلة من الوصفات الجزيئية لنفس المركب في ظل نفس الظروف التجريبية. الغرض من هذه البحث هو تحليل البيانات المنظمة للكشف عن محددات النشاط أو الخاصية قيد الدراسة. لكي يفعل لذلك ، يمكن استخدام أنواع مختلفة من الأساليب الإحصائية ، ومن ثم يمكن استخدام التعبيرات الرياضية الحصول عليها كطريقة تنبؤية للنشاط البحثي للجزيئات أو الجزيئات الجديدة التي لا توجد بيانات تجريبية عنها.



الشكل (II-1): نموذج دراسة العلاقة بين البنية و الفعالية

II-2-5- خصائص QSAR :

نمذجة QSAR لها العديد من الخصائص ، الأخيرة بما في ذلك الخصائص الفيزيائية و من بين هذه الخصائص الكيميائية نذكر ما يلي :

II-2-5-1- الحجم الجزيئي (V) :

هو الحجم الذي يشغله جسم ما عند درجة حرارة وضغط عاديين. حسابه مشابه جدًا لحساب السطح ، يتم تعريفه يتعلق الحجم بما يلي [39]: $V = w / d$ حيث w : الكتلة الجزيئية و d : الكثافة.

II-2-5-2- السطح الجزيئي (SAG) :

وهي عبارة عن غلاف يحيط بالذرات الطرفية ، وهو ما يفسر واجهة مستقبلات الترابط ، أي تقارب ربط HyperChemp [41-40]. LR يسمح بحساب سطح الشبكة (SAG)، مهما كان منطقة سطح يمكن الوصول إليها بالمذيب أو سطح فان دير فالس [41]

في هذه النظرية ، يتم تمثيل كل ذرة من جزيء بواسطة كرة. تحدد الأسطح الخارجية لجميع المجالات الذرية السطح فان دير فالس [42]

II-2-5-3- الانكسارية المولية (MR) :

مؤشر الانكسار هو حالة خاصة من حجم الجسيمات ، والتي يتم تقليلها إلى كمية المادة. وبالمثل ، فإن الانكسار هو نوعية انكسار الجسم المستخدمة في الراديو والبيولوجيا [43]. في الكيمياء ، يعتبر معامل الانكسار كذلك الحجم الجزيئي هو معيار مهم لقياس العائق الفراغي ، وهو أمر مهم للغاية عندما يحتوي البديل على إلكترونات أو زوج حر [38].

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

V : الحجم الجزيئي

n : معامل الانكسار

N_A : عدد أفوقادرو

Pol : الاستقطابية

II-2-5-4- معامل التجزئة (log P) :

إنها خاصية لها تأثير مهم على إذابة وامتصاص وتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز الأدوية. إنها عبارة استنادًا إلى البيانات التجريبية التي تصف المادة وتقريب الوسيط من الكائن الحي ونشاطه البيولوجي ، قد تكون المادة كذلك لا تمر الدهون المنخفضة جدًا بسهولة عبر الأغشية الدهنية والمواد المتراكمة للغاية في الأنسجة الدهنية لذلك قد لا يؤدي إلى استجابة بيولوجية. قدر Hunch و Léo et Hunch أن الجسم موجود إلى حد ما ستبقى الدهون الأعلى في الدهون

البطانية .أفضل طريقة لتقدير قابلية ذوبان المركبات في الوسط المائي والعضوي هي قياس القابلية للذوبان تم تقدير ذلك من خلال حساب توزيع الدواء بين الوسط المائي والعضوي المكون من مذيبات الإيثانول [44].

$$\log P = \frac{[C]_{\text{Octanol}}}{[C]_{\text{Eau}}}$$

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

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

II-2-5-5- الكتلة الجزيئية (W)

إنها النسبة بين الكتلة الجزيئية ووحدة الكتلة الذرية "uma" ، والتي تتوافق مع 1/12 من الكتلة الذرية للكربون 12 .إنها بلا وحدة. يتم الحصول عليها بضرب الكتلة الذرية لكل ذرة من الجزيء في أسها عدديًا في شكل خام أو تم قياسه تجريبيًا باستخدام مطياف الكتلة [38] .

II-2-5-6- الاستقطاب (Pol) :

الاستقطاب في الجزيء هو مدى سهولة تشوه سحابة من الإلكترونات بواسطة مجال كهربائي خارجي. ربما تزيد قطبية الجزيء من قابليته للذوبان في الماء. تلعب هذه الوظيفة دورًا مهمًا جدًا في يتم نمذجة العديد من الخصائص الجزيئية ، ويتم تحديد الاستقطاب الجزيئي بالعلاقة [38].

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

$P(e)$: معامل الاستقطاب

ϵ_0 : ثابت العزل الكهربائي

α : لحظة الثنائي الكهربائي المستحث

II-2-5-7- طاقة المدارات الحدودية :

تلعب المناطق المدارية الحدودية دورًا مهمًا في العديد من التفاعلات الكيميائية وآليات التفاعل. وهذه الطاقة المدارات هي معيار شائع جدًا في كيمياء الكم وأبحاث QSAR [45-46].

II-2-5-7-1- طاقة HOMO (EHOMO) : وهو أعلى مستوى طاقة في الجزيء يحتوي على إلكترونات و يقاس بوحدة إلكترون فولت الكهربائية.

II-2-5-7-2- طاقة LUMO (ELUMO) : وهو أقل مستوى طاقة في الجزيء لا يحتوي على إلكترونات و يقاس بوحدة إلكترون فولت الكهربائية.

II-2-5-8- عدد المستقبلات للرابطة الهيدروجينية (NHA):

يعرف (NHA) بأنه عدد مستقبلات رابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على أزواج غير مرتبطة (نيتروجين أو أكسجين أو فلور) وقادرة على الترابط بواسطة روابط الهيدروجين مع جزيئات أخرى [47].

II-5-2-9- عدد المانحات للرابطة الهيدروجينية (HBD):

يعرف (HBD) بأنه عدد المانحات لرابطة الهيدروجين في الجزيء. و هو عدد الذرات التي تحتوي على خلية كمومية فارغة وتحتوي على هيدروجين حمضي، أي ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة غير متجانسة (كما في الأمينات، والكحوليات، والثيول) [47]

II-5-2-10- طاقة التمييه (HE):

الترطيب هو تكوين محلول يتضمن تفاعل المذاب مع جزيئات المذيب ويمكن أن يستخدم سائل مختلفة كمذيب ، لكن الماء هو المذيب الأكثر استخدامًا. عندما يتم استخدام الماء كمذيب ، تسمى عملية الذوبان الترطيب [48].

في الوسط، لا تحاط الجزيئات القطبية بجزيئات الماء، مما يتسبب في تكوين روابط هيدروجينية بينها تتفاعل مواقع المتبرعين بالبروتون مع ذرات الأكسجين في الماء وتتفاعل مواقع متقبل البروتون مع ذرات الهيدروجين [49].

طاقة الماء هي عامل يحدد الاستقرار التوافقي للجزيئات المختلفة في محلول مائي [50]. ذلك يعتمد على حساب الطاقة يعتمد الماء في المنطقة المكشوفة على النوع الذري للمجموعة الجزيئية التي يمكن أن تعمل كماتح الرابطة الهيدروجين، على سبيل المثال: OH، NH، PH... أو مجموعات مستقبلية أخرى مع أزواج حرة، على سبيل المثال: O، N، S، P...

II-5-2-11- الطاقة الكلية (ET):

بالنسبة للجزيء المعزول في الحالة الأدنى (الأكثر استقرارًا)، يمكن استخدام الطاقة الإجمالية المحسوبة والملاحظة والمقاسة بوحدة V_e كواصف جزيئي كمي. تم حساب هذه الطاقة التقريبية من أجل التشكل الأمثل للهندسة الأكثر استقرارًا مع الحد الأدنى من بنية الطاقة [51].

II-5-2-12- عدد الروابط الدوارة :

عددها الكبير يعبر على مدى مرونة المركب ،و تعتبر واصف جيد لتعبير عن التوافر البيولوجي الفموي للأدوية . و يعرف على أنه عدد الروابط البسيطة و غير الحلقية و ليست الجانبية المرتبطة بالهيدروجين. ولا تعد الرابطة C-N دوارة لأنها تملك حاجز طاقة دوران عالي [52] .

II-5-2-13- مساحة سطح القطبية الجزيئية (TPSA):

تعتبر خاصية جيدة للتنبؤ بخصائص ADME مثل إمتصاص الأمعاء البشرية و نفاذية الغشاء دم- مخ و تعرف على أنها مجموع الذرات قطبية (أكسجين و أزوت مرتبط بالهيدروجين) [52].

II-2-6- عموميات حول القياسات الكيميائية :

القياسات الكيميائية هي أداة لاستخراج المعلومات ذات الصلة والمفيدة من البيانات الفيزيائية والكيميائية يقوم على بناء وتطوير نماذج سلوكية تعتمد على الأدوات الإحصائية. يمكن التعامل مع الأنظمة المعقدة وبالتالي عادة ما

تكون متعددة المتغيرات. اليوم يغطي جميع تطبيقات الكيمياء الفيزياء وعلوم الحياة والاقتصاد وعلم الاجتماع والأساليب الإحصائية وعلوم الكمبيوتر ، ونحن نفضل عادة مصطلح (كيميائي) أقل تقييداً لـ "التحليل متعدد المتغيرات" في الأجهزة هو نمذجة المتغيرات العددية مجموعة من المتغيرات ، دعنا نسميها متغيرات Y (على سبيل المثال تحتاج إلى إجراء تحليل كيميائي) كدالة لمتغيرات Y يطلق على البعض الآخر متغيرات X ويمكن قياسها بسهولة ، لذلك لا تحتاج إلى قياس المتغير أولاً [53].

المراجع:

- [1] H. D. Höltje, G. Folkeis, Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. VCH, New York, 1997 .
- [2] C. Audouze, Vers une parallelisation par bandes en chimie quantique, Laboratoire deMathematique, UMR CNRS 8628, Universite Paris-Sud, 2003.
- [3] A.R. Leach, Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow. 1996, 25-130.
- [4] E. Schrodinger, Ann. phys. Leipzig, 76, 361 (1926).
- [5] سمر باكوين وأحلام هوده (تدريبات في مجال النمذجة الجزيئية) مركز أبحاث الشرق الأوسط للجينات والتقنية البيولوجية ، رأس نحاش ، قضاء بترون، لبنان.
- [6] I. N. Levine, Quantum Chemistry, 5th Edition. USA, New Jersey, Prentice-Hall, Inc 2000.
- [7] Æ. Frisch, and M. J. Frisch, Gaussian 98 User's Reference, 2nd Edition. U. S. A.: Gaussian, Inc 1999.
- [8] E.schrodinger. the physical review. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. Vol.28, No.6 .
- [9] M. Born, J.R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84, 1927,457 .
- [10] E. Wimmer, "Electronic Structure Methods", Dordrecht, Kluwer, (1997).
- [11] J. A. S. D. Sholl, Density functional theory: a practical introduction John Wiley & Sons (2011).
- [12] Sholl, D., &Steckel, J. A. (2011). Density functional theory: a practical introduction. John Wiley & Sons
- [13] J. K. L. J. W. Andzelm, Density functional methods in chemistry: Springer Science & Business Media, (2012).
- [14] Bauschlicher Jr, C. W., & Partridge, H. A modification of the Gaussian-2 approach using density functional theory. The Journal of chemical physics, 103(5), (1995), 1788-1791.
- [15] Labanowski, J. K., &Andzelm, J. W. (Eds.). Density functional methods in chemistry. Springer Science & Business Media. (2012).
- [16] R.G. Parr, and W. Yang, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, in International Series of Monographs on Chemistry, Breslow, R., Goodenough, J.B., Halpern, J., and Rolinson, J., Eds., Oxford University Press, USA, New York (1989).
- [17] D. Joubert, Ed. Density Functionals: Theory and Applications, Springer-Verlag, Germany, Heidelberg, DE (1998).

- [18] P. E. G. Lewars, Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics, Ontario: Springer.(2011).
- [19] Hehre, W. J. (1976). Ab initio molecular orbital theory. Accounts of Chemical Research, 9(11), 399-406.
- [20] Schaefer III, H. F. Quantum chemistry: the development of ab initio methods in molecular electronic structure theory. Courier Corporation. (2012).
- [21] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. (2016).
- [22] Jensen, F. Introduction to computational chemistry. John Wiley & Sons. (2017).
- [23] W. Koch and M. Holthausen. A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed, Weinheim: Wiley VCH Verlag GmbH. (2001).
- [24] 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.
- [25] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [26] Kollman, P. A. Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. Accounts of Chemical Research, 29(10), 1996, 461-469.
- [27] Jerzy leszczynski, Challenges and advances in computational chemistry and physics, department of chemistry, jackson state university, U.S.A, 2010.
- [28] S. Chtita, M. Ghamali, M. Larif, A. Adad, R. Hmamouchi, M. Bouachrine and Tahar Lakhlifi, Prediction of biological activity of imidazo[1,2-a] pyrazine derivatives by combining DFT and QSAR results, International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology, 2013, 2(12):7951 - 7962.
- [29] Paola Gramatica, A Short History of QSAR Evolution, DBSF, Insubria University, Varese, Italy, 2014.
- [30].A.F.A Cros, Action de l'alcool amylique sur l'organismell, thèse de doctorat, faculté de médecine, université Strasbourg, Strasbourg, 1863.
- [31] A.C. Crum-Brown and T.R. Fraser, On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action, Part I: On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia, Nicotia", "Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1868, 151–203; "On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part II: On the

Physiological Action of the Ammonium Bases derived from Atropia and Conia", Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh, 25, 1869, 693–739.

[32] M.C. Richet, "Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps", "Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales", Paris, 45, 1893, 775–6

[33] H. Meyer, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 42, 1899, 109–118.

[34] E. Overton, —Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie, Ed. G. Fischer, Jena, 1901.

[35] 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 lipoid theory of narcosis", Trends in Pharmacological Sciences, 10(7), 1989, 265–269.

[36] C. Hansch and E.J. Lien, —Structure-activity relationships in antifungal agents. A survey, Journal of Medicinal Chemistry, 14(8), 1971, 653–670.

[37] Kunal Roy. Advances in QSAR Modeling: Applications in Pharmaceutical, Chemical, Food, Agricultural and Environmental sciences. Pages: 57-58.

[38] N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4, pp, 2012, 134-139.

[39] Y. Cohen, Pharmacologie moléculaire, Masson, 1978.

[40] Abhilash Thakur. Mamta Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, 2013.

[41] E.N.C.H.CHEM, HyperChem Computational Chemistry, in Practical Guide Theory and Methods, I. Hypercube, Editor 1996: CANADA. P. 366 .

[42] Ovidiu Ivanciuc, 3D QSAR MODELS, Department of Organic-chemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest, Romania.

[43] site internet: formules-physique.com.

- [44] Abhilash Thakur. Mamta Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, (2013).
- [45] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, 2, 1975, 34–39.
- [46] R. Franke, Theoretical Drug Design Methods, Elsevier Amsterdam, 1984, 115–123.
- [47] S. Chtita, Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments, thèse doctorant, Université Moulay Ismail, Maroc, 2017.
- [48]. Site internet: aterloo.ca/science.
- [49]. S. Belaidi, A. Dibi, and M. Omari, A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics, Turkish Journal of Chemistry, vol. 26, pp. 2002, 491–500.
- [50] N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4, pp. 2012, 134-139.
- [51] P.W. Atkins and J. de Paula, —Atkins' Physical Chemistry, 7th ed, Oxford University Press, Oxford, 2002.
- [52] Iyyappan, C., C. Praveen, and K. Hemalatha. "Design, Preliminary QSAR Study and Drug-Likeness Score Of Isobenzofuran Analogues C. Iyyappan 1, C. Praveen 2, K. Hemalatha 1 and K. Girija."
- [53] O. Afoufou, étude quantitative des relations structure –activité dans les 4-aniloquinozalines, agents anticancéreux, mémoire master, université Biskra, 2013.

الجزء التطبيقي

الفصل الثالث: النتائج و المناقشة

III- الأجهزة والبرامج المستعملة:

III-1-1- الأجهزة:

تم استخدام جهاز كمبيوتر شخصي من نوع HP، ذو الخصائص التالية :

- 1- الذاكرة 4.00 Go بنظام تشغيل windows 7
- 2- المعالج AMD Turiron (tm) II Dual-Core Mobile M520 2.30 GHz
- 3- سعة القرص الصلب 305244 Mo

III-2-1- البرامج :

ChemDraw20.1.1 : يستخدم هذا البرنامج لرسم المركبات الكيميائية في صورها ثنائية وثلاثية الأبعاد و الصور الفراغية المختلفة، كما يشتمل على خصائص أخرى مثل قياس أطوال الروابط الكيميائية والزوايا بين الروابط و الكثافة الإلكترونية . وهو أداة لتمكين العلماء المحترفين وطلاب العلوم والمؤلفين العلميين من التوصل للهياكل الكيميائية [1] [2] .

HyperCham8.0.2 : برنامج متقدم في مجال النمذجة الجزيئية ذو قدرات حسابية عالية تتعلق بالأنظمة الجزيئية البسيطة والمعقدة، وهو قادر على رسم الجزيء ببعدين وثلاثة أبعاد وبإحداثيات خطية وصولاً إلى أفضل شكل مستقر للجزيء. [3] [4]

GaussView6.0.16 : وهو تابع لبرنامج Gaussian ، 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 الجزيئات وحساب مواصفاتها. بالإضافة إلى ذلك أن مهمة هذه البرامج إظهار النتائج و الرسوم البيانية و الفراغية و حتى الحركية و غيرها من النتائج . وقد تم العمل بالإصدار السادس ونظام التشغيل 64 bit [5] .

Gaussian 09W : هو برنامج كيميائي حسابي قوي يمكنه إجراء العديد من العمليات الحسابية على جزيء معين [6]، ويعتبر من البرامج الشهيرة المستخدمة في الكيمياء الحسابية ، يوجد أكثر من مئة برنامج يمكنه العمل على أي جهاز كمبيوتر في نظام التشغيل ويندوز و لينوكس و يوجد منه نسخ لمعمارية 32 bit [7] و معمارية 64 bit [6].

قاعدة البيانات SwissADME : يتيح هذا الموقع الوصول المجان إلى حساب الم واصفات الفيزيائية والكيميائية وكذلك التنبؤ بمعاملات ADME وخصائص الحرائك الدوائية والطبيعية الشبيهة بالأدوية، وملائمة الكيمياء الطبية لجزيء صغير واحد أو عدة جزيئات صغيرة لدعم اكتشاف الأدوية [8].

III-2- طريقة العمل:

1- نقوم برسم النواة الأساسية Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و مشتقاتها في مساحة عمل برنامج ChemDraw20 ، 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 .

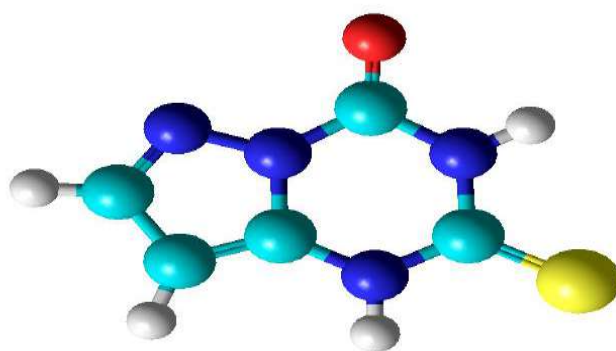
2- نقوم باستظهار بنية الجزيئات المحفوظة مسبقاً بصيغة (mol) بواسطة برنامج HyperChem من خلال شريط الأدوات نضغط على أيقونة File ثم Open لتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل.

- 3- نقوم بالضغط على Build ثم Add H& Model Build لإضافة الهيدروجين
- 4- نقوم بتحسين بنية الجزيئات بذات البرنامج بالضغط على Setup المتواجدة على شريط القوائم واختيار الأمر MM⁺ ثم File من نفس الشريط واختيار Start Log للحصول على النتائج بعد إنتهاء العملية.
- ثم نقوم بعملية التحسين و ذلك بإختيار أيقونة compute ثم الأمر Géometry Optimization ، ثم نقوم بتحسينها مرة أخرى بالضغط على STEUP واختيار AB Initon ثم Minimal STO-3G ثم نقوم بعملية التحسين و ذلك بإختيار أيقونة compute ثم الأمر Géometry Optimization ، عند الإنتهاء نضغط على Stop Log وإجراء حساب خصائص QSAR نختار أيقونة compute ثم نختار الأمر propriétés QSAR .
- 5- إعادة تحسينها مرة أخرى باختيار أيقونة Setup ثم Semi-empirical Method ثم PM3 ثم نقوم بعملية التحسين و ذلك باختيار أيقونة compute ثم الأمر Géometry Optimization ، عند الانتهاء نضغط على Stop Log وإجراء حساب خصائص QSAR نختار أيقونة compute ثم نختار الأمر propriétés QSAR .
- 6- نقوم بفتح ملف (mol) الخاص بمركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones بواسطة برنامج GaussView 06 لتظهر لنا بنية المركب على مساحة العمل ثم نقوم بإتباع خطوات محددة وهي كالتالي : نختار Calculate ثم Gaussian Calculation Setup فنظهر أيقونة ؛ نضغط على Job Tybe (الأمر: Opt+Freq) ثم Method من هنا نقوم بتغيير طرق النمذجة المراد استخدامها في دراستنا (DFT) ثم نضغط على Submit فيبدأ برنامج Gaussian09 تلقائيا بالحساب .

و للحصول على المزيد من الخصائص الفيزيوكيميائية نقوم باستخراجها من القواعد البيانية SwissADME .

3-III- طاقة المركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones :

قمنا بتحسين طاقة الجزيئة الاساسية لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones باستخدام طريقة AB Initon في برنامج HyperChem وطريقة DFT باستخدام بالقاعدة B3LYP/3-21+G* في برنامج Gaussian التي تعتبر من أحسن طرق النمذجة الجزيئية.



الشكل (1-III): صورة الجزيئة الأساسية باستخدام HyperChem

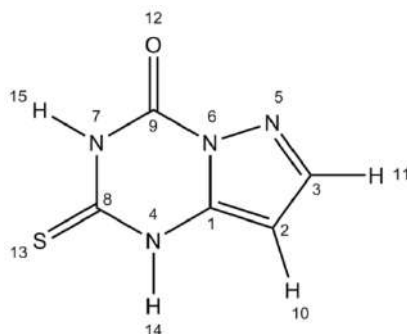
III-4- الدراسة البنوية و الشحنة للنواة:

نقوم بحساب أطوال الروابط للنواة الأساسية Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و حساب قيم الزوايا الثلاثية و كذلك قيم الشحنات لذرات المركب باستخدام برنامجي Gaussian 09 و HYPER CHEM بالطرق الكمية AB Initio , PM3 , DFT ، فنتحصل على النتائج الموضحة في الجداول (III-1 , III-2 , III-3) ، النمذجة تمت بواسطة الطرق الآتية :

• Ab-initio/ STO-3G

• PM3

• DFT/B3LYP/3-21+G*



الشكل (III-2) : تمثيل الجزيئة الأساسية Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones
«ChemDraw».

الجدول (III-1) يمثل نتائج حساب أطوال الروابط لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

الرابطة a-b (A°)	Ab initio STO-3G	PM3	DFT 3-21+ G*
C ₁ - N ₄	1.37535	1.41086	1.38479
N ₄ - C ₈	1.34948	1.3997	1.38685
C ₈ - N ₇	1.35449	1.41835	1.39930
N ₇ - C ₉	1.40082	1.4358	1.41103
C ₉ - N ₆	1.38043	1.43862	1.40359
N ₆ - N ₅	1.40367	1.38002	1.42690
N ₅ - C ₃	1.30253	1.34386	1.34234
C ₃ - C ₂	1.43137	1.43465	1.42857
C ₂ - C ₁	1.35306	1.38622	1.37832
C ₁ - N ₆	1.36812	1.42007	1.39183
C ₈ -S ₁₃	1.71521	1.63803	1.65461
C ₉ -O ₁₂	1.19505	1.21242	1.23023
C ₂ -H ₁₀	1.06267	1.08771	1.07713
C ₃ -H ₁₁	1.06435	1.0907	1.07818
N ₄ -H ₁₄	1.00009	0.9951	1.01650
N ₇ -H ₁₅	1.00206	1.00123	1.01899

الجدول (2-III) يمثل قيم الزوايا الثلاثية لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

DFT/B3LYP 3-21+ G*	PM3	Ab initio STO-3G	الزاوية a-b-c (°)
123.61363	121.61	122.799	C ₁ -N ₄ -C ₈
110.93957	114.622	110.795	N ₇ -C ₉ -N ₆
123.73968	129.269	123.71	C ₉ -N ₆ -N ₅
104.74323	105.848	104.197	C ₃ -C ₂ -C ₁
111.25605	109.514	110.894	C ₁ -N ₆ -N ₅
113.38900	116.565	115.433	N ₄ -C ₈ -N ₇
107.50095	106.925	107.947	N ₆ -C ₁ -C ₂
113.94872	110.587	113.375	C ₂ -C ₃ -N ₅
102.55105	107.127	103.587	C ₃ -N ₅ -N ₆
127.27117	127.682	126.649	C ₂ -C ₃ -H ₁₁
118.78011	121.732	119.976	N ₅ -C ₃ -H ₁₁
127.69159	128.162	128.038	C ₁ -C ₂ -H ₁₀
127.56519	125.99	127.764	C ₃ -C ₂ -H ₁₀
129.14270	125.551	128.163	C ₉ -N ₇ -C ₈
117.91082	120.433	117.414	N ₄ -C ₁ -N ₆
125.00427	121.218	125.396	C ₁ -N ₆ -C ₉
125.95506	124.77	126.316	N ₆ -C ₉ -O ₁₂
123.10536	120.608	122.889	N ₇ -C ₉ -O ₁₂
120.07298	119.053	120.128	C ₁ -N ₄ -H ₁₄
116.31339	119.336	117.019	C ₈ -N ₄ -H ₁₄
123.50101	122.18	122.147	N ₄ -C ₈ -S ₁₃
123.10999	121.254	122.42	N ₇ -C ₈ -S ₁₃
115.81370	116.081	116.628	C ₈ -N ₇ -H ₁₅
115.04360	118.368	115.209	C ₉ -N ₇ -H ₁₅

الجدول (3-III) يمثل قيم الشحنات لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

DFT/B3LYP 3-21+G*	PM3	Ab initio STO-3G	الذرة
-0.610	-0.240	0.940	C ₁
0.631	-0.206	-0.448	C ₂
0.895	-0.065	0.157	C ₃
-0.362	0.250	-1.020	N ₄
-0.218	-0.142	-0.278	N ₅

0.170	0.217	-0.904	N ₆
-0.306	0.056	-0.995	N ₇
0.187	0.144	0.402	C ₈
0.707	0.238	1.279	C ₉
0.252	0.149	0.268	H ₁₀
0.275	0.149	0.291	H ₁₁
-0.527	-0.287	-0.560	O ₁₂
-0.246	-0.235	-0.001	S ₁₃
0.469	0.117	0.428	H ₁₄
0.473	0.142	0.439	H ₁₅

تفسير النتائج :

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

نلاحظ من الجدول (1 - III) أن الرابطة C₈-S₁₃ تحمل أكبر قيمة (1.65461Å) و بالتالي هي أطول رابطة. وذلك نتيجة للتناظر الحاصل بين الأزواج الحرة للكبريت و المدارات p للرابطة الجزيئية المضاعفة بين الكبريت و الكربون.

أن أقصر رابطة هي N₄-H₁₄ بقيمة (1.01650Å) وذلك ناتج عن الفرق في الكهروسلبية العالية بين ذرتين الازوت والهيدروجين مما يؤدي إلى انزياح الزوج الإلكتروني للرابطة الجزيئية نحو الازوت وبالتالي قصر الرابطة في الجدول (1-III).

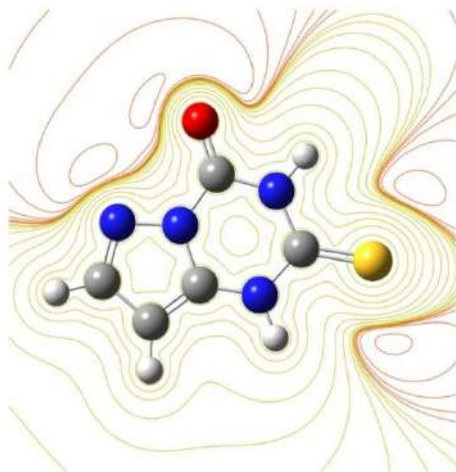
من خلال الجدول المتحصل عليه أن أطول زاوية وجدت C₉-N₇-C₈ بقيمة (129.14270) وأقصر زاوية C₃-N₅-N₆ هي بقيمة (102.55105).

أما من خلال القيم المتحصل عليها لشحنات الذرات من الجدول (3-III) فإن أقل قيمة لشحنة C₁ بقيمة (-0.610) فتكون هذه الذرة عرضة للهجوم الإلكتروني.

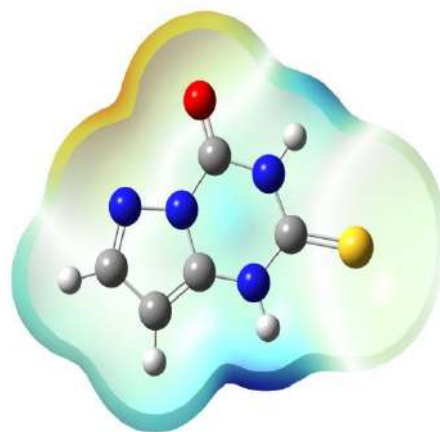
أما الذرة C₃ بقيمة (0.895) فتظهر فقر في الإلكترونات وبالتالي تكون عرضة للهجوم النيكليو فيلي.

III-5- سطح الكمون الإلكتروني الجزيئي (MESP):

تظهر الرسوم البيانية الكهروستاتيكية، والمعروفة أيضًا باسم مخططات الطاقة الكهروستاتيكية، أو الأسطح الكهروستاتيكية توزيع شحنة الجسيمات ثلاثية الأبعاد، مما يسمح لنا بتصور توزيع شحنة الجسيمات وخصائص شحنتها، فإنه يسمح لنا أيضًا بتصور حجم وشكل الجزيئات في الكيمياء العضوية، وهذه الرسوم البيانية مفيدة جدًا في التنبؤ بسلوك الجزيئات المعقدة بشكل خاص [9].



2D



3D

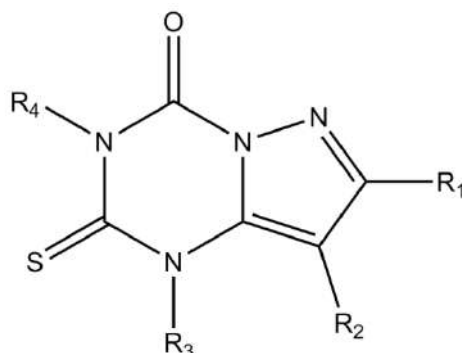
الشكل (3-III): يمثل سطح الكمون الإلكتروني الجزيئي MESP

○ في الخريطة الكهروستاتيكي ثلاثية الأبعاد أعلاه ، التي تعتبر أكثر وضوحًا من ثنائية الأبعاد ، نتميز بين ثلاث مناطق:

- 1- مناطق حمراء أو صفراء أو برتقالية ذات كمونات سلبية (كثافة إلكترون عالية)، لذا فإن هذه المواقع جاذبة للبروتونات وتستطيع أن تجري هجوما نيكليوفيليا وهي متمركزة حول ذرات الأكسجين O_{12} و الأزونين N_5 و N_6 .
- 2- المناطق ذات الكمون الموجب تكون ملونة بالأزرق الداكن أو الأزرق الباردة ،فهي مناطق فقيرة للإلكترونات لذا فإن هذه المواقع (كل ذرات الهيدروجين) وهي أكثر عرضة للهجوم النيكليوفيلي من جزيئات أخرى.
- 3- أما المناطق الملونة بالون الأخضر أو الأبيض فهي مناطق حيادية لا تحمل شحنات وذات كمون معدوم.

III-6- تأثير المستبدلات على البنية الإلكترونية للنواة الأساسية:

هنا سوف نلقي نظرة على تأثير البدائل على المعاملات الإلكترونية و الطاقة وتأثيرها على الاستقرار والتفاعلات الخصائص الكيميائية للجزيء قيد الدراسة، تكون الجزيئات ذات الفجوات المدارية الصغيرة أكثر قابلية للاستقطاب، وعادة ما يتم دمجها مع التفاعل الكيميائي العالي والاستقرار الحركي المنخفض، يُعرف باسم الجزيء الناعم (المرن). هذا هو مبدأ الطاقة HSAB (حمض لبنة صلبة وقاعدة) تمت دراسة على سلسلة من البدائل:



الشكل (4-III): البنية الأساسية العامة لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one
«ChemDraw».

1- تتضمن السلسلة جزيئات مكونة من مستبدلات مانحة للإلكترون (CH₂-CH₃)

المركب	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ΔH (au)	E _{HOMO}	E _{LUMO}	U	ΔE
1	H	H	H	H	0.07782494061	-0.25611	-0.07872	3.693	0.17739
2	CH ₂ -CH ₃	H	H	H	0.05511715748	-0.24940	-0.07299	4.126	0.17641
3	H	CH ₂ -CH ₃	H	H	0.05460080683	-0.24939	-0.07299	4.103	0.1764
4	H	H	CH ₂ -CH ₃	H	0.06914904503	-0.24928	-0.07298	4.418	0.17630
5	H	H	H	CH ₂ -CH ₃	0.07225700059	-0.24926	-0.07298	2.513	0.17628

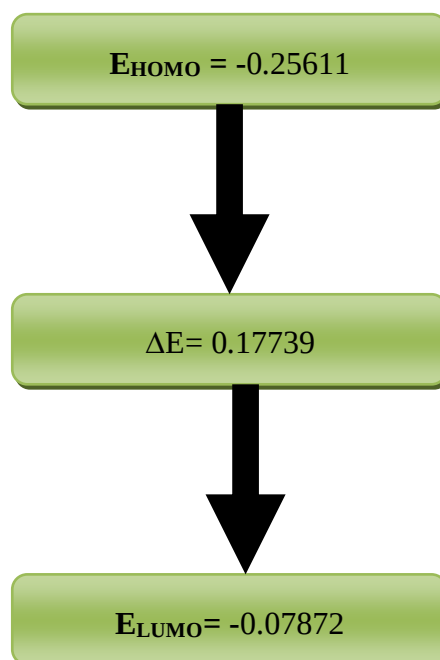
الجدول (4-III) نتائج حساب قيم طاقة المدارات الحدودية و الفرق بينهما للمستبدل CH₂-CH₃ بطريقة
DFT/B3LYP/3-21⁺G*

تحليل الجدول:

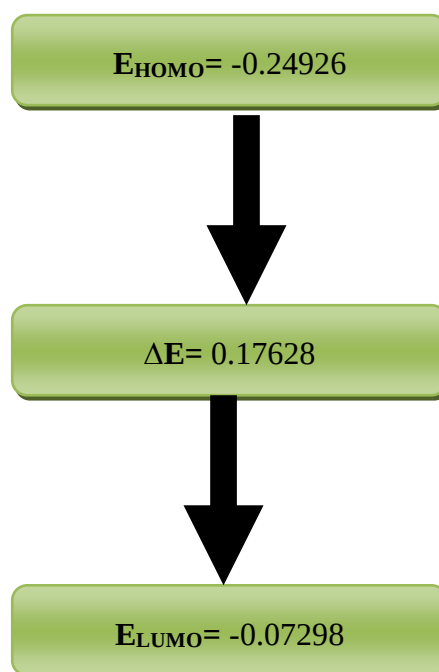
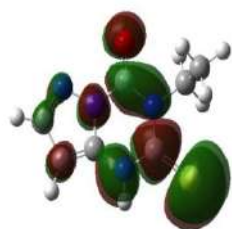
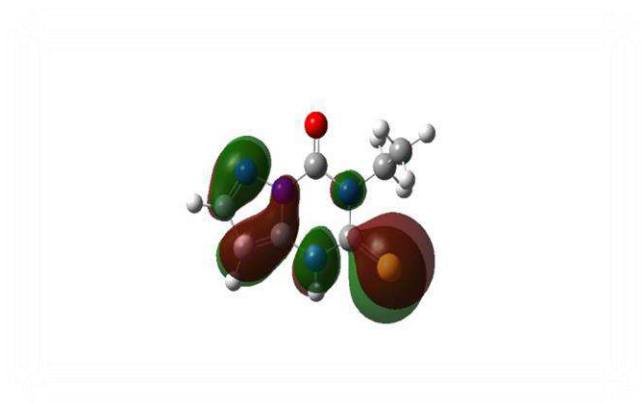
من خلال الجدول (4-III) و مقارنة النتائج للمركبات المدروسة فإن قيم طاقات المدارات لأعلى مدار جزيئي مشغول HOMO و لأدنى مدار جزيئي غير مشغول LUMO كانت في تزايد مقارنة بالنواة الأساسية، حيث نلاحظ أن أكبر قيمة لطاقة لأعلى مدار جزيئي مشغول هي (E_{HOMO} -0.24926 a.u) الخاصة بالمركب 5 فنعتبره نيكليوفيل قوي مقارنة بالمركبات الأخرى، وأن أكبر قيمة لطاقة لأدنى مدار جزيئي غير مشغول (E_{LUMO} -0.07298 a.u) الخاصة للمركب 4 و الذي يعتبر انه الكتروليفيل قوي مقارنة بالمركبات الأخرى.

- أما بالنسبة للفرق الطاقي ΔE للمدار الأعلى الجزيئي المشغول HOMO والمدار الأدنى الجزيئي غير مشغول LUMO كانت أعلى قيمة للمركب 2 ونستطيع أن نقول أن هذا المركب يتميز بفعالية المنخفضة وذلك نتيجة لضعف حركية الإلكترونات فيه .

- أما أقل قيمة للفرق الطاقي ΔE كانت للمركب 5 و نستطيع القول أن هذا المركب يقوم بنشاط كيميائيا عالي مقارنة بالمركبات الأخرى.



الشكل (5-III): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للجزيئة الأساسية.

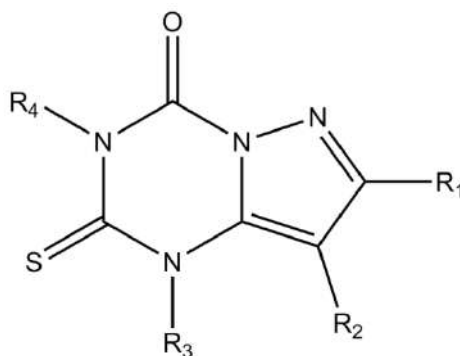


الشكل (6-III): المدارات الحدودية HOMO و LUMO للمركب 5.

IV- خصائص تشابه الأدوية Drug-Likeness والعلاقة بنية - فعالية لمشتقات -Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one المدروسة

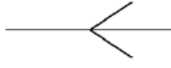
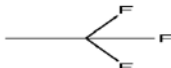
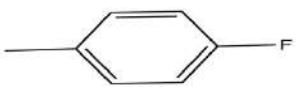
1-IV- المقارنة البنوية بين مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one المدروسة

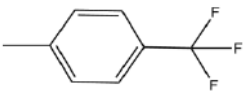
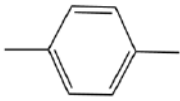
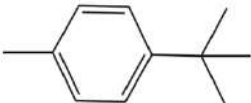
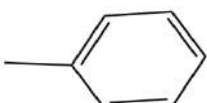
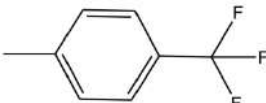
في هذه الدراسة اخترنا 21 مشتقا لمركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones لديهم أنشطة مضادة لسرطان المعدة (EAC (Ehrlich Ascites Carcinoma)، فتم حساب قيم معامل التثبيط النصفى من (IC_{50}) إلى PIC_{50} بأخذ اللوغاريتم السلبى $PIC_{50} = -\log IC_{50}$ ، من قبل الباحثين Bera وزملائه الشكل (1-VI) يعرض البنية الأساسية العامة لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و مشتقاته و الفروق البنوية بين مشتقاته المدروسة و كذا قيم PIC_{50} لها.

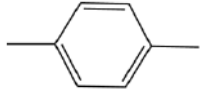
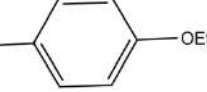
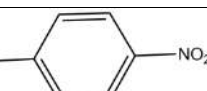
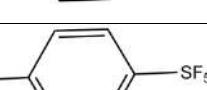


الشكل (1-IV) : البنية الأساسية العامة لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-one

الجدول (1-IV) البنية الكيميائية والفعالية البيولوجية التجريبية لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

المركب	البنية		PIC_{50}^{exp}
	R1	R2	EAC
1	H	H	4.16
2		H	4.53
3		H	4.48
4		H	4.37

5		H	4.47
6		H	5.00
7		H	4.71
8		H	5.18
9		H	4.54
10		H	4.33
11		H	5.21
12	H	Me	4.05
13	H	Cl	4.55
14	H	Br	4.35
15	H		4.97
16	H		6.20
17	H		6.61

18	H		5.76
19	H		4.80
20	H		6.23
21	H		7.39

2-IV- خصائص QSAR

يتم اختيار الأمر Propriétés QSAR من خلال برنامج HyperChem لحساب الخصائص الفيزيوكيميائية التالية:

الانكسار الجزيئي (MR)، الاستقطابية (Pol)، الكتلة الجزيئية (W)، السطح الجزيئي (SAG)، الحجم الجزيئي (V)، طاقة التمييه (HE)، معامل الانتشار (LogP).

ومن القاعد البيانية SwissADME تم الحصول على الخصائص التالية:

مساحة السطح القطبية (TPSA)، عدد الروابط الدوارة (Nrotb)، روابط الهيدروجين الممنوحة (HBD)، وروابط الهيدروجين المكتسبة (HBA).

الجدول (2-IV) : خصائص QSAR لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones المدروسة.

المركبات	SAG (A ²)	V (A ³)	HE (kcal/mol)	LogP	MR (A ³)	Pol (A ³)	W (uma)
1	308.649	455.805	-10.537	0.621	43.107	16.528	168.173
2	411.140	651.946	-7.472	3.435	61.286	23.868	224.280
3	360.081	540.863	-9.446	2.691	48.594	18.090	236.171
4	429.734	681.001	-10.533	2.128	72.023	26.097	262.261
5	451.064	716.133	-10.206	2.507	76.611	28.116	278.716
6	467.334	750.198	-9.939	3.298	77.109	27.750	312.269
7	453.678	723.058	-9.356	2.883	76.177	28.023	258.298
8	516.503	857.499	-8.139	4.043	89.802	33.528	300.378
9	467.419	747.731	-12.282	1.736	78.269	28.660	274.297
10	425.383	671.399	-10.837	2.729	71.895	26.188	244.271
11	499.044	805.941	-11.515	2.079	83.017	30.495	288.324
12	336.686	508.222	-9.264	0.898	47.464	18.363	182.200
13	335.033	498.964	-10.108	0.522	47.898	18.456	202.618
14	344.340	517.762	-10.067	0.796	50.716	19.154	247.069
15	418.152	667.321	-10.237	0.751	71.826	26.097	262.261
16	446.473	718.397	-10.172	1.404	79.232	28.814	323.167
17	458.186	736.197	-9.924	1.921	76.912	27.750	312.269
18	441.141	709.901	-9.342	1.506	75.980	28.023	258.298
19	490.181	791.219	-11.227	0.702	82.820	30.495	288.324
21	481.706	783.032	-10.579	1.880	78.532	27.281	370.315

3-IV- دراسة العلاقة بنية – فعالية FAR :

في الخطوة الأولى من دراستنا، تم دراسة سبعة خواص فيزيوكيميائية لسلسلة من واحد وعشرون مشتقا محسنا لـ Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones في الجدول فمن خلال الجدول نلاحظ أن الاستقطابية والانكسارية المولية تزدادان نسبيا مع الحجم و الكتلة الجزيئية لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones وهما تتوافق هذه النتائج مع صيغة Lorentz-Lorenz [4].

✓ من الجدول كذلك نلاحظ أن المركب 8 له أكبر مساحة و حجم ($857.499A^3$, $516.503A^2$) على التوالي وكذلك له أكبر قيمة استقطابية ($33.528 A^3$) و انكسارية مولية ($89.802 A^3$) وفي المقابل نجد أن المركب 1 الذي يعتبر من أصغر الجزيئات مساحة و حجما ($455.805 A^3$, $308.649A^2$) على التوالي كذلك نجد أن له قيمة إستقطابية ($16.528 A^3$) صغيرة و انكسارية مولية صغيرة ($43.107A^3$).

✓ من أجل التوافر البيولوجي الفموي الجيد، يجب أن يكون ($3 > \log P > 0$). عندما يكون معامل التجزئة لبعض المركبات منخفضا بما فيه الكفاية، فإنه يوفر قابلية جيدة للذوبان ولكن ضعف في الامتصاص والنفاذية في أغشية الخلايا، بسبب النفاذية المنخفضة للانتشار السلبي (ميل كبير للتخلص منها في الكلى) لكن يمكن أن يكون لهذه الجزيئات نفاذية إذا كان وزنها الجزيئي صغيراً [6] [5].

كما هو موضح في الجدول (2-VI)، المركب 13 يملك أقل معامل الانتشار ($\log P$ 0.522) أي أنه من أكثر المركبات المحبة للماء (hypiphile) بالمقارنة مع المركب 8 الذي يمتلك أعلى قيمة لمعامل الانتشار ($\log P$ 4.043) أي تزيد فيه ألفة الدهون (lepiphile) (امتصاص معدي جيد).

✓ طاقة التمييه ذات القيم الكبيرة تعود إلى المركب 2 بقيمة (-7.472 Kcal/mol) والقيم الصغيرة كانت للمركب 9 بقيمة (-12.282 Kcal/mol) تسبب المجموعات الكارهة للماء في هياكل المشتقات المدروسة إنخفاضاً في طاقة التمييه والعكس صحيح بالنسبة للمجموعات المحبة للماء.

4-IV- دراسة خاصية التشبه بالأدوية (DrugLikeness)

في هذه الدراسة تم استخراج بعض الخصائص من القاعدة البيانية التالية: SwissADME

1-4-IV- قاعدة Lipinski :

تم وضع قاعدة تحت اسم "قاعدة الخمسة" صرح بها Lipinski، هذه القاعدة هي الأكثر استخداماً لتحديد المركبات "الشبيهة بالأدوية"، وتحديد المادة ذات الامتصاص والنفاذية الجيدة، وذلك بتحقيق الشروط التالية:

- الكتلة الجزيئية أقل من أو تساوي 500 uma.
- لها 5 أو أقل مجموعات مانحة للهيدروجين (مجموعات OH, NH)
- لها 10 أو أقل مجموعات ساحبة للهيدروجين (مجموعات O, N)
- قيمة $\log P$ أقل من أو تساوي 5 [10].

الجدول (3-IV) معاملات Lipinski لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

عدد المخالفات	W	Log P	HBD	HBA	المركب
0	168.18	0.621	2	2	1
0	224.28	3.435	2	2	2
0	262.26	2.691	2	5	3
0	278.72	2.128	2	3	4
0	312.27	2.507	2	2	5
0	258.3	3.298	2	5	6
0	300.38	2.883	2	2	7
0	274.3	4.043	2	2	8
0	244.27	1.736	2	3	9

10	2	2	2.729	244.27	0
11	3	2	2.079	288.32	0
12	2	2	0.898	182.2	0
13	2	2	0.522	202.62	0
14	2	2	0.796	247.07	0
15	3	2	0.751	262.26	0
16	2	2	1.404	323.17	0
17	5	2	1.921	312.27	0
18	2	2	1.506	258.3	0
19	3	2	0.702	288.32	0
20	4	3	1.880	290.28	0
21	7	2	0.621	370.32	0

تحليل الجدول :

عدم وجود مخالفات في هذه المركبات يدل على أن كل الشروط الخاصة بالقاعدة محققة وبالتالي فإن هذه المركبات لها إمكانية كبيرة في الامتصاص و نفاذية جيدة، بالإضافة إلى احتمالية كبيرة لهذه المركبات لذوبان وعبور أغشية الخلايا بسهولة ويتحقق ذلك بالتوافق مع الشرطين 2 و 3 بالنسبة لجميع المركبات. لذلك عادة ما تكون أكثر الأدوية فاعلية نتيجة لمرونتها : فهي ليست محبة للدهون للغاية ولا محبة للماء [11].

وبالتالي فإن جميع المركبات تقي بشروط قاعدة (Lipinski قاعدة الخمسة)، مما يشير إلى أن هذه المركبات من الناحية النظرية لن تواجه مشاكل في التوافر البيولوجي عن طريق الفم .

2-4-IV - قاعدة Ghose :

تحدد هذه القاعدة شروط التشبه بالأدوية على النحو التالي :

$$-0,4 \leq \log P \leq 5,6$$

$$160 \leq W \leq 480$$

$$20 \leq \text{nombre d'atomes} \leq 70$$

$$40 \leq MR \leq 130 \quad [14]$$

الجدول (4-IV) معاملات Ghose لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

المركب	LogP	MR	W	عدد الذرات	عدد المخالفات
1	0.621	41	168.18	15	1
2	3.435	60.27	224.28	27	0

3	2.691	46	262.26	18	1
4	2.128	66.39	278.72	25	0
5	2.507	71.44	312.27	25	0
6	3.298	71.44	258.3	28	0
7	2.883	71.4	300.38	28	0
8	4.043	85.7	274.3	37	0
9	1.736	72.93	244.27	29	0
10	2.729	66.43	244.27	25	0
11	2.079	77.73	288.32	32	0
12	0.898	45.96	182.2	18	1
13	0.522	46.01	202.62	15	1
14	0.796	48.7	247.07	15	1
15	0.751	66.39	262.26	25	0
16	1.404	74.13	323.17	25	0
17	1.921	71.44	312.27	28	0
18	1.506	71.4	258.3	28	0
19	0.702	77.73	288.32	32	0
20	1.880	76.37	290.28	28	0
21	0.621	77.83	370.32	29	1

تحليل الجدول :

بالنسبة لعدد المخالفات نلاحظ أنها تتراوح بين 0 و 1 ، حيث يمكن تصنيف المركبات هذه على أنها أدوية (جزئي يشبه الدواء)، كما تحتوي هذه المركبات على مجموعة من المجموعات الوظيفية المختلفة مثل : حلقة البنزين ، ذرات غير متجانسة N ، S و O بالإضافة إلى مجموعة أو مجموعتين من الكربونيل.

IV-3-4 قاعدة Veber :

تشير قواعد Veber إلى أن المرونة الجزيئية (عدد الروابط الدوارة) ومساحة السطح القطبية الجزيئية (TPSA) هي شروط مهمة لتوافر الحيوي عن طريق الفم .

من أجل التوافر البيولوجي الفموي المثال ، هناك نوعان من الواصفات التي حددها Veber وآخرون [16].

■ عدد الروابط الدوارة $(N_{rotb}) < 10$.

■ مساحة السطح القطبية الجزيئية $(TPSA) < 140 \text{ \AA}^2$.

الجدول (5-IV) معاملات Veber لمشتقات Pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones

عدد المخالفات	Nrotb	TPSA	المركب
0	0	98.04	1
0	1	98.04	2
0	1	98.04	3
0	1	98.04	4
0	1	98.04	5
0	2	98.04	6
0	1	98.04	7
0	2	98.04	8
0	2	107.27	9
0	1	98.04	10
0	3	107.27	11
0	0	98.04	12
0	0	98.04	13
0	0	98.04	14
0	1	98.04	15
0	1	98.04	16
0	2	98.04	17
0	1	98.04	18
0	3	107.27	19
1	2	147.02	20
0	2	123.34	21

تحليل الجدول :

من نتائج الجدول نلاحظ أن جميع مركبات السلسلة لها عدد روابط دوارة أقل من 10 ، يشير العدد المنخفض للروابط الدوارة (انخفاض المرونة) في المركبات المدروسة إلى أن هذه المركبات عند الارتباط بالبروتين لن تغير شكلها إلا بشكل طفيف.

بالنسبة لنتائج TPSA ، لوحظ أن جميع المركبات في السلسلة المدروسة لها قيم أقل من $140 \text{ \AA}^2$ ماعدا المركب 20، وبالتالي فإن جميع المركبات حققت شروط قاعدة Veber مما يدل على التنبؤ الجيد بالتوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية.

المراجع:

- [1] ChemOffice, PerkinElmer Informatics, 2020
- [2] D. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems, (2004).
- [3] HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, mc, 1115 MV 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2007), <http://www.hyperchem.com/>.
- [4] محب(المشترك السطح على والكارهة للماء المحبة البرمترات دراسة ماجستير، رسالة رشيدة، أحمد زواري [4] 2005، ورقة جامعة ذرة، 16 ذات الحيوية الماكروليدية للماء) للمضادات كارهه / للماء " الإندولينون لمشتقات الكيميائية الفيزيائية للخصائص نظرية دراسة. " خشاشة خيرة، مأمون أمانة [5] 4. 2020، ص0 الوادي جامعة، العضوية الكيمياء في مذكر الماجستير
- [6] M. J. Frisch, et al, (2009). Gaussian 09, Revision B.01 Gaussian, Inc.
- [7] Anna Tomberg; Gaussian 09W Tutorial.
- [8] <http://www.swissadme.com>.
- [9] Lowdin, P.-O., Advances in quantum chemistry. Vol. 11. 1979: Academic Press.
- [10] J.Mehdi, and Anahita Kyani. "Use of computer-assisted methods for the modeling 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.
- [11] Y.Rouahana, S.belaidi, quantitative QSAR studies, Electronic structure, Drug likeness of 1, 2-Dithiole-3-one derivatives, 2015, vol.12, pp1-9.
- [12] 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.

خاتمة عامة

في هذا العمل تمت دراسة الخواص الفيزيوكيميائية لمركب Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones و لـ 21 من مشتقاته بتطبيق طرق الكيمياء الحاسوبية باستخدام طرق النمذجة الجزيئية المختلفة. حيث تطرقنا إلى دراسة تفصيلية للهيكل النواة الأساسية، بواسطة برنامجي HyperChem و Gaussian 09 تم من خلاله حساب أطوال الروابط و الزوايا الثلاثية بين الذرات بالإضافة إلى شحناتها، وذلك من خلال استخدام ميكانيكا الكم بالطرق الثلاثة التالية : PM₃, Ab Intion و DFT (B3LYP /3-21+G*) ، والغرض منها تحديد المعلومات البنوية والإلكترونية والحيوية المرتبطة بهذه المركبات.

من خلال النتائج، تم الحصول على الهيكل الأكثر استقراراً بالطرق الكمية المستخدمة ثم حساب سطح الكمون الإلكترونياتيكي له لتحديد مكان حدوث التفاعلات الكيميائية ، يظهر ذلك بوضوح في صورة الكمون الإلكترونياتيكي مثلاً: الأحمر يدل على كثافة إلكترونية عالية تظهر احتمالية عالية لحدوث هجوم نيكليوفيلي منها بينما تظهر المناطق ذات الكثافة الإلكترونية المنخفضة باللون الأزرق. بالإضافة إلى دراسة نتائج حساب الطاقة للمدارات الحدودية (HUMO/LUMO) والفرق الطاقوي بينهما للمجموعة من المركبات المشتقة من النواة الأساسية أضيفت لها مستبدلات مانحة، حيث لوحظ أن أقل فرق طاقي للمركب يدل على الفعالية الكيميائية الكبيرة لهذا المركب مقارنة بغيره.

واستعمل أيضاً برنامج HyperChem حيث يعد برنامجاً تكميلياً لحساب باقي الخصائص الفيزيوكيميائية (QSAR) على مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones كالمساحة السطحية، الحجم المولي، طاقة التمييه، الانكسارية المولية، الاستقطاب ومعامل الانتشار logP التي تقيس القدرة الدوائية والفعالية البيولوجية للمركبات .

وفي الاخير قمنا بتطبيق مجموعة من القواعد التي تدرس خصائص المشابه للأدوية drug- Likeness على مشتقات pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones المدروسة، يُظهر تطبيق قاعدة Lipinski على مشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones التي تمت دراستها أن المركبات المدروسة من الناحية النظرية لن تواجه مشكلة في التوافر الحيوي عن طريق الفم.

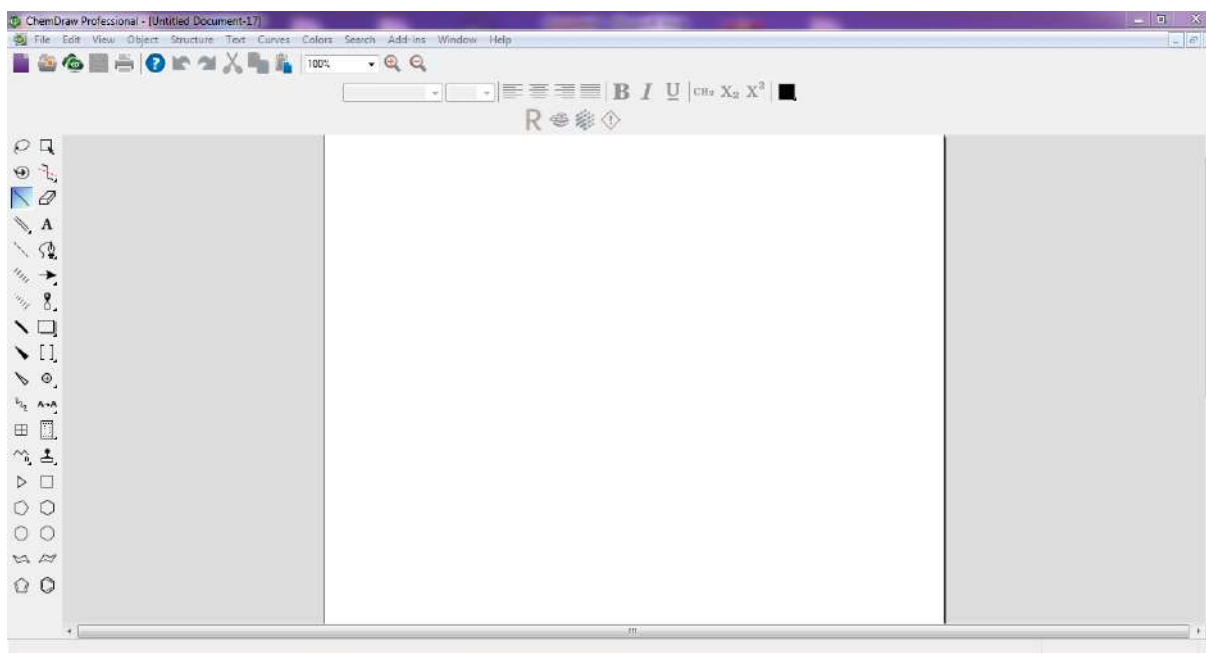
أما تطبيق معاملات قاعدة veber أظهرت أن مركبات السلسلة المدروسة كلها محققة لشروط veber مما يدل على التنبؤ الجيد بالتوافر الحيوي عن طريق الفم والانتقال عبر الأغشية.

نقوم بعد ذلك بدراسة قاعدة Ghose ، إن معظم المركبات التي تمت دراستها في هذه السلسلة لا تفي تماماً بشروط Ghose إنما في المجال المسموح فيه بالتجاوز و بالتالي يمكن تصنيف هذه المركبات على أنها أدوية (جزيء شبيه بالدواء).

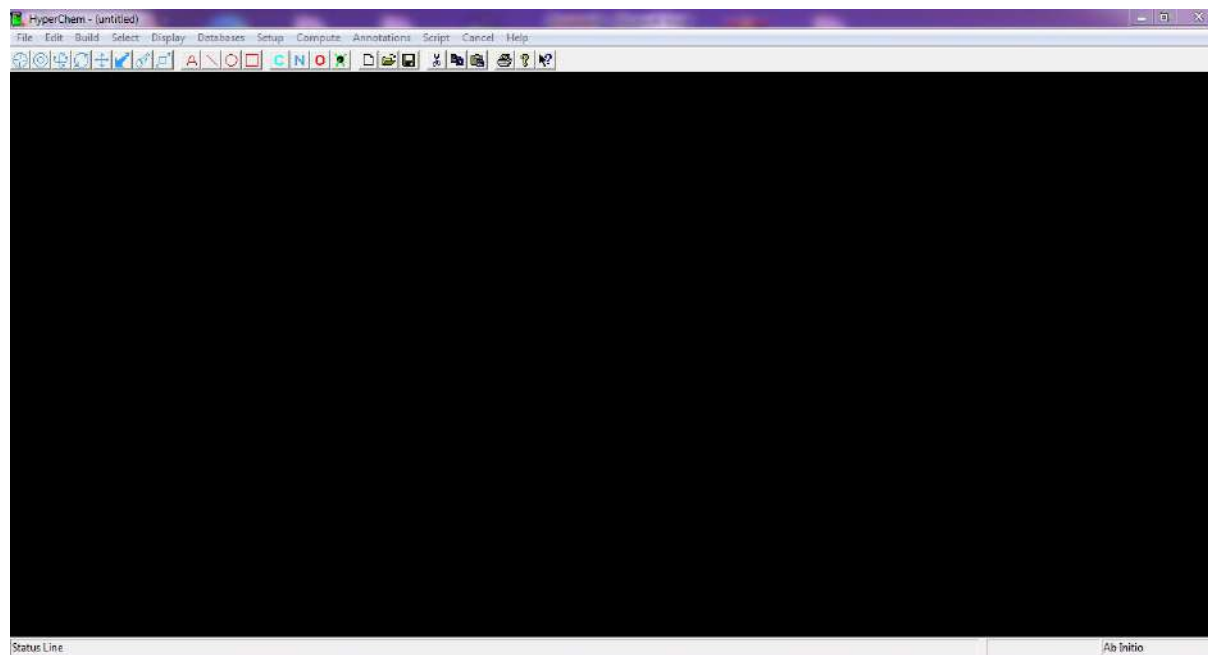
في النهاية ، لمسنا فائدة النمذجة الجزيئية في التحديد النوعي والكمي للمعاملات اللازمة للتنبؤ بأقصى نشاط مضاد لسرطان (المعدة)، وبالتالي التنبؤ بنشاط الجزيئات التي سيتم تصنيعها . فهي توفر الجهد والوقت وتحافظ علي البيئة وتعطي نتائج دقيقة وسريعة.

الملاحق

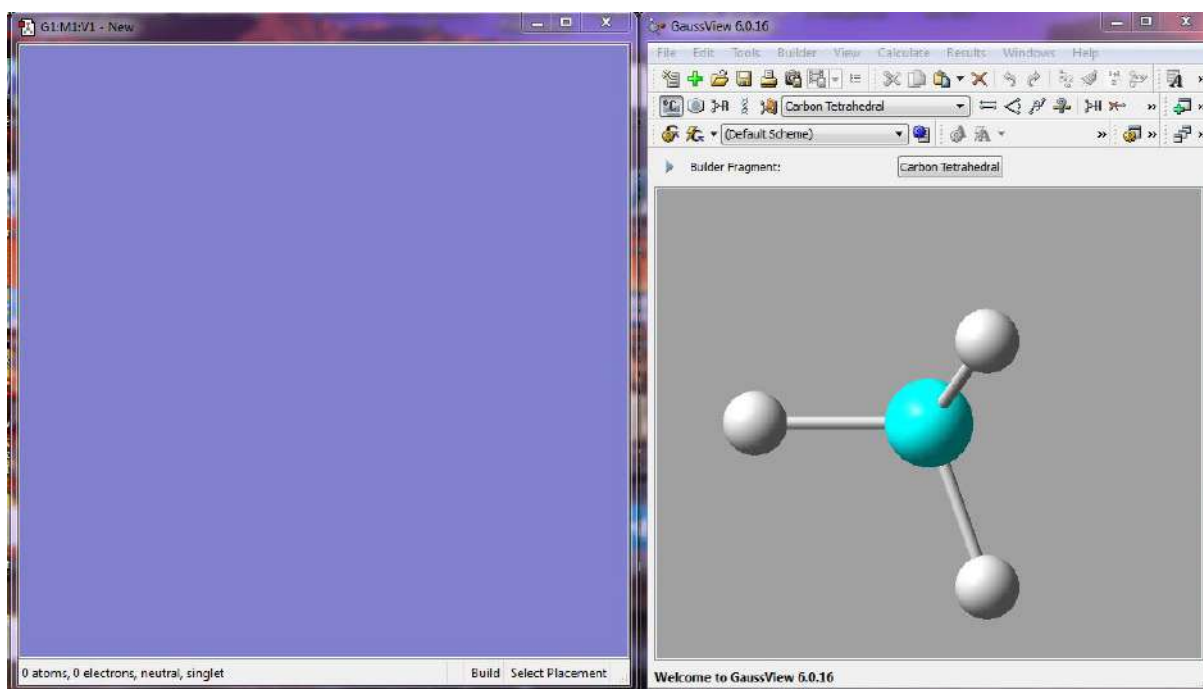
الملحق 01



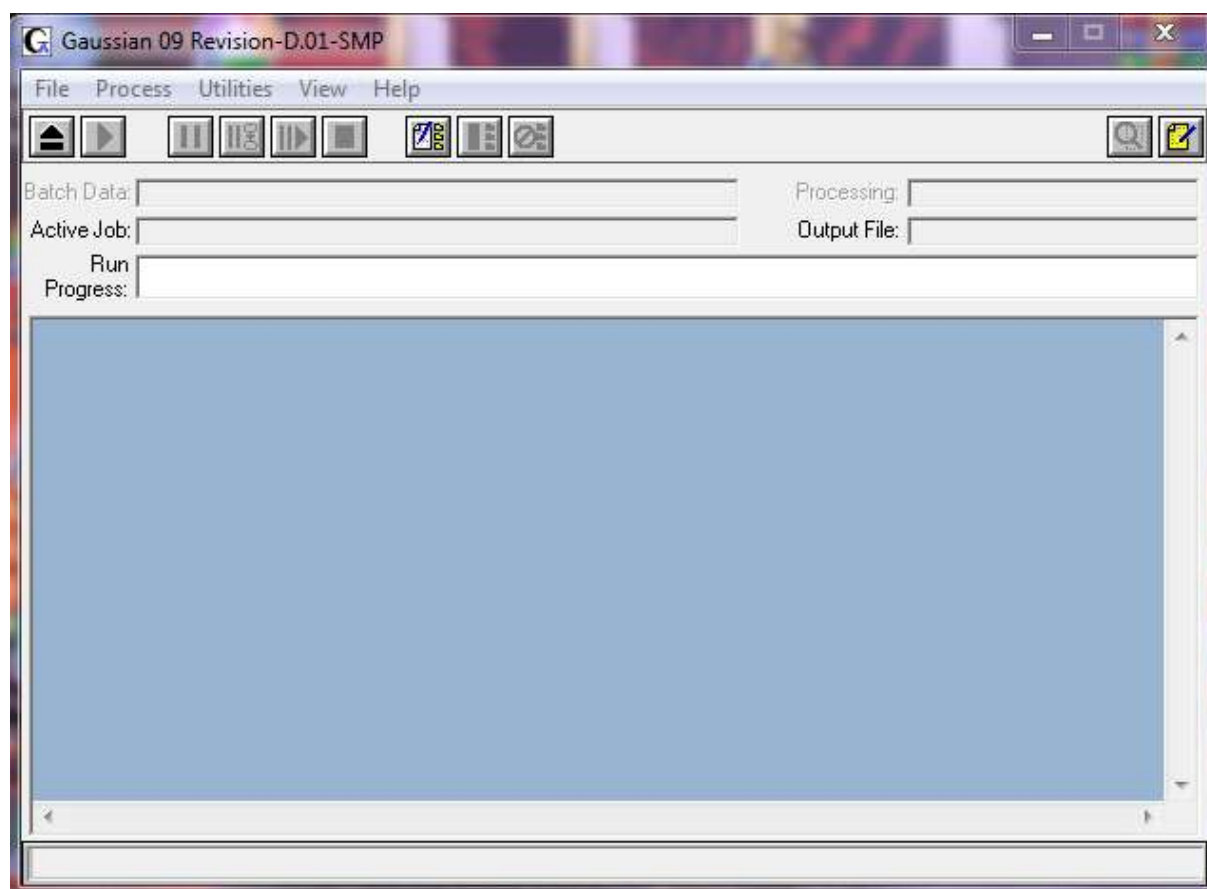
الصورة 01: واجهة برنامج ChemDraw20.



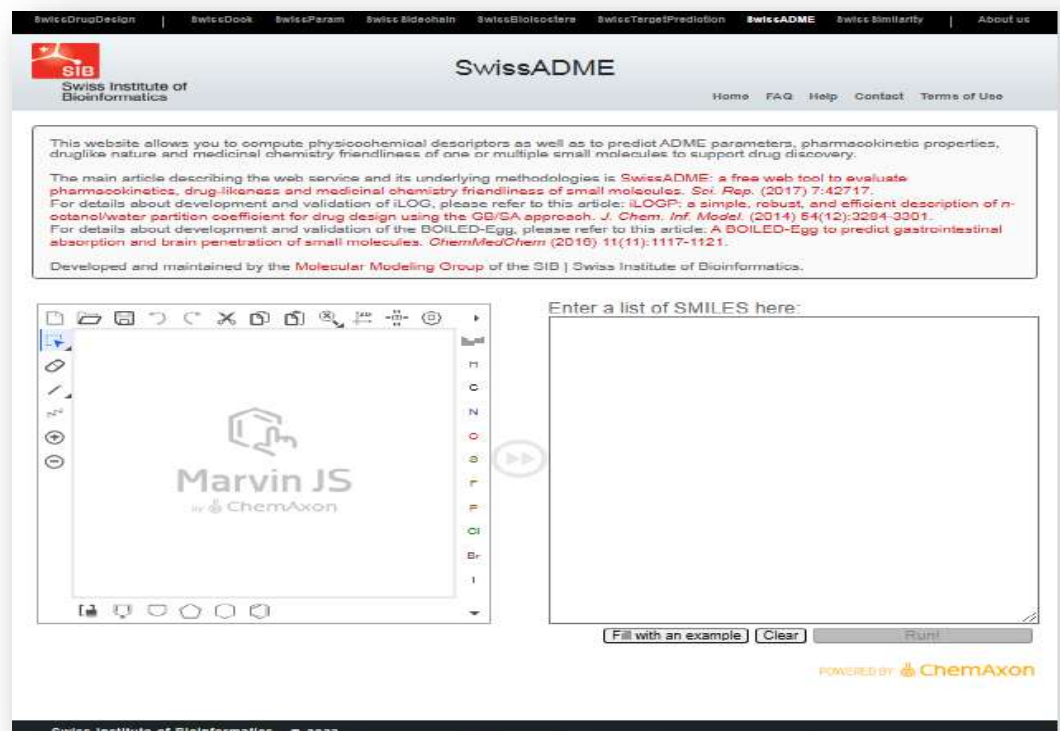
الصورة 02: واجهة برنامج HyperChem.



الصورة 02: واجهة برنامج Gauss View 6.0.16.

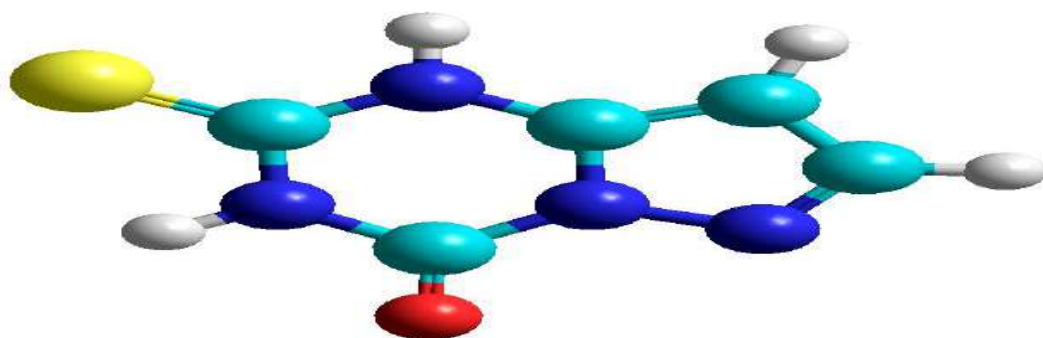


الصورة 03: واجهة برنامج Gaussian 09.

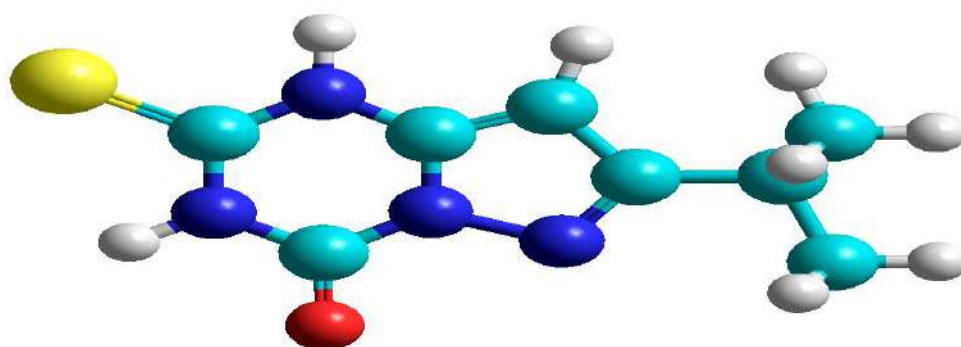


الصورة 04: واجهة قاعدة البيانات SwissADME.

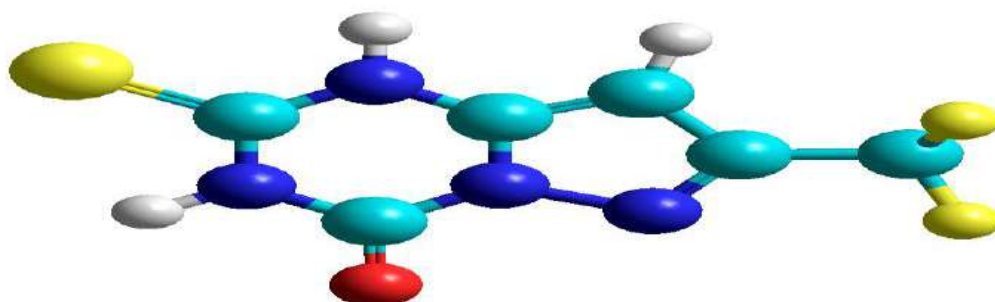
الملحق 02: البنية بـ 3D لمشتقات Pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-2-thioxo-4-ones .



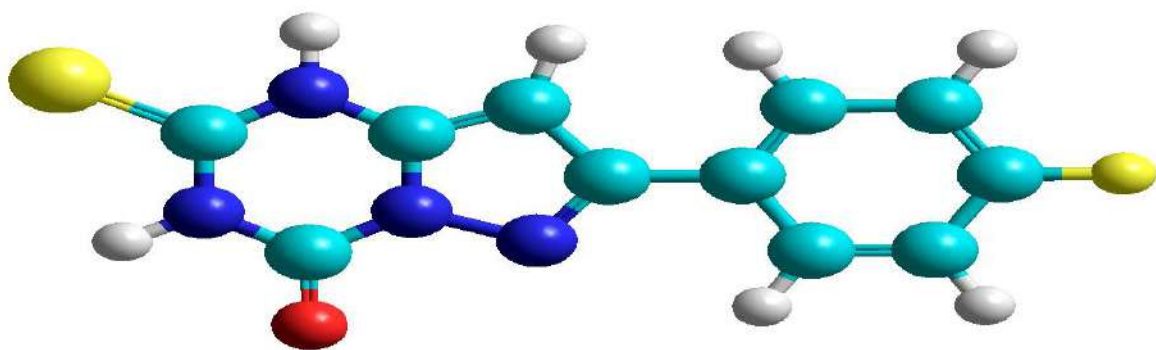
2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one



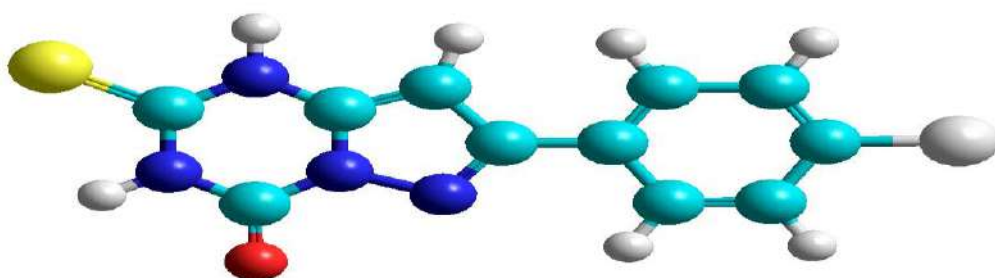
7-(tert-butyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one



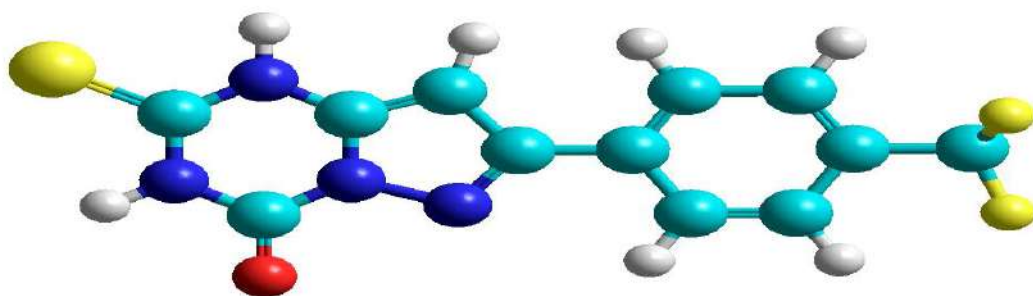
2-thioxo-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one



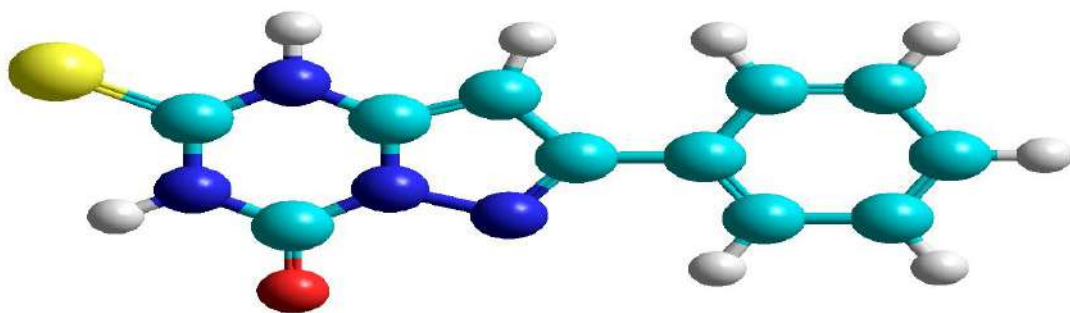
7-(4-fluorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one



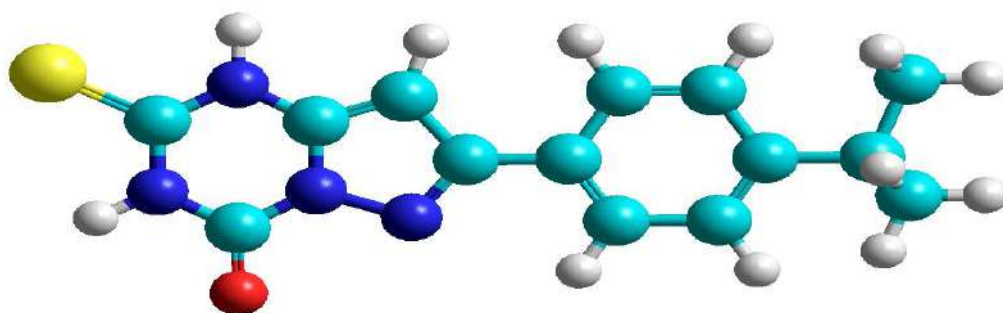
7-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one



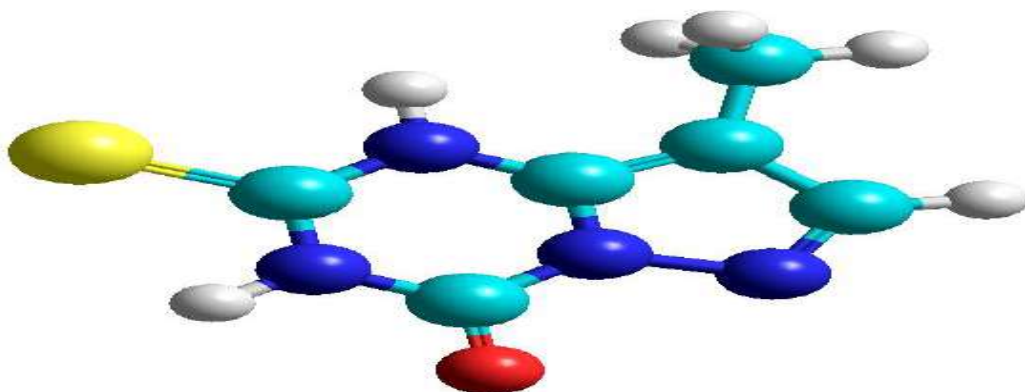
2-thioxo-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4(1H)-one



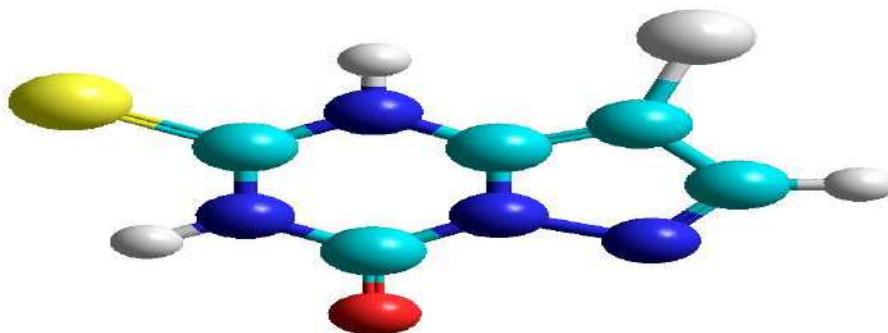
7-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



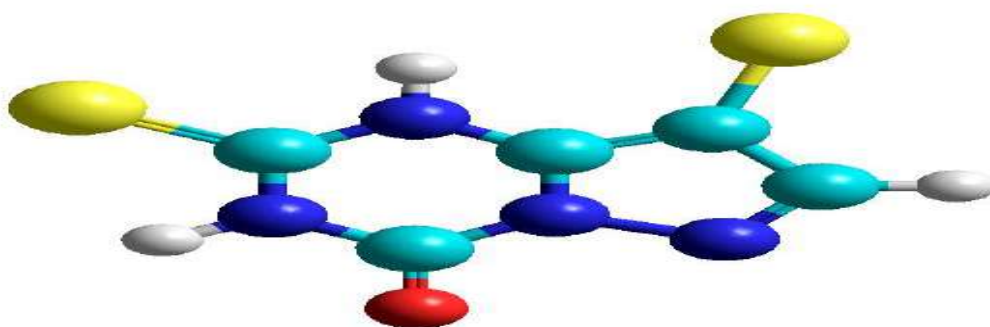
8-(4-methoxyphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



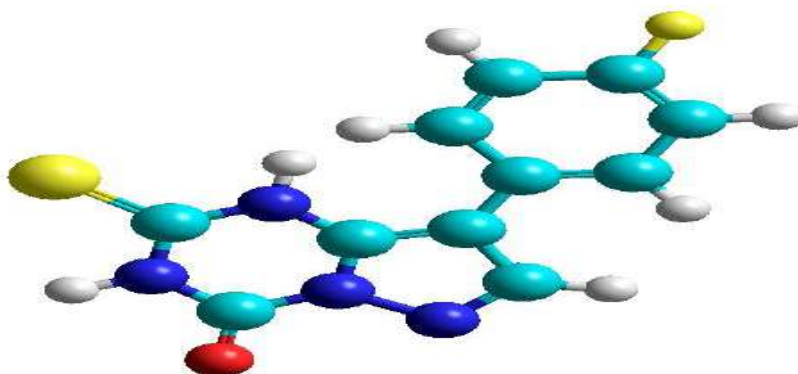
8-methyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



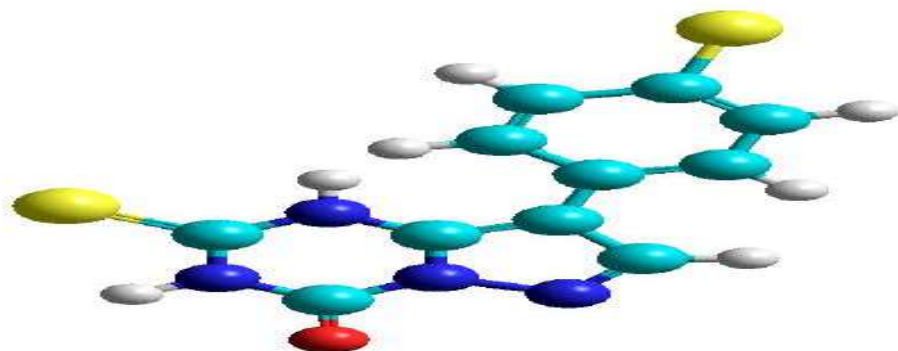
8-chloro-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



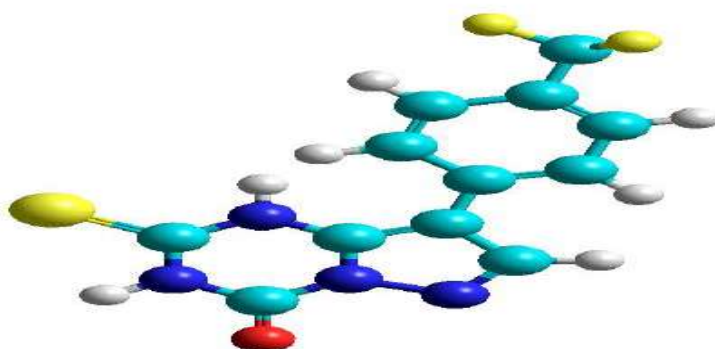
8-bromo-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



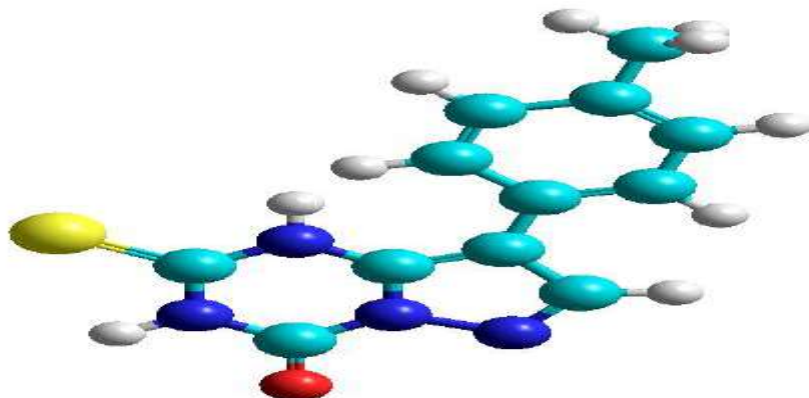
8-(4-fluorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



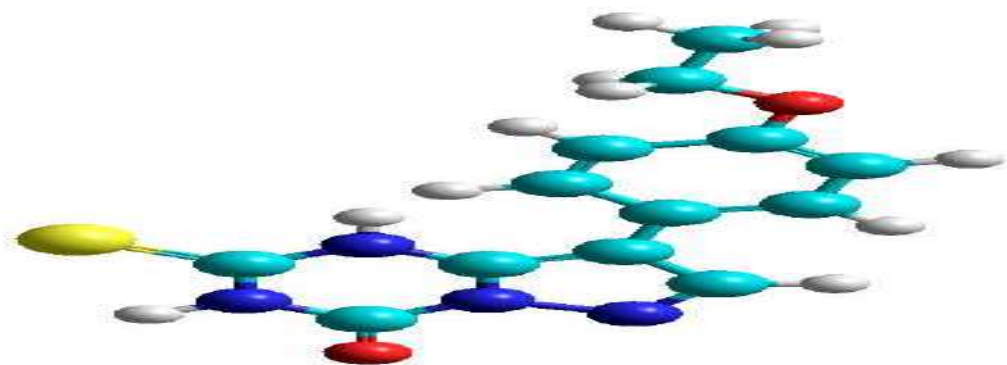
8-(4-bromophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



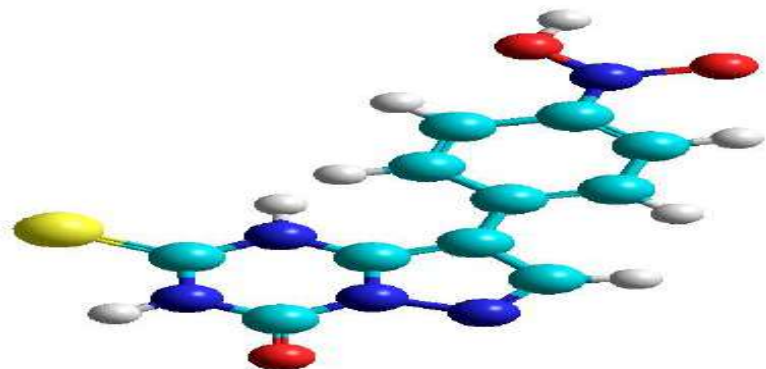
2-thioxo-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



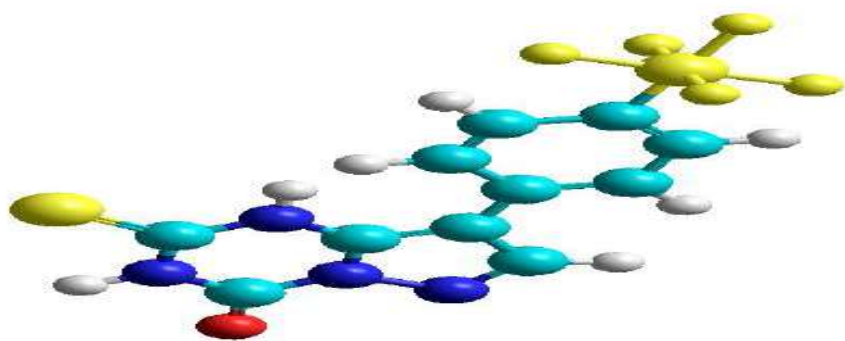
2-thioxo-8-(*p*-tolyl)-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



8-(4-ethoxyphenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



8-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one



8-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneyl)phenyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4(1*H*)-one