

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique

المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي-سكيكدة-
Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique, Skikda



Département de Physique et
Chimie

قسم الفيزياء والكيمياء

Mémoire de fin d'étude

مذكرة التخرج

لنيل شهادة أستاذ تعليم ثانوي

التخصص: فيزياء

تحت عنوان:

دراسة معقد التضمين " β -دكسترين حلقي / الأوكالبتول " باستعمال
النمذجة الجزيئية

من إعداد:

صاولي روفيدة

براهيمي عبير

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيسا

أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة

غزال فتحي

مشرفا

أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة

جيلاني إيمان

ممتحنا

أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة

خريف نصر الدين عبد المالك

ممتحنا

أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة

بن جفال حسان

السنة الجامعية: 2023/2024

شكر و عرفان

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه العظيم وبوجهه الكريم حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه اللهم لك الحمد حتى ترضى

ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى والصلاة والسلام على أشرف المرسلين وخاتم النبيين سيدنا

محمد وعلى آله وصحبه أجمعين وعملا بقول سيد الخلق: " من لم يشكر الناس لا يشكر الله " بداية، كل

الشكر لأستاذتنا جيلاني إيمان على تأطيرينا وتوجيهنا وعلى حرصها الشديد على إنجاح هذا العمل ممتنين لها

بلا حدود على صبرها وتواضعها ونصائحها، وعلى الثقة الكبيرة التي منحتنا إياها، وجودة إشرافها، لقد

كانت دائما متاحة لنا خلال عملنا وأفادتنا كثيرا بمعرفتها الواسعة في الكيمياء النظرية

والشكر موصول لكل أساتذة المدرسة العليا للأساتذة وطاقمها الإداري وعلى رأسهم مدير المدرسة بوجدار

جمال ورئيس قسم الفيزياء والكيمياء بوبكري هاني.

الإهداء

ما سلكنا البدايات إلا بتيسيره وما بلغنا النهايات إلا بتوفيقه وما حققنا الغايات إلا بفضلته فالحمد لله الذي وفقنا لإتمام هذه الخطوة في مسيرتنا التعليمية.

أهدي هذا العمل إلى نفسي الطموحة أولاً، إلى نفسي العظيمة القوية التي تحملت كل العثرات واكملت رغم الصعوبات ابتدت بطموح وانتهت بنجاح...

إلى سندي وقوتي وبهجتي وبلسم جراحي، إلى من كان دعاءها سر نجاحي وضوء أملتي في ظلام اليأس إلى ملاذي وركن الثابت الذي لا يميل إلى "أمي الحبيبة الغالية" دمتي قوتي وفخري في هذه الحياة.

إلى من أحمل اسمه بكل فخر إلى مأمني وأماني وأمتي إلى سيد قلبي إلى من فرش لي ورود النجاح وسار على أشواك الحياة إلى من سلمني مشعل هذه المهنة وأورثني أنوارها، إلى من ضحى من أجل أن ينير دربي إلى من زرع فينا الثقة "أبي الغالي".

إلى الأعمدة الثابتة في الحياة، الداعمين الساندين أرضي الصلبة وجداري المتين إلى من مدت أياديهم أوقات الضعف ويؤمنوا بشجاعتي مهما ضعفت وارتخيت واقفين خلفي إلى من شد الله بهم عضدي فكانوا خير معين أخي "أيوب" وأخواتي "حنان وسلمى".

إلى أحبائي يعقوب معتز بالله، هيثم وغيث

أنتم الفرحة الذي يملأ بيتنا، وأنتم البسمة التي تنير أيامنا، كل واحد منكم له مكانة خاصة في قلبي، وأتمنى لكم كل السعادة والنجاح في حياتكم. ليتحقق كل حلم لكم وتطلوا دائماً مصدر الفخر والسعادة لعائلتنا مع خالص الحب خالتكم عبير.

إلى رفيقتنا دربي وصديقتنا عمري إلى من أشاركهم لحظاتي وتقاسمتا معي عبء البدايات وحلو النهايات إلى من تفرحان لنجاحي كأنه نجاحهما إلى من أصبحنا قطعة من روحي "مروة وأسماء".

إلى زملائي في الدفعة أود أن أشكركم جميعاً على السنوات الخمس التي قضيناها معاً لقد كانت تجربة رائعة وأنا سعيدة بدراستي معكم

تحياتي.

وأخيراً من قال: أنا لها نالها وأنا لها إن أبت رغما عنها أتيت بها لم تكن الرحلة قصيرة ولم تكن الأمور ميسرة، ولكن بعون الله فعلتها

أهديكم جميعاً هذا العمل المتواضع وثمره جهدي والله ولي التوفيق.

عبير

الإهداء

وآخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا على البدء والختام بعد تعب ومشقة دامت خمس سنوات في سبيل الحلم والعلم حملت في طياتها أمنيات الليالي وأصبح عنائي اليوم للعين قرّة ها أنا اليوم أقف على عتبة تخرجني أقطف ثمار تعبتي وأرفع قبعتي بكل فخر فاللهم لك الحمد قبل أن ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا لأنك وفقتني على إتمام هذا النجاح وتحقيق حلمي

أهدي هذا النجاح لنفسي أولا ثم إلى كل من سعى معي لإتمام هذه المسيرة دمت لي سندا لا عمر له إلى من كلل العرق جبينه ومن علمني أن النجاح لا يأتي إلا بالصبر والإصرار إلى النور الذي أنار دربي من بذل الغالي والنفيس واستدميت منه قوتي واعتزازي بذاتي أبي الغالي إلى من جعل الجنة تحت أقدامها وسهلت لي الشدائد بدعائها إلى الإنسانية العظيمة التي لطالما تمننت أن تقر عينها لرؤيتي في يوم كهذا أُمّي غاليّتي

أُمّي وأبي

أسأل الله العلي العظيم أن أعوضكم وأن أوفي القليل من تعبكم اللهم أحميهم لي وأرزقني برهم إلى الضلع الثابت وأمانني أيامي إلى من شددت عضدي بهم فكانوا لي ينباع أرتوي منها إلى خيرة أيامي وصفوتها إلى قرّة عيني أخي علي وأخواتي أميمة وريهام

إلى رفاق الخطوة الأولى والخطوة ما قبل الأخيرة إلى من كانوا خلال السنين العجاف سحابا ممطرا أنا ممتنة

روفيّة

الفهرس

1..... مقدمة عامة

3..... المراجع

الفصل الأول: معقدات التضمين

1.I. الجزيء المضيف : الدكسترين الحلقي

4..... 1.1.I. المقدمة

4..... 2.1.I. كرونولوجيا الدكسترين الحلقي

6..... 3.1.I. بنية الدكسترين الحلقي

7..... 4.1.I. تسمية الدكسترين الحلقي

8..... 5.1.I. خصائص الدكسترين الحلقي

10..... 1.5.1. I ذوبانية الدكسترين الحلقي

10..... 2.5.1.I مرونة الدكسترين الحلقي

11..... 3.5.1.I كراية الدكسترين الحلقي

12..... 6.1.I. الكشف عن الدكسترين الحلقي

12..... 7.1. I سمية الدكسترين الحلقي

13..... 8.1.I. تطبيقات الدكسترين الحلقي

2.I. الجزيء الضيف : الأوكالبتول

15..... 2.2.I. خصائص الأوكالبتول

16..... 3.2.I. تطبيقات الأوكالبتول

3.I. معقدات التضمين

17..... 1.3.I. عموميات حول معقدات التضمين

20.....	2.3.I. العوامل المؤثرة على عملية التضمين
20.....	1-حجم التجويف.
20.....	2-تأثير الرقم الهيدروجيني.
20.....	3-تأثير درجة الحرارة.
21.....	3.3.I. القوى المشاركة في معقدات تضمين الدكسترين الحلقي
21.....	- التجاذبات الكهروستاتيكية.
21.....	- تجاذب فان دير فالس.
22.....	- الروابط الهيدروجينية.
22.....	- التفاعلات الكارهة للماء.
22.....	4.3.I. آلية التعقيد في الدكسترين الحلقي
23.....	5.3.I. تطبيقات مجموعات التضمين
23.....	4.I. خاتمة.
25.....	المراجع.

الفصل الثاني: طرق النمذجة الجزيئية

31.....	1.II. مقدمة
32.....	2.II. الميكانيكا الجزيئية
34.....	3.II. ميكانيكا الكم
34.....	1.3. II. معادلة شرودنجر
35.....	2.3.II. تقريب بورن- أوبنهايمر (Oppenheimer – Born)
36.....	3.3.II. تقريب هار تري- فوك (Fock- Hartree)
37.....	4.3.II. تقريب هار تري- فوك- روثان Hartree-Fock-Roothaan
37.....	5.3.II. الطرق النصف تجريبية Semi Empirical Methods
38.....	6.3.II. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة Density Functional Theory DFT

39.....	أ- تقريب الكثافة الموضعية LDA
40.....	ب- تقريب الميل الطبيعي GGA
40.....	ت- تقريب الدوال الوظيفية الهجينة
41.....	7.3.II. أسس المدارات الذرية Atomique orbital basis
41.....	أ- مجموعات أساس الحد الأدنى: Minimal Basis Sets
41.....	ب- مجموعات أساس التكافؤ المنقسم: Split-Valence Basis Sets
41.....	ت- مجموعات أساس التكافؤ المنقسم: Split-Valence Basis Sets
42.....	ث- مجموعات أساس دالة الاستقطاب: Functional Basis Sets Polarisation
42.....	4.II. المدارات الجزيئية الحدودية HOMO_LUMO
43.....	5.II. المؤشرات العامة للفعالية الكيميائية
43.....	1.5.II. الكمون الكيميائي الإلكتروني (μ)
43.....	2.5.II. الصلابة (η)
43.....	3.5.II. الكهروسلبية (χ)
44.....	6.II. خاتمة
45.....	المراجع

الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

50.....	1.III. المقدمة
51.....	2.III. طريقة العمل
52.....	3.III. النتائج والمناقشة
52.....	1.3.III. الطاقة
52.....	أ- طاقة التعقيد
54.....	ب- طاقة التشوه
55.....	2.3.III. الخصائص الديناميكية الحرارية

56.....	III.3.3. طاقة المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO
56.....	III.4.3. الشحنات الذرية
58	III.5.3. الروابط الهيدروجينية
59.....	III.6.3. البنية الهندسية
60.....	III.4. خاتمة
61.....	المراجع
62.....	خاتمة عامة

قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
I – الفصل الأول		
1. I	عدد المنشورات للدكستريين الحلقي ومعدقات التضمين له من عام 1960 الى عام 2019	5
2. I	رسم تخطيطي عام يوضح التحلل الإنزيمي للأميلوز	6
3. I	البنية الحلقية ثلاثية الأبعاد لمركب الدكستريين الحلقي	7
4. I	أبعاد الدكستريينات الحلقية الطبيعية	10
5.I	تمثيل لتكوين معقد تضمين بين الدكستريين الحلقي وجزء ضيف	18
6. I	مثال على تكوين معقد تضمين	18
7. I	تمثيل تخطيطي لبعض أنواع القياس المتكافئ	19
II- الفصل الثاني		
1. II	تمثل جزئ البروبان حسب مبدأ طريقة الميكانيكا الجزيئية	32
2. II	التفاعل داخل الجزيء بين الذرات المترابطة وغير المترابطة	33
3. II	تقريب المدارات الجزيئية الحدودية (HOMO_LUMO)	42
III-الفصل الثالث		
1.III	الهياكل الهندسية لـ (أ) β -CD و (ب) ECLT المحسنة بطريقة PM6	50
2.III	إدراج ECLT في تجويف β -CD في إتجاهين (أ) و (ب)	51
3.III	الرسم البياني لتغيرات طاقة التعقيد أثناء عملية تضمين ECLT في β -CD في الاتجاه (أ) (a) و الاتجاه (ب) (b) لمواقع Z المختلفة	52
4.III	الروابط الهيدروجينية للمعقد ECLT/ β -CD في الإتجاهين (أ) و (ب)	58
5.III	أبعاد تجويف β -CD قبل التعقيد (a) و بعد التعقيد في الإتجاه (أ) (b) و في الإتجاه (ب) (c)	59

قائمة الجداول

الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
I – الفصل الأول		
1. I	بعض خصائص الدكسترين الحلقي	9
2. I	بعض تطبيقات الدكسترين الحلقي	13
3. I	أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الغذائية	13
4. I	أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في تطبيقات مستحضرات التجميل	14
5.I	أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الصيدلانية	15
6. I	بعض خصائص الأوكالبتول	16
II- الفصل الثاني		
1. II	عبارات طاقات التفاعل	33
III-الفصل الثالث		
1.III	طاقة التعقيد للمعقد ECLT/ β -CD بطريقة PM6 في الإتجاهين (أ) و(ب)	53
2.III	طاقة التعقيد للجزيئات β -CD, ECLT والمعقد ECLT/ β -CD (أ) و(ب) بطريقة DFT(B3LYP/6-31G(d))	53
3.III	طاقة التشوه لـ β -CD	54
4.III	قيم طاقة التشوه لـ ECLT	54
5.III	الخصائص الديناميكية الحرارية لمركب β -CD و ECLT و ECLT/ β -CD	55
6.III	طاقة HOMO-LUMO ومؤشرات الفعالية العامة للمعقد ECLT/ β -CD في الإتجاهين (أ) و (ب)	56
7.III	الشحنات الذرية لـ ECLT قبل وبعد التعقيد في β -CD باستخدام طريقتين PM6 و DFT	57

60	أطوال الروابط وزوايا ECLT قبل وبعد التعقيد في الإتجاهين (أ) و (ب)	8.III
----	---	-------

قائمة المختصرات

α -CD :	Alpha-Cyclodextrin.
β -CD :	Beta-Cyclodextrin.
γ -CD :	Gamma- Cyclodextrin.
ECLT :	Eucalyptol.
B3LYP :	Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr.
STO :	Slater Type Orbital.
GTO :	Gaussian Type Orbital. GTO.
DFT :	Density Functional Theory.
AMBER :	Assisted Model Building with Energy Refinement.
CHARMM :	Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics.
AM1 :	Austin Model 1.
PM3 :	Parametric Model number 3.
PM6 :	Parametric Model number 6.
HF :	Hartree- Fock.
HOMO :	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO :	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
IR :	Infrared.
UV :	Ultraviolet.

LDA :	Local Density Approximation.
GGA :	Generalized Gradient Approximation.
MM :	Mécanique Moléculaire.
QM :	Mécanique Quantique.
HPLC :	High-performance liquid chromatography.
NMR :	Nuclear magnetic resonance.
IUPAC :	International Union of Pure and Applied. Chemistry.
VdW :	Van der Waals.

مقدمة عامة

مقدمة عامة

الكيمياء الحاسوبية المعروفة أيضاً بالنمذجة الجزيئية، هي فرع من الكيمياء النظرية الذي يعتمد على النظريات الفيزيائية والرياضية بالإضافة إلى استخدام الحاسوب. هذه التقنية لا تسمح فقط بتقييم وتفسير التفاعلات والخصائص والظواهر الفيزيوكيميائية للنظام المدروس، بل تُمكن أيضاً من معالجة نماذج الهياكل ثنائية وثلاثية الأبعاد. توجد حالياً العديد من الطرق الحسابية المستخدمة في النمذجة الجزيئية للأنظمة الكيميائية، من بينها الميكانيكا الجزيئية (MM)، الديناميكا الجزيئية (MD)، وميكانيكا الكم (QM) كالطرق الشبه التجريبية ونظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، تستخدم هذه الطرق بشكل واسع للأنظمة الكبيرة والصغيرة على حد سواء [1,2,3].

في الآونة الأخيرة أحرزت العديد من الأبحاث تقدماً كبيراً في دراسة الأنظمة الجزيئية الكبيرة في مجالات متعددة مثل: التصنيع العضوي، الكيمياء الحيوية، وكيمياء الجزيئات الضخمة، وتعتبر كيمياء الجزيئات الضخمة من العلوم الحديثة الواعدة، حيث يعتمد تكوين واستقرار هياكل الجزيئات الضخمة بشكل أساسي على التفاعلات غير التساهمية مثل: القوى الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية. أُجريت العديد من الدراسات التجريبية والنظرية في السنوات الأخيرة بهدف التنبؤ بشكل أفضل وفهم الهياكل والخصائص والتفاعلات الجزيئية للأنظمة الضخمة، وقد أثبت الجمع بين النهجين التجريبي والنظري فعاليته الكبيرة في حل المشكلات المتعلقة بالجزيئات الضخمة بما في ذلك معقدات التضمين [4].

تعتبر معقدات التضمين المكونة من الدكسترين الحلقي من بين الهياكل الضخمة المثيرة للإهتمام في مجال التكنولوجيا الصيدلانية، وبفضل تجويفها غير قطبي تستطيع تكوين معقدات تضمين مع مجموعة متنوعة من الجزيئات الصغيرة الكارهة للماء. حيث تستخدم هذه الدكستريانات الحلقية لتحسين ذوبانية هذه المواد الفعالة غير القابلة للذوبان في الماء وزيادة توفرها الحيوي وتحسين استقرارها في بعض الحالات وتقليل الآثار الجانبية بفضل خصائصها المحفزة لامتصاص وعدم سميتها لجسم الإنسان والاستخدام الواسع لها في الكثير من الصناعات.

على وجه الخصوص، اخترنا جزيء الأوكالبتول والذي يعتبر من الجزيئات ذات الأنشطة البيولوجية المتعددة والفضائل العلاجية، إلا أن قلة ذوبانه في الماء تحد من استخداماته.

خلال هذا العمل تطرقنا الى دراسة حاسوبية لعملية تضمين الأوكالبتول ECLT في تجويف β -دكسترين حلقي (β -CD)، حيث تم إدراج ECLT في تجويف β -CD في اتجاهين مختلفين.

الهدف من عملنا هو دراسة طاقة معقد التضمين ECLT/ β -CD عن طريق تحسينه بإستعمال الحسابات الشبه تجريبية PM6 ثم بواسطة نظرية الكثافة الوظيفية DFT في الإتجاهين، بالإضافة الى طاقات التشوه، والبنية الهندسية والخصائص الديناميكية الحرارية... إلخ.

تم عرض هذا العمل، بعد مقدمة عامة، في جزأين رئيسيين:

الجزء الأول نظري مقسم الى فصلين:

الفصل الأول أخذ عنوان معقدات التضمين وكان عبارة عن دراسة ببليوغرافية لجزء المضيف " الدكسترين الحلقي " وجزء الضيف "الأوكالبتول" بالإضافة إلى معقدات التضمين.

أما الفصل الثاني اخذ عنوان النمذجة الجزيئية وهو دراسة لطرائق الكيمياء الحاسوبية كميكانكا الكم والميكانكا الجزيئية.

أما الجزء الثاني تطبيقي يتمثل في **الفصل الثالث** حيث تم تحليل ومناقشة النتائج المتحصل عليها في الدراسة الحاسوبية لمعقد التضمين ECLT/ β -CD وفي الأخير ننهي العمل بخاتمة عامة.

المراجع

- [1] J. Smith, M. Karplus, Journal of the American Chemical Society., 1992, 114, 801.
- [2] T. Takigawa, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1966, 39, 2369.
- [3] H. Buyukuslu, M. Akdogan, G. Yildirim, C. Parlak, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy., 2010, 75, 1362.
- [4] P. Jiang, H.W. Sun, R.X. Shen, J. Shi, C.M. Lai, J. Mol. Struc. (Theochem)., 2000, 528, 211.

الجزء الأول:

دراسة بييلوغرافية

الفصل الأول: معقدات التضمين

1.I. الجزيء المضيف : الدكسترين الحلقي

1.1.I. المقدمة:

إن لكيمياء الجزيئات الضخمة أهمية كبيرة كفرع من فروع الكيمياء الحديثة حيث تعتمد هذه الجزيئات الضخمة على التأثيرات غير التساهمية كالقوى الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية والتأثيرات الكارهة للماء وقوى فان دير فالس. ويعتبر الدكسترين الحلقي من بين أهم الجزيئات التي تملك تجويفا يسمح بتكوين مختلف أنواع الجزيئات الضخمة كمعقدات التضمين حيث يدخل جزيء الضيف داخل تجويف جزيء المضيف "الدكسترين الحلقي" دون تشكيل أي رابطة تساهمية، وبالتالي فإن استقرار المعقد يعتمد فقط على الروابط غير التساهمية هذه الأخيرة التي تتحكم في جودة التكيف بين المضيف – الضيف.

تعتبر معقدات التضمين المضيف – الضيف المتكونة من الدكسترين الحلقي من بين المعقدات الأهم بسبب تنوع هياكلها وتوسع مجال تطبيقاتها، قدمنا في هذا الفصل من بحثنا وصفا لمكونات معقد التضمين: بيتا -دكسترين الحلقي/الأوكالبيتول.

2.1.I. كرونولوجيا الدكسترين الحلقي:

تم اكتشاف الدكسترين الحلقي لأول مرة منذ ما يزيد عن 100 عام، أول من اكتشف هياكلها هو-A Villiers عام 1891 [1]، حيث نجح في عزل 3 غ من مادة بلورية بعد الهضم البكتيري ل 1000 غ من النشاء حيث أعطى التركيبة الكيميائية $((C_6H_{10}O_5)_2, 3H_2O)$ وأطلق على هذه المادة الناتجة اسم "السيلوزين" ولها خصائص تشبه السليلوز (مقاومة التحلل الحمضي وخصائصه غير المختزلة)، كما ميز وجود أشكال بلورية مختلفة من المحتمل أن تكون α -دكسترين حلقي (α -CD) و β -دكسترين حلقي (β -CD) [1].

في عام 1904 تمكن F. Schradinger من عزل السلالة البكتيرية المسؤولة عن تشكل المواد البلورية (السيلوزينات) [3,2]، وفي عام 1911 تم التفريق بين المادتين البلوريتين α -دكسترين حلقي (α -CD) و β -دكسترين حلقي (β -CD) عن طريق قدرتهما على تشكيل معقدات مع اليود بلونين [4,1]:

➤ النوع الأول: يشكل مركبا بلوريا أخضر رمادي اللون في وسط لا مائي والذي يمثل α -دكسترين حلقي.

➤ النوع الثاني: يشكل مركبا بلوريا أحمر اللون في وسط لا مائي والذي يمثل β -دكسترين حلقي.

في عام 1930 يوضح H. Pringsheim على الرغم من التجارب المملوءة بالأخطاء أن هذه

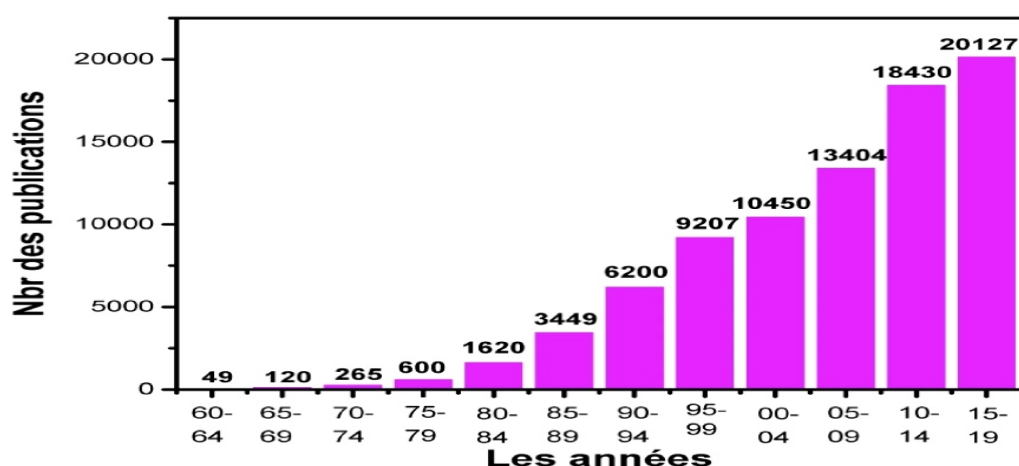
المنتجات (α -CD) و (β -CD) لها خاصية تشكيل معقدات مع مركبات عضوية مختلفة^[6,5]، وفي عام 1930 بدأت بنية الدكسترين الحلقي في الظهور حيث وصل k-Freundenberg وآخرون إلى أن "دكستريانات شرادنجر" تتكون من سلسلة من وحدات مالتوز المرتبطة ببعضها فقط بروابط غليكوزيدية ب (4 → 1) α -^[9,8,7]. وبواسطة نفي الفريق في عام 1948 تم اكتشاف γ -دكسترين الحلقي (γ -CD) وتوضيح هيكله بفضل الأشعة السينية^[10].

وفي عام 1953 قدم H. Pringsheim وزملاؤه أول براءة اختراع حول استعمالات الدكسترين الحلقي في المستحضرات الصيدلانية^[11]، إذ أثبتوا أن التعقيد بواسطة الدكسترين الحلقي يسمح بحماية المواد التي تتأكسد بسهولة بالأكسجين في الهواء كما يزيد من قابلية الذوبان في الماء وتقليل خسائر المواد شديدة التطاير... إلخ.

إنطلقت دراسة الدكسترين الحلقي بشكل كبير: تصنيع وتحديث هياكل الدكسترين الحلقي والتعمق في دراسة خصائصه الفيزيائية والكيميائية وقدرته على تكوين معقدات التضمين.... إلخ.

وبعد عدة دراسات أثبتت عدم سمية الدكسترين الحلقي التي كانت تمنع استخدامه، تم إنتاج الدكسترين الحلقي واستخدامه في الصناعات الصيدلانية، الغذائية.... إلخ.

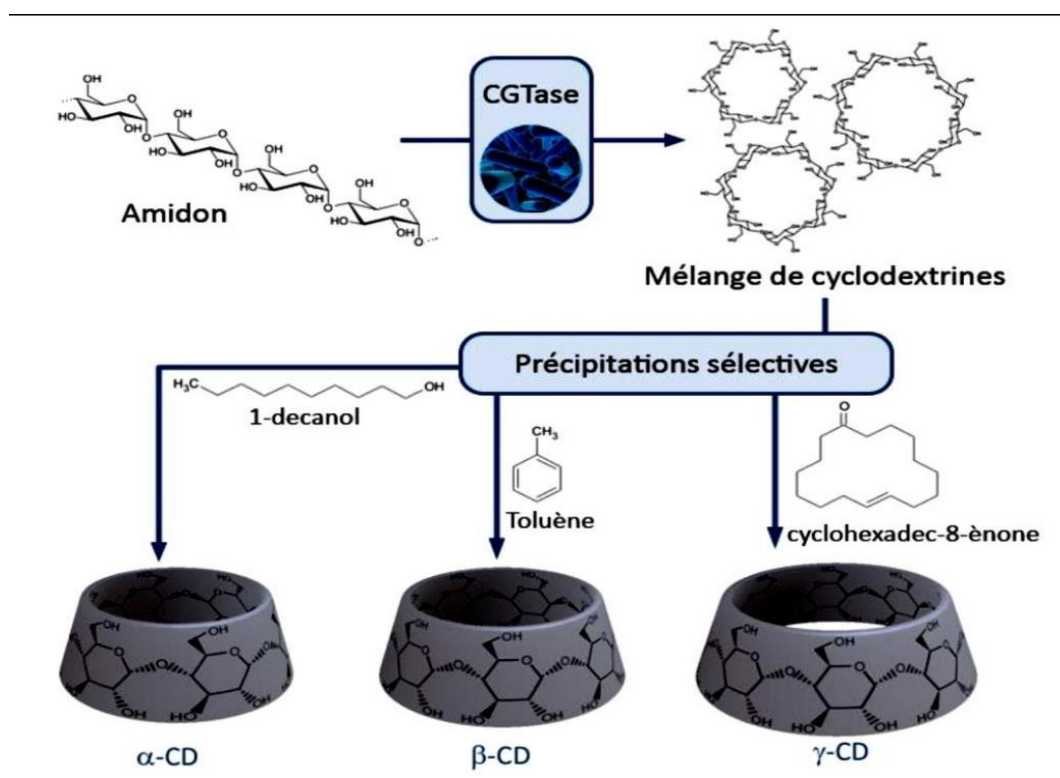
يبلغ إنتاج الدكسترين الحلقي أكثر من 1000 طن/سنة ويستمر سعره في الإنخفاض ويتم إنتاجه طبيعياً أو معدل صناعياً وليومنا هذا يستمر عدد المنشورات حول الدكسترين الحلقي ومعقدات التضمين المكونة على أساسه والشكل الموالي يوضح عدد المنشورات من عام 1960 إلى عام 2019^[12,13]:



الشكل 1.I : عدد المنشورات للدكسترين الحلقي ومعقدات التضمين له من عام 1960 إلى عام 2019^[12].

3.1.I. بنية الدكسترين الحلقي :

يعتبر الدكسترين الحلقي الطبيعي من عائلة السكريات قليلة التعدد يتكون من حلقة ضخمة من الجلوكوز المترابطة بروابط غليكوزيدية وهي عبارة عن سكريات حلقة بلورية غير مختزلة تسمى بـ α -(D-Glucopyranose) يمكن الحصول عليها من التحلل الإنزيمي للأميلوز (L'amidon) بواسطة إنزيم (Glucosyltransferase) إختصارا (CGTase)^[14]، تحتوي الدكستريانات الحلقية من ستة الى ثماني وحدات جلوكوز كما توجد أيضا دكستريانات حلقة تتكون من عدد أقل من ست وحدات من α -(D-Glucopyranose).

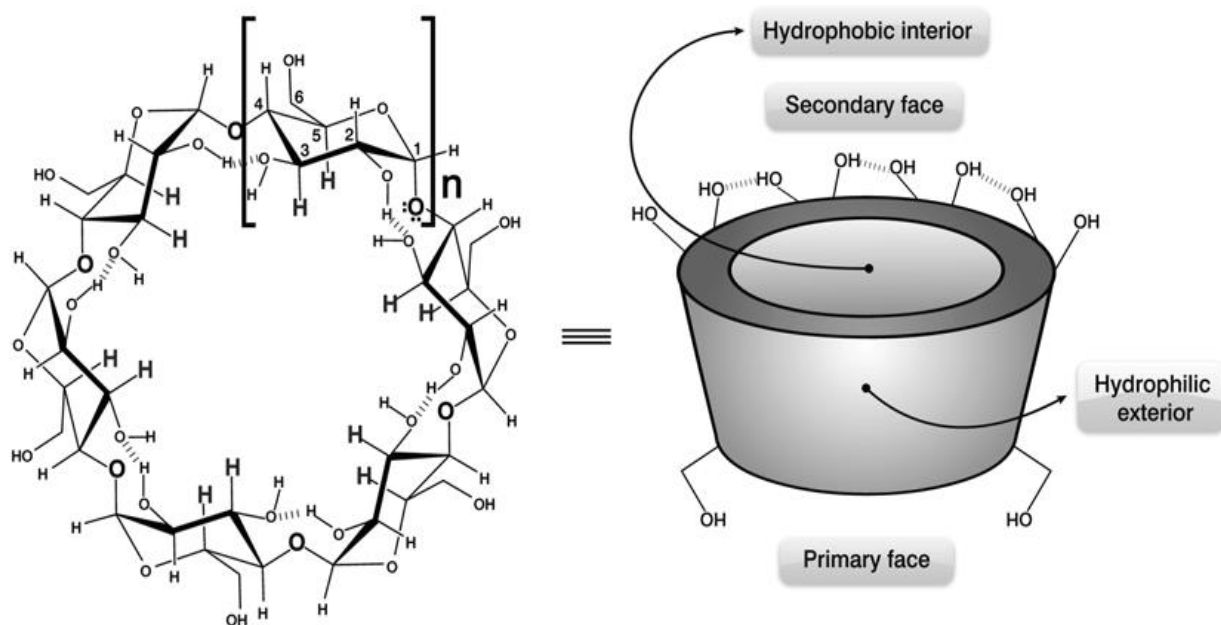


الشكل 2.I: رسم تخطيطي عام يوضح التحلل الإنزيمي للأميلوز^[15].

يحتوي جزيء الدكسترين الحلقي على بنية حلقة ثلاثية الأبعاد ذات الشكل المخروطي مجوف حيث يزداد قطر هذا التجويف والكتلة الجزيئية مع زيادة عدد الوحدات α -(D-Glucopyranose) بينما الإرتفاع نفسه بالنسبة للدكستريانات الحلقية^[16]. يتكون الطرف العلوي الخارجي (نهاية مفتوحة أكبر) من مجموعات الهيدروكسيل الثانوية C_2 و C_3 ، أما الطرف الأدنى (نهاية مفتوحة أصغر) يمثل مجموعات الهيدروكسيل الأولية C_6 . إن التجويف الداخلي هو عبارة عن بيئة كربونية غير قطبية وكارهة للماء (Hydrophobe) بينما السطح الخارجي فهو بيئة قطبية محبة للماء (Hydrophile) مما يؤدي إلى أن جميع الدكستريانات

الحلقية قابلة للذوبان في وسط مائي^[17] وذلك بفضل التجويف غير القطبي وتزداد قابليتها للذوبان في الماء في الاتجاه: $\gamma > \alpha > \beta$.

β - دكسترين الحلقي (β -CD) يملك أدنى قابلية للذوبان ورغم ذلك هو الأكثر إثارة للإهتمام من حيث تشكيل معقدات التضمين يمكن تفسير ذلك بأن قرب مجموعات الهيدروكسيل الثانوية لـ β -CD تعزز تكوين حزام كامل من الروابط الهيدروجينية الذي منحه استقراراً قوياً^[18]، وقد تم تطوير عدة طرائق لتحسين قابلية ذوبان β -CD حيث أنه يمثل نسبة 95 ٪ من إنتاج الدكسترين الحلقي^[19] ومن بين هذه الطرق التعديلات الكيميائية أو الأنزيمية وتخليق البوليمر^[20,21].



الشكل 3.I: البنية الحلقية ثلاثية الأبعاد لمركب الدكسترين الحلقي.

إن الطبيعة المزدوجة للدكستريينات الحلقية من حيث تجويفها الكاره للماء والسطح الخارجي المحب للماء تسمح لها بتشكيل معقدات تضمين مع العديد من الجزيئات الكارهة للماء لتصبح قابلة للذوبان في الماء^[22].

4.1.I. تسمية الدكسترين الحلقي :

أول اسم أطلق على الدكسترين الحلقي هو " السليلوزين " من طرف A-Villiers وبعد تمكن Schradinger من العزل بين المادتين البلوريتين أعاد تسميتهما من الدكسترين الحلقي A ,B الى " α - دكسترين حلقي (α -CD) " و " β -دكسترين حلقي (β -CD) " كما سميت بدكستريينات شرانجر، كما سمي γ -CD من طرف فريدنبرغ و جاكوبي^[23]

كان مصطلح "الدكسترين الحلقي" يطلق بصفة عامة لعدة سنوات على جميع الدكستريانات الحلقية (α -دكسترين حلقي، β -دكسترين حلقي و γ -دكسترين الحلقي) إلا أنه لا يحتوي على معلومات عن طبيعة الروابط وعدد وحدات الجلوكوز وهذا ما جعل اللجنة المشتركة المعنية بالتسميات الكيميائية تستخدم أسماء شبه نظامية للدكستريانات الحلقية من خلال استخدام سابقة cyclo متبوعة بمصطلحات تشير إلى نوع الروابط وعدد الوحدات ثم نظيف اللاحقة "ose" مثلا : "cyclomaltohexanose" تشير هذه التسمية إلى الدكسترين الحلقي الذي يتكون من ست وحدات جلوكوز المرتبطة بـ $(1 \rightarrow 4) - \alpha$ [23].

كما سميت الدكستريانات الحلقية باستخدام الحروف اليونانية، حيث تستخدم α ، β و γ لتمثيل نوع الروابط الجلوكوزية:

- α -cyclodextrine : دكسترين حلقي يتكون من روابط ألفا-1,4.
- β -cyclodextrine : دكسترين حلقي يتكون من روابط بيتا-1,4.
- γ -cyclodextrine : دكسترين حلقي يتكون من روابط غاما-1,4 [23].

وتتميز هذه التسميات بأنها أبسط من التسمية النظامية حسب الإتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية IUPAC المتمثلة في:

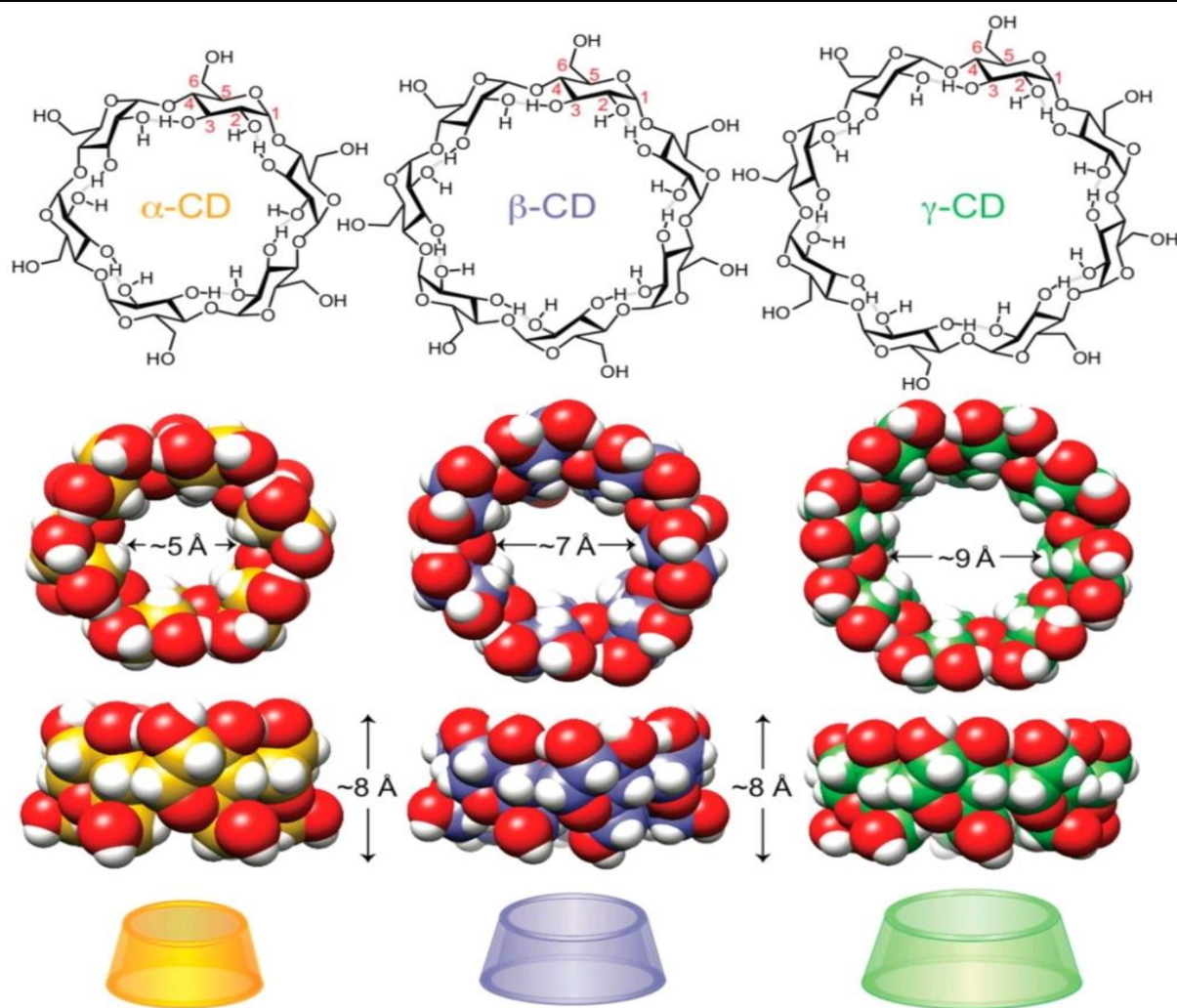
5,10,15,20,25,30,35-heptakis(hydroxymethyl)-
2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-
tétradécooxaocyclo[31.2.2.23,6.28,11.213,16.218,21.223,26.228,31]non
atétracontane36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49-tétradécole [24].

5.1.I. خصائص الدكسترين الحلقي :

يتميز الدكسترين الحلقي الطبيعي بخصائص فيزيائية وكيميائية متمثلة في الجدول التالي [29,28,27,26,25]:

الجدول 1.I: بعض خصائص الدكستريين الحلقي.

خصائص الدكستريينات الحلقية الطبيعية	α -CD	β -CD	γ -CD
عدد وحدات الجلوكوز	6	7	8
الصيغة الجزيئية	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
الكتلة المولية ($g \cdot mol^{-1}$)	972	1135	1297
الذوبان المائي عند 25 درجة مئوية (غ / 100 مل)	14.5	1.85	23.2
درجة الانصهار ($^{\circ}C$)	275	280	275
قطر التجويف المركزي ($\text{\AA}$)	5.7	7.8	9.5
ارتفاع الحلقي (nm)	0.8	0.8	0.8
حجم التجويف (nm^3)	0.174	0.262	0.427
pKa ($25^{\circ}C$)	12.3	12.2	12.1
التحلل الإنزيمي	ضئيل	بطيء	سريع
جزيئات الماء المحتجزة في التجويف	8-6	12-11	17-13



الشكل 4.I: أبعاد الدكستريانات الحلقية الطبيعية^[30].

1.5.1. I. ذوبانية الدكسترين الحلقي :

إن موضع مجموعات الهيدروكسيل بالإضافة إلى الشكل المخروطي يجعل الدكسترين الحلقي برمائياً مع منطقتين قطبيتين متميزتين فالسطح الخارجي للدكسترين الحلقي يعزز الذوبان في المذيبات العالية القطبية على النقيض من ذلك، فإن الجزء الداخلي من التجويف حيث يوجد فقط الأكسجين بين الغلوكوزيد يكون أقل قطبية وأكثر كرهاً للماء. يوفر الجزء الداخلي من التجويف بيئة محبة للدهون حيث يمكن وضع الجزيئات غير القطبية هذه الجزيئات المضيفة في حالة توازن ديناميكي بين حالتها الحرة والمعقدة يسمح هذا التعقيد بهذا الشكل بإذابة جزيئات غير قابلة للذوبان في الطور المائي وبالتالي فإن الدكستريانات الحلقية قادرة على التعقيد في وسط مائي وإذابة المركبات الكارهة للماء^[31].

2.5.1. I. مرونة الدكسترين الحلقي :

إفترضنا العديد من الدراسات التي تم إجرائها على بنية الدكسترين الحلقي أن هيكله (6 و 7 وحدات α -(D-Glucopyranose) صلب^[33,32] واستمرت هذه الفرضية طويلاً لكن البنية المميزة

للدكسترين الحلقي التي تجعله يشكل معقدات بسهولة مع أشكال مختلفة من جزيئات الضيف^[36,35,34] يجعل فرضية صلابة الدكسترين الحلقي غير صحيحة وهذا ما تؤكدته النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة (RMN) عند تضمين المركبات العطرية داخل تجويف الدكسترين الحلقي حيث لم تلاحظ البروتونات من النوع (H-3) و (H-5) للإشارات المتعددة التي تميز الهياكل الصلبة^[37].

لا يدعم الفحص الدقيق لهيكل الدكسترين الحلقي فرضية صلابتها، على الرغم من أنها تتكون من وحدات α -(D-Glucopyranose) صلبة نسبياً التي ترتبط ببعضها البعض بواسطة روابط من النوع α (4 $\rightarrow$ 1) لأن طاقة الربط تكون في حدود 4 كيلو جول/مول، مما يجعل حاجز طاقة الدوران الداخلي منخفضاً جداً^[36] وبالتالي لا يمكنهم فرض الصلابة على الحلقة الضخمة. ترتبط معقدات الدكسترين الحلقي بتفاعلات ضعيفة بين الجزيئات وبالتالي قد تحد هذه التفاعلات قليلاً من مرونة الحلقة الضخمة ولكنها لا تستطيع أن تمنح للدكسترين الحلقي صلابة كاملة.

كما برهنت مرونة الدكسترين الحلقي بالعديد من الدراسات التجريبية التي تستند على حيود الأشعة السينية في درجات حرارة مختلفة أظهرت أن بنية الدكسترين الحلقي تتغير بتغير درجة الحرارة بسبب اضطراب البروتونات، يوضح تحليل المعلومات التي تم الحصول عليها من خلال دراسة الأطياف المختلفة لسلسلة من معقدات الدكسترين الحلقي أن تغير درجة الحرارة لزوايا الالتواء للروابط الغليكوزيدية يبلغ ± 30 درجة مئوية في حين تبلغ زوايا الالتواء لـ (Pyranose) ± 7 درجة مئوية وهذا يشير إلى مرونة الروابط الغليكوزيدية مقارنة بالصلابة النسبية للروابط في Pyranose^[38]، تتعارض كل هذه الدراسات مع فرضية

صلابة الدكستريينات الحلقية في المجمعات، أضيف إلى هذه الدراسات الدراسة بواسطة مطيافية رمان (Raman spectroscopy) والتي قدمت تأكيداً لمرونة الدكستريينات الحلقية في هذه المجمعات.

3.5.1.I كراتلية الدكسترين الحلقي :

تحتوي الدكستريينات الحلقية على العديد من المراكز الكراتلية حيث تحتوي كل وحدة من وحدات الجلوكوز على 5 كربونات كراتلية ومختلفة عن بعضها البعض بالإضافة إلى أن شكل وحدات الجلوكوز يختلف في الحلقة^[39]، وهي كذلك كلها مختلفة عن بعضها البعض وبالتالي يملك الدكسترين الحلقي من 30 - 35 أو 40 مركزاً كراتلياً^[39].

6.1.I. الكشف عن الدكستريين الحلقي :

هناك العديد من الطرق للكشف عن الدكستريين الحلقي ولكن الطريقة الأقدم والأكثر شيوعا هي الكشف باستخدام محلول يودي حيث يتم إذابة الدكستريين الحلقي في الماء أو محلول الخليك المخفف ثم يتم إضافة محلول اليود ليشكل معقد تضمين أحمر أو أزرق حيث يعتمد لون المعقد على نوع الدكستريين الحلقي عندما يكون (α -CD) يعطي معقدا أحمر بينما (β -CD) يعطي لونا أزرق^[41,40].

كما تم تطوير العديد من أساليب الكشف عن الدكستريينات الحلقية من بينها: الكشف عن طريق التحليل الطيفي^[42]، بطريقة الإستقطاب^[43]، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (CCM)^[44] و طريقة الكشف بواسطة HPLC^[46,45] أظهرت كل هذه الطرائق كفاءتها في الكشف عن (α -CD) , (β -CD) و (γ -CD) أو تحليلها.

7.1. I.سمية الدكستريين الحلقي :

تعتبر الدكستريينات الحلقية ضعيفة السمية، فهي بشكل عام قادرة على المرور عبر الأغشية البيولوجية المحبة للدهون مثل القرنية أو الأغشية المخاطية أو الجلد ولكن بصعوبة وهذا راجع إلى أوزانها الجزيئية التي تحد من إختراقها^[48,47]، كما أظهرت الدراسات أن تناول الدكستريين الحلقي عن طريق الفم غير سام ويرجع ذلك إلى الإمتصاص المعدي والمعوي المنخفض جدا (0.1 الى 3%) كما يحمي الدكستريين الحلقي عند التركيز المنخفض (5م مول لـ α -CD و 10م مول لـ β -CD) خلايا الدم الحمراء من انحلال الدم التناضحي الناتج عن الحرارة، بينما في تراكيز عالية تسبب انحلال الدم عن طريق تعقيد وإطلاق الكوليسترول من أغشية الخلايا وهذا الانحلال ضعيف مع γ -CD^[51,50,49].

8.1.I.تطبيقات الدكستريين الحلقي :

نظرا للدراسات العديدة حول الدكستريينات الحلقية التي أثبتت أن سمية الدكستريين الحلقي تكاد تكون شبه معدومة هذا أدى لإتساع مجموعة تطبيقاته وإحتلاله مكانا مهما في مختلف القطاعات الصناعية^[55,54,53,52].

الجدول 2.I: بعض تطبيقات الدكسترين الحلقي [31].

أمثلة على التطبيقات	
زيت، دهون، فيتامينات، ملونات...الخ	الصناعة الغذائية
العطور، شامبو، الكريمات، المستحضرات...الخ	مستحضرات التجميل
المنشطات، الأدوية المضادة للإلتهابات...الخ	الأدوية
المحفزات، التصنيع، الكروماتوغرافيا...الخ	الكيمياء
التبغ، مبيدات الفطريات...الخ	الكيمائيات الزراعية

*** التطبيقات الغذائية:**

تستخدم الدكستريانات الحلقية في صناعة المواد الغذائية خاصة في حفظ النكهات أثناء التخزين ولتعزيز نكهة الأطعمة كما تحمي من الأكسدة والتحلل الحراري وتساعد على إزالة أو تخفيض الروائح غير المرغوب فيها والأذواق والتلوث الجرثومي، كذلك تتدخل في استقرار وإطالة مدة الطعم.

الجدول 3.I: أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الغذائية [31].

أمثلة على الخصائص	المواد المعنية
استقرار المنتجات المتطايرة	المنثول، الخردل، الحلويات.
مقاومة الأكسدة	توت العليق والعسل.
مقاومة الحرارة	منتجات الحمية.
إخفاء الروائح غير المرغوب فيها	القهوة، الشاي، الليمونين.
استخلاص المكونات غير المرغوب فيها	كوليسترول (زبدة، حليب، بيض).
إطالة النكهات	حلوى، علكة، بهارات.

*** تطبيقات مستحضرات التجميل:**

للدكسترين الحلقي مجموعة متنوعة من التطبيقات في مستحضرات التجميل حيث يساعد على استقرار المواد الخام مثل العطور، الزيوت الأساسية وفيتامينات...الخ. بالإضافة الى نقل وتحسين امتصاص المكونات النشطة الى الجلد مثل المكونات المضادة للشيخوخة أو مكونات الحماية من الشمس كذلك يستخدم في منتجات

العناية بالشعر حيث يسمح بالحد من تهيج العين عند استعمال الشامبو وتثبيت لون الشعر أو ترطيبه أو حمايته من الحرارة... الخ

الجدول I.4: أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكستريين الحلقي في تطبيقات مستحضرات التجميل^[31].

أمثلة على الخصائص	المواد المعنية
تحسين قوة الرغوة	الصابون، الرغوة.
إزالة الروائح الكريهة في منتجات النظافة	المنثول والكلوروفيل.
زيادة قابلية الذوبان	فيتامينات A، E

*التطبيقات الصيدلانية :

تعمل مرونة وتجويف الدكستريين الحلقي على تغليف العديد من الجزيئات وتحريرها بسهولة وهذا ما سمح للدكستريين الحلقي باقتحام المجال الصيدلاني بكثير من معقدات التضمين لدرجة أن صناعة الأدوية أصبحت الصناعة الأولى التي تستخدم الدكستريينات الحلقية ويرجع هذا النمو الكبير إلى عدم سميتها ومن ناحية أخرى إلى التقدم المحرز في إنتاجها وتصنيع مشتقاتها والانخفاض الكبير في أسعارها.

تكمن أهمية الدكستريينات الحلقية في مجال الصيدلة في تحسين إذابة المكونات النشطة كما يساعد على نقل الأدوية في الجسم ويخفض من الآثار الجانبية ويوفر حماية للأدوية من التلف والتفكك وزيادة فعاليتها، بالإضافة إلى أن هنالك مركبات سائلة معينة يمكن تحويلها بفضل معقدات التضمين إلى منتجات بلورية أكثر عملية لتحضير الأقراص. التعقيد يزيد من قابلية ذوبان الأدوية في الماء مما يؤدي إلى مرور أفضل في الدم كما تعمل الدكستريينات الحلقية على تقليل المرارة، الروائح الكريهة، الطعم المزعج للأدوية، حماية الأغشية المخاطية للمعدة، الخواص وزيادة التأثير العلاجي.

الجدول 5.I: أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الصيدلانية^[31].

أمثلة على خصائص	المنتجات المعنية
استقرار الجزيئات المتطايرة	المنثول والكافور.
إنخفاض الآثار الجانبية	فينيلبيوتازون (Phenylbutazone).
زيادة الذوبان	البروستاجلاندين، فيتامينات A, D, E, K.
تحسين التوافر البيولوجي	إندومتاسين (Indometacin).
استقرار الجزيئات المؤكسدة	فيتامينات E, A.
استقرار جزيئات القابلة للتحلل بالماء	حمض الساليسيليك (Aspirin)

2.I. الجزيء الضيف : الأوكالبتول

لقد تم التعرف على النباتات منذ فترة طويلة باعتبارها مستودعا مهما للمكونات الصيدلانية الفعالة لإكتشاف الأدوية وقد ظهرت جزيئاتها الصغيرة الموجودة بشكل طبيعي كقوة بارزة من المركبات العلاجية^[57] من بين هذه العناصر 8,1-سينيول (3,3,1-ثريميثيل-2-أوكسابيكلو[2.2.2]أوكتان).

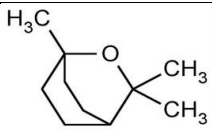
1,8-cinole (1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane).

في عام 1870، أطلق F. S. Cloez اسم الأوكالبتول^[58] وهو مركب مشتق بشكل طبيعي من تقطير مصادر نباتية مثل: الأوكالبتوس وإكليل الجبل والغار^[59]، يشتهر زيت الأوكالبتوس بمكونه الرئيسي والأكثر أهمية الأوكالبتول الذي يمكن أن يصل تركيزه إلى 90%^[60] يتكون الزيت بشكل أساسي من مركبات عضوية متطابرة بما في ذلك التربينات الأحادية والسيكيتربينات^[61] الأوكالبتول سائل أحادي التربينويد عديم اللون وإيثر ثنائي الحلقة^[62]، فهو غير قابل للذوبان في الماء ولكنه قابل للإمتزاج مع المذيبات العضوية.

2.2.I. خصائص الأوكالبتول :

يتميز الأوكالبتول بالخصائص الفيزيائية والكيميائية المتمثلة في الجدول التالي:

الجدول 6.I: بعض خصائص الأوكالبتول [63].

خصائص الأوكالبتول	
هيكل الأوكالبتول	
الاسم الكيميائي	8,1-سينيول (3,3,1-ثريميثيل-2-أوكسابيكلو[2.2.2]أوكتان).
الصيغة الكيميائية المجملية	C ₁₀ H ₁₈ O
الكتلة المولية (g/mol)	154.25
درجة الغليان (C°)	176
نقطة الانصهار (C°)	1.5
الكثافة	0.921

3.2.I. تطبيقات الأوكالبتول :

الأوكالبتول مركب طبيعي ذو خصائص متعددة مما يجعله يستخدم على نطاق واسع في مختلف المجالات فيما يلي بعض تطبيقاته [64]:

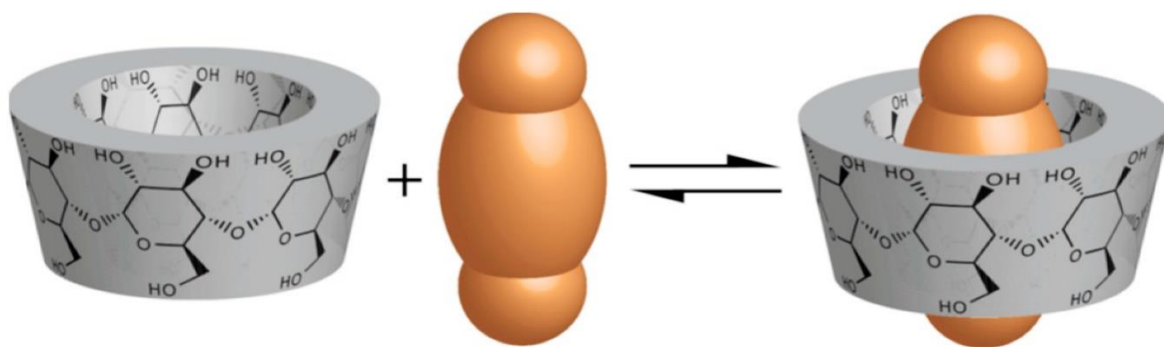
- ✓ المجال الطبي: يستخدم الأوكالبتول كمادة خام وعنصر نشط في الأدوية لعلاج عدة أمراض من بينها أمراض تنفسية، الإلتهابات، أمراض جلدية...الخ.
 - ✓ المجال الصناعي: يستخدم في تصنيع المنظفات، الأصباغ والعطور وذلك لرائحته المنعشة...الخ.
 - ✓ المجال الزراعي: يستخدم كمنظم لنمو النباتات لأنه يمنع نمو بعض الضارة ومبيد حشري طبيعي...الخ.
 - ✓ المجال التجميل: يستخدم لتهدئة البشرة الملتهبة، تقليل احمرار، حب شباب، منظم لإفراز الدهون في البشرة ومنظف لفروة الرأس...الخ.
 - ✓ المجال الغذائي: يستخدم كمنكه في صناعة الأغذية والمشروبات، مواد حافظة والمكملات الغذائية...الخ.
- الأوكالبتول يمتاز بقدرته على الإمتزاج مع المذيبات العضوية بينما لا يذوب في الماء ونظرا لتعدد

استخداماته في مجالات مختلفة تعتبر خاصية عدم ذوبانه في الماء عاملاً يحد من بعض استخداماته لذا يتم استخدام معقدات التضمين لتعديل هذه الخاصية وتوسيع نطاق استخداماته بشكل أكثر فعالية.

3.I. معقدات التضمين :

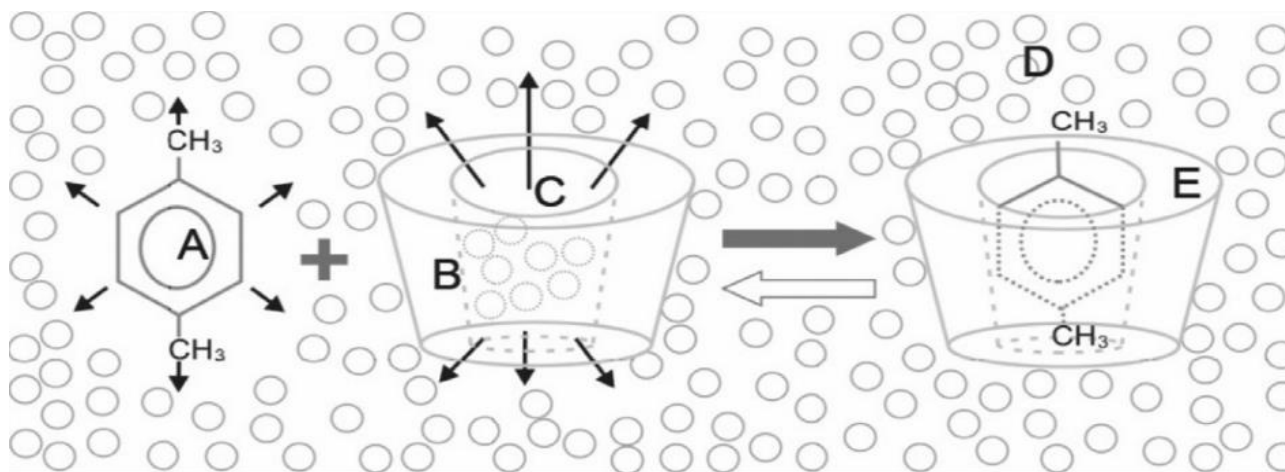
1.3.I. عموميات حول معقدات التضمين :

مركب التضمين هو إرتباط جزيئي بين عدة جزيئات، أحدهما هو المضيف (المستقبل) والآخر الضيف (الركيزة) تحت تأثير التداخلات غير التساهمية مثل القوى الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية والتأثيرات الكارهة للماء وقوى فان دير فالس... الخ والتي تسمح بتفكك سهل ومرن للمركب المتكون. تشكل جزيئات الدكستريانات الحلقية "القفص" لمعقدات تضمين مع عدد كبير من الجزيئات المتنوعة (محايدة، مشحونة، قطبية أو غير قطبية) كانت المركبات صلبة أو سائلة أو غازية، وذلك كما ذكرنا سابقا لهيكلها وتجويفها الغير قابل للتشوه ومضاد للماء مما يسمح لها بحبس أو تغليف الجزيئات الأخرى.



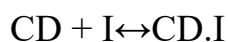
الشكل 5.I: تمثيل لتكوين معقد تضمين بين الدكسترين الحلقي وجزيء الضيف.

يعتمد مبدأ تضمين الضيف في تجويف الدكسترين الحلقي على إكتساب الطاقة الذي يحققه نظام المضيف – الضيف أثناء عملية التعقيد، أي في المحلول المائي تشغل جزيئات الماء التجويف غير القطبي للدكسترين الحلقي الذي يولد تفاعلات طاقة غير مواتية من النوع القطبي/غير القطبي [65] لذلك يمكن بسهولة استبدال جزيئات الماء هذه بـ "جزيء ضيف" مناسب أقل قطبية من الماء [66].



الشكل 6.I: مثال على تكوين معقد تضمين [67].

يخضع إرتباط وتفكك معقد التضمين المتكون بين الدكسترين الحلقي والضيف للتوازن الديناميكي الحراري التالي:



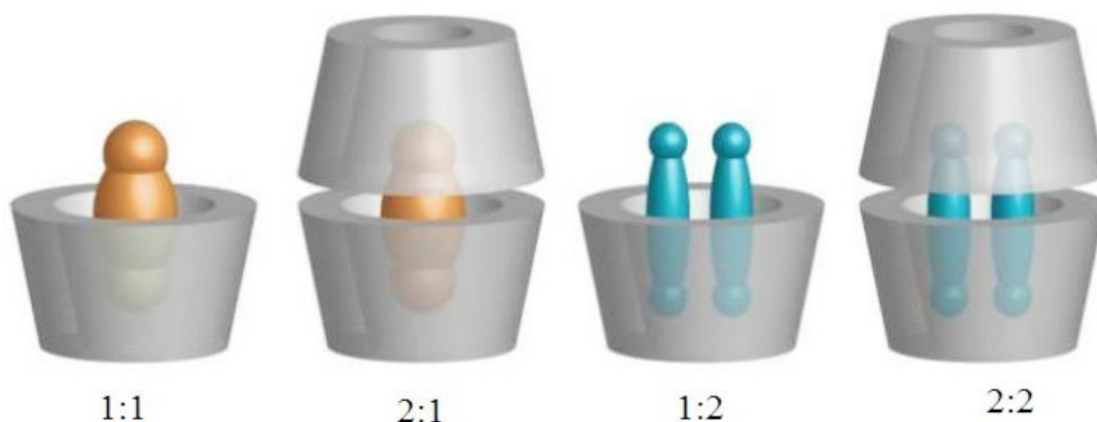
$$K_{1/1} = [CD.I] / [CD][I]$$

حيث:

- CD : يمثل الجزيء المضيف (الدكسترين الحلقي).
- I: الجزيء الضيف.
- $K_{1/1}$: هو ثابت الاستقرار لمركب التضمين بين الدكسترين الحلقي وجزيء الضيف^[68].

إن التفاعلات التي تعمل على استقرار المعقد هي في الأساس قوى كارهة للماء لا يحدث أي تداخل تساهمي أثناء التعقيد^[70,69]، وهكذا تتعايش العديد من القوى بين الجزيئات في وقت واحد من أجل تعزيز استقرار المعقد والحفاظ عليه. تعتمد الأهمية النسبية لكل من القوى على طبيعة جزيء الضيف والمذيب إن أهم هذه القوى بين الجزيئات التي تضمن استقرار نظام المضيف – الضيف إضافة إلى القوى كارهة للماء هي تفاعلات فان دير فالس^[71].

إن تضمين الدكسترين الحلقي لجزيء الضيف يمكن أن يكون تضميناً جزئياً أو كلياً مما يؤدي إلى تكوين معقدات من المحتمل أن تشتمل على عدة جزيئات من المضيف أو جزيئات الضيف^[72]. يعتبر حجم وتجويف الدكسترين الحلقي من أهم العوامل المؤثرة في قياس المتكافئ والاستقرار، يمثل الشكل 7.I بعض أمثلة لمجمعات ضيف ودكسترين حلقي بترتيبات هيكلية مختلفة:



الشكل 7.I: تمثيل تخطيطي لبعض أنواع القياس المتكافئ.

أكثر معقدات التضمين شيوعاً هي من النوع 1:1، أي أن جزيء الدكسترين الحلقي واحد يتوافق مع جزيء ضيف مشمول كلياً أو جزئياً^[73]. إذا كان الجزيء أكبر من أن يتسلل بالكامل داخل التجويف فإن نهايته الأخرى التي تترك خالية يمكن بدورها تغليفها بجزيء آخر من الدكسترين الحلقي في هذه الحالة ننتهي بتكوين مركب من نوع 2:1^[74]، كما يجب أن يكون التجويف كبيراً بما يكفي لإحتواء جزيء الضيف أو على الأقل جزء منه ولكن ليس كبيراً جداً بحيث لا يمر هذا الجزيء فقط عبر التجويف دون إنشاء تجاذبات، كما قلنا سابقاً أن الدكستريانات الحلقية الثلاثة بها تجاويف بأحجام مختلفة وينتج عن هذا الاختلاف أن α -CD يضمن المزيد من الجزيئات ذات الكتل الجزيئية المنخفضة أو تحتوي على سلسلة أليفاتية و β -CD يشكل معقدات تضمين مع الجزيئات العطرية أو الجزيئات الحلقية غير متجانسة بينما γ -CD يشكل معقدات تضمين مع جزيئات أكبر تحتوي على عدة حلقات^[75].

يمكن أن يحدث التغليف الجزيئي في كل من الحالة السائلة والصلبة حيث يعطي تكوين معقد التضمين الدكسترين الحلقي وجزئ ضيف معقدات تضمين بخصائص فيزيائية وكيميائية جديدة ومختلفة عن تلك التي كانت قبل التعقيد^[76] كالتغيير في الذوبانية، التغيير في التفاعل الكيميائي، تعديل الخصائص الطيفية للضيف والضيف (الإنزياح الكيميائي في الرنين المغناطيسي النووي، الطول الموجي للامتصاص الأقصى في القياس الطيفي للأشعة فوق البنفسجية)، تعديل الخصائص الكيرالية، تعديل الخصائص البيولوجية، وما إلى ذلك.

تعتمد الطرائق المستخدمة لإكتشاف وتحليل التضمين على قياس هذه الخصائص. من المهم التأكيد على أن التحليل الكامل والفعال لمركب التضمين المحتمل يجب أن يقدم إجابات تتعلق بواقع التضمين، القياس المتكافئ وثابت ارتباطه كما يجب أن يقترح بنية ثلاثية الأبعاد لمركب التضمين ومع ذلك من بين التقنيات التحليلية المستخدمة بشكل شائع القليل منها يمكنه الإجابة على هذه الأسئلة غالباً ما يكون هذا بسبب القيود التقنية أو النظرية، من بين الطرائق المستخدمة للكشف عن التضمين:

- الأشعة السينية.
- الرنين المغناطيسي النووي.
- تقنيات Spectrophotometry^[77,78].

2.3.I. العوامل المؤثرة على عملية التضمين :

1- حجم التجويف:

يجب أن يكون حجم التجويف الدكسترين الحلقي كبيراً بما يكفي لإستيعاب جزيء الضيف فإذا كان حجم التجويف صغير جداً فلن يتمكن جزيء الضيف من الدخول ولن يتشكل معقد التضمين، وإذا كان كبير جداً فسيكون هناك مساحة كبيرة فارغة داخل التجويف مما قد يؤدي إلى عدم استقرار معقد التضمين وكذلك من ناحية قوى التفاعل بين المضيف والضيف حيث تعتمد هذه الأخيرة على حجم التجويف، ففي التجويفات

الصغيرة تكون التفاعلات أقوى بينما في التجويفات الكبيرة تكون التفاعلات أضعف بسبب المسافة الأكبر بين الضيف وجدران التجويف للمضيف^[79].

2- تأثير الرقم الهيدروجيني:

يؤثر الرقم الهيدروجيني على: خصائص الدكسترين الحلقي مثل قابلية ذوبانه وتفاعله حيث يمكن أن تؤدي هذه التغييرات في الدكسترين الحلقي إلى التغيير في قدرته على تكوين معقدات تضمين مع جزيئات أخرى كما يؤثر على شحنة جزيء الضيف وقوى التفاعل بين المضيف والضيف.

3- تأثير درجة الحرارة:

تلعب درجة الحرارة دورا هاما في تكوين واستقرار معقدات التضمين في الدكسترين الحلقي من خلال التأثير على:

- الديناميكية الحرارية حيث كلما ارتفعت درجة الحرارة تزداد الطاقة الحركية للجزيئات مما يؤدي إلى زيادة حركتها داخل تجويف الدكسترين الحلقي، يمكن أن يؤدي ذلك أيضا إلى تفكك معقدات التضمين مما يقلل من استقرارها.

- قوى التفاعل قد يؤدي ارتفاع درجة الحرارة إلى التقليل في قوى التفاعل بين الضيف والمضيف مما يؤدي إلى تفكك معقدات التضمين وفي حالات أخرى قد تؤدي هذه الأخيرة إلى زيادة في قوى التفاعل بين الضيف والمضيف وبالتالي استقرار معقدات التضمين^[31].

3.3.I. القوى المشاركة في معقدات تضمين الدكسترين الحلقي :

إن ظاهرة التعقيد هي نتيجة للعديد من التجاذبات المتبادلة بين جزيء المضيف وجزيء الضيف والمذيب لذلك تم تسليط الضوء على شرح هذه التفاعلات من خلال الكثير من الدراسات للقوى الدافعة التي نتجت أثناء التعقيد ومن بين أكثر القوى الدافعة مناقشة هي:

- التجاذبات الكهروستاتيكية:

الطاقة الكهروستاتيكية هي التجاذب المشترك المتبادل بين توزيعات شحنة إثنين من الجزيئات يشمل التفاعل جميع القوى الكهروستاتيكية الناتجة عن الشحنات الدائمة وثنائيات الأقطاب والأقطاب المتعددة الكبيرة الموجودة في النظام، يمكن تقسيم التجاذبات الكهروستاتيكية إلى ثلاثة أنواع^[81,80]:

- تجاذب الأيوني.
- تجاذب الأيوني-ثنائي القطب.
- تجاذب ثنائي القطب-ثنائي القطب.

- تجاذب فان دير فالس:

قوى فان دير فالس (VDW) والتي سميت على اسم الهولندي "يوهانس ديديرىك فان دير فالس" الحائز على جائزة نوبل في الفيزياء عام 1910، هي قوى كهرومغناطيسية ضعيفة من أصل كمي تعمل بين الجزيئات وحتى الذرات المحايدة تم تقديمها في البداية في شكل مصطلحات ظاهرية (Phenomenology) في معادلة حالة ما يسمى بغازات VDW الحقيقية لأنها لم تعد تتصرف وفق لقانون الغاز المثالي. كان من الضروري إنتظار إكتشاف معادلة شرودينجر لنمذجة هذه القوى بشكل أكثر دقة، ان قوى فان دير فالس هي في الأساس مزيج من ثلاثة أنواع مختلفة من القوى الناتجة عن تأثيرات مختلفة^[31]:

- **قوة كيسوم "Keesom"** : هي قوة ضعيفة تجذب الجزيئات غير القطبية الى بعضها البعض وتنشأ هذه القوة عندما تكون ثنائيات الأقطاب مؤقتة في الجزيء غير قطبي، حيث عندما تقترب هذه ثنائيات الأقطاب المؤقتة تنشأ قوى تجاذب كهربائية.

- **قوة ديبي "Debye"** : هي قوة ضعيفة تجذب الجزيئات القطبية وتنشأ عندما تتفاعل ثنائيات الأقطاب الدائمة في جزيء قطبي مع جزيء قطبي آخر.

- **قوة لندن "London"** : يمكن لحركة إلكترونات الجزيء في حالة الجزيئات غير القطبية أن تخلق عزمًا فوريًا ثنائي القطب يمكن أن يستقطب الجزيئات المجاورة^[82].

- الروابط الهيدروجينية:

تنتج الرابطة الهيدروجينية من التفاعل الكهروستاتيكي بين ذرة الهيدروجين المرتبطة تساهميا بذرة أكثر كهروسلبية (المانح) (S، N، O) وذرة ثنائية أكثر كهروسلبية تملك زوج غير مشترك من الإلكترونات (مستقبل) (O-H...O = C)، طاقة الرابطة الهيدروجينية أكبر بعشر مرات من طاقة فان دير فالس.

تلعب الرابطة الهيدروجينية دورا كبيرا في استقرار هياكل البروتينات، الأحماض النووية وفي تبادل البروتينات غالبا ما تكون الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات ويمكن أن تكون داخل الجزيئات إذا سمحت بذلك طبيعة الذرات وهندسة الجزيء. في كيمياء الدكستريين الحلقي تم تحديد أهمية الترابط الهيدروجيني جيدا في معقد التضمين في الطور الصلب أظهر عدد من الهياكل البلورية لمعقدات الدكستريين الحلقي بوضوح وجود روابط هيدروجينية بين الضيف وهيدروكسيل الدكستريين الحلقي^[83,84,85].

- التفاعلات الكارهة للماء:

تعتبر التأثيرات الكارهة للماء بمثابة مظهر من مظاهر استبعاد الجزيئات الكبيرة أو الجزيئات من المذيبات القطبية (غالبا الماء)، تلعب هذه التأثيرات دورا هاما في تعقيد الجزيئات العضوية بواسطة المضيف في الماء ويمكن تقسيمها إلى مكونين: القصور الحراري ومحتوى حراري^[86,87].

- تأثير المحتوى الحراري (الأنثاليبي) الكاره للماء يتكون من تثبيت جزيئات الماء التي لم تعد تحل المضيف بعد التعقيد مع المضيف.
- تأثير القصور الحراري (الأنثروبي) الكاره للماء يتكون من أكبر استمرارية في بنية المذيب بعد التعقيد بين جزيء المضيف وجزيء المضيف.

4.3.I. آلية التعقيد في الدكستريين الحلقي :

يمكن تقسيم آلية التعقيد إلى ست مراحل رئيسية:

- * **التقارب:** تقترب جزيئات الدكستريين الحلقي من جزيء المضيف حيث تعتمد عملية التقارب على:
- * **الحجم:** يجب أن يكون حجم جزيء المضيف متوافقاً مع حجم تجويف الدكستريين الحلقي.
- * **القطبية:** يمكن أن تتفاعل جزيئات الدكستريين الحلقي القطبية مع جزيئات المذيب القطبية.
- * **الشكل:** يمكن أن تتفاعل جزيئات الدكستريين الحلقي ذات الشكل المحدد مع جزيئات المذيب ذات الشكل المحدد.
- * **تفكيك المذيب:** تفقد جزيئات الماء الموجودة داخل تجويف الدكستريين الحلقي روابطها الهيدروجينية حيث تُطرد جزيئات الماء من تجويف الدكستريين الحلقي.
- * **تفكيك الماء حول المضيف:** تفقد جزيئات الماء الموجودة حول جزيء المضيف روابطها الهيدروجينية مع بعضها البعض وتُطرد جزيئات الماء من حول جزيء المضيف.
- * **التفاعلات بين الدكستريين الحلقي والمضيف:** تتفاعل مجموعات جزيء المضيف مع الوظائف الموجودة على حافة أو داخل تجويف الدكستريين الحلقي يمكن أن تشمل هذه التفاعلات:
 - تفاعلات فان دير فالس: تفاعلات ضعيفة بين الجزيئات غير القطبية.
 - روابط هيدروجينية: تفاعلات قوية بين جزيء قطبي وجزيء آخر يحتوي على ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة كهربية سالبة.
 - تفاعلات أيونية: تفاعلات بين أيونات موجبة وأيونات سالبة.

- * **إعادة هيكلة الماء:** تُعاد هيكلة جزيئات الماء حول أجزاء جزيء المضيف المعرضة للمذيب بعد تضمينها، تتشكل روابط هيدروجينية جديدة بين جزيئات الماء وجزيء المضيف.

* استقرار المركب: يعتمد استقرار المركب على قوة التفاعلات بين الدكستريين الحلقي والضيف كلما كانت التفاعلات أقوى كان المركب أكثر استقراراً [88].

5.3.I. تطبيقات مجمعات التضمين :

تستفيد المجالات الرئيسية بتطبيق معقدات التضمين المكونة من الدكستريين الحلقي بشكل أساسي من الطبيعة المتوافقة حيويًا للدكستريين الحلقي وتعديلات السلوك الفيزيائي والكيميائي لضيف عن طريق تضمين ضيف في التجويف الجزيئي للضيف، وبالتالي هناك عدد كبير جدًا من التطبيقات في المجال الصيدلاني (الإذابة، التثبيت، زيادة التوافر البيولوجي للمكونات النشطة) والأغذية الزراعية ومثبتات الروائح والأصباغ هذه المركبات موجودة أيضًا بشكل كبير في الكيمياء التحليلية والتحفيز الكيميائي مع تطبيقات كمثبتات للمواد الحساسة للضوء أو الأكسجين أو محفزات كيميائية أو كروماتوغرافيا الغاز أو الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء [89].

4.I. خاتمة:

في ضوء الدراسة الببليوغرافية خلال هذا الفصل المتعلقة بمعقد التضمين المكون من المضيف والضيف: الأوكالبيتول/بيتا دكستريين الحلقي ودراسة هياكلها وخصائصها وتوسع مجال تطبيقاتها، بدا لنا من المهم محاولة مساهمتنا في التحقيق في عملية تضمين الأوكالبيتول في تجويف بيتا دكستريين الحلقي من خلال دراسة نظرية مفصلة سيتم تحليل ومناقشة جميع نتائجها في الفصل الثالث.

المراجع

- [1] Villiers, A.: Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. C. R. Acad. Sci. 112, (1891) 536.
- [2] F. Schardinger, Wien. Klin. Wochenschr., 1904, 17, 207.
- [3] F. Schardinger, Zentralbl. Bakteriол. Parasitenk. Abt., 1905, 14, 772.
- [4] F. Schardinger, Zentralbl. Bakteriол, Parasitenk. Abt., 1911, 29, 188.
- [5] H. Pringsheim, Chemical CatalogueCo, R. Walton, New York., 1928.
- [6] H. Pringsheim, Chemistry of the Saccharides, McGraw-Hill, New York., 1932.
- [7] K. Freudenberg, W. Rapp, Ber. Dtsch, Chem. Ges., 1936, 69, 2041.
- [8] K. Freudenberg, H. Boppel, M. Meyer-Delius, Naturwissenschaften., 1938, 26, 123.
- [9] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1938, 71, 1596.
- [10] K. Freudenberg, F. Cramer, Zeitschrift für Naturforschung B., 1948, 3, 464.
- [11] K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, Ger Patent., 1953, 895.
- [12] Fourmentin S. ;Crini,G. ;Lichtfouse,E. ;Cyclodextrin Fundamentals, Reactivty and Analysis.Springer International Publishing AG,Switzerland,2019.
- [13] Fenyvesi, E. ; Tasa, K. ;Statistical Overview in Cyclodextrin Research and Technology. Cyclodextrin News,1.
- [14] G. Schmid, Trends Biotechnol., 1989, 7, 244.
- [15] Toth,B. ;Wacker World Wide Corporate Magazine,2005 ,28.
- [16] W.Saenger, J.Jcob, K.Gessler, T.Steiner, D.Hoffmann, H.Sanbe, K.Koizumi, S.M.Smith, T.Takaha, Chem. Rev, 1998, 98, 1787.

- [17] Saenger, W.; Jacob, J.; Gessler, K.; Steiner, T.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha, T. Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues Beyond the Doughnut. *Chem. Rev.* 1998, 98 (5), 1787–1802.
- [18] Lipkowitz, K.B. ; *Chemistry Review*, 98, 1998, 1829.
- [19] P. Blach , S. Fourmentin , D. Landy , F. Cazier, G. Surpateanu, *Chemosphere.*, 2008, 70, 374.
- [20] B. Gidwani, A. Vyas, *Colloid. Surface. B.*, 2014, 114, 130.
- [21] A. Harada, Y. Takashima, H. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 875.
- [22] DJEBNOUNE fateh.: théorique des complexes d'inclusion Edaravone /beta-cyclodextrine par la mécanique quantique basée sur les méthodes PM3 et ONIOM. Université 8 mai 1945 Guelma. 2012.
- [23] Larsen, K.L. (2002). Large cyclodextrins . *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 39, 1033, 1046.
- [24] X. Jin , X. Wang , C. Ren , Y. Miao , L. Yi, *J Mol Model*, Springer-Verlag 2010 .
- [25] M.E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2007, 59, 645.
- [26] S.V. Kurkov, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.*, 2013, 453, 167.
- [27] Loftsson, M.E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, 62, 1607.
- [28] T. Loftsson, M.E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.*, 2011, 63, 1119.
- [29] V.J. Stella, Q. He, *Toxicol. Pathol.*, 2008, 36, 30.
- [30] N. Sebane, F. Bounar, Etude comparative par la méthode DFT des complexes d'inclusion du zaltoprofène avec la beta-cyclodextrine et la cucurbit

7urile,mémoire de Master II en Sciences de La Matière :Spécialité : Chimie Physique et Analytique, université 08 mai 1945 ,Guelma, 2021.

[31] NOUIOUA HAJER: Theoretical investigation of inclusion complexes based on β –Cyclodextrin.Echahid Cheikh Larbi Tebessi University2021/2022.

[32] W. Saenger, Angew. Chem., 1980, 19, 344.

[33] K. Harata, J.L. Atwood, J. A. D. Davis, D.D. Macnicol, Inclusion Compounds Oxford University Press London. 1991. Vol 5. Chapeter 9.

[34] S. Li, W.C. Purdy, Chem. Rev., 1992, 92, 1457.

[35] H. M. C. Marques, Rev. pharm., 1994, 44, 77.

[36] H. Dodziuk, VCH, New York., 1995, 10, 220.

[37] Y. Inoue, NMR Spectrosc., 1993, 27, 59.

[38] G.A. Jeffrey, W. Saenger. Hydrogen Bonding in Biological Structures, Springer, Berlin, 1991.

[39] Z. Juvancz, J. Szejtli, Chem., 2002, 21, 379.

[40] E.B. Tilden, C. S. Hudson, J. Bacteriol., 1942, 43, 527.

[41] A.G. Lane, S.J. Pirt, J. Appl. Chem Biotechnol., 1971, 21, 330.

[42] M. Makela, T. Korpela, J. Puisto, S. Laakso, J. Agric, Food. Chem., 1988, 36,

[43] S. Laakso, P. Leivo, M. Makela, T. Korpela, Starch., 1984, 36, 432.

[44] P.K. Zarzycki, J. Nowakowska, A. Chmielewska, H. Lamparczyk, J. Planar Chromatogr., 1995, 8, 227.

[45] D.Penninga, B. Strokopytov, H. J. Rozeboom, C.L. Lawson, B. W. Dijkstra, J . Bergsma, L. Dijkhuizen, Biochemistry., 1995, 34, 3368.

- [46] P. Y. Grosse, F. Pinguet, J. M. Joulia, C. Astre, F. Bressolle, J. Chromato., 1997, 694, 219.
- [47] T. Loftsson and H. Friðriksdóttir, Int. J. Pharm., 1998, 163, 115.
- [48] M.E. Brewster and T. Loftsson. P. Gupta and G. Brazeau, Eds. Interpharm Press, Denver, USA., 1999, 307.
- [49] T. Loftsson, Pharm. Technol. Europe., 1999, 11, 20.
- [50] T. Loftsson, Pharm. Technol. Europe., 1999, 23, 40.
- [51] T. Loftsson, Cyclodextrin News., 2001, 15, 23.
- [52] M.L. Bender, M. Komiyama, Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin. 1978.
- [53] J. Szejtli, Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.
- [54] M.Maury, J . Roque, Biofutur., 1986, 49, 17.
- [55] K.H. Frömming, J. Szejtli, Cyclodextrins in Pharmacy, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994.
- [56] E. Fenyvesi, J. Inclusion Phenom., 1988, 537.
- [57] G.M. Cragg, D.J. Newman, Natural products: a continuing source of novel drug leads. Biochim Biophys. Acta, 1830 (6) (2013), pp. 3670-3695, 10.1016/j.bbagen.2013.02.08.
- [58] fi eam 1870, hadad F. S. Cloez asm "al'uwkalibtula" wa'arjaeah 'iilaa aljuz' alsaayid min zayt al'uwkalbitus alkurawi.
- [59] G.H.Seol , K .Y.Eucalytol and its role in chronic diseases Adv .Exp .Med .Biol .,929(2016),pp.389-398.

- [60] A.E.Sadlon,D.W.Lamson Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalytus oil and simple inhalation devices. *Alter.Med Rev.*,15(1)(2010),pp.33-47.
- [61] S. Aparicio, et al.Properties of 1,8-cineole: a thermophysical and theoretical study.*J. Phys. Chem. B*, 111 (12) (2007), pp. 3167-3177, 10.1021/jp067405b.
- [62] X. Poitou, C. Thibon, P. Darriet-1,8cineole in french red wines: evidence for a contribution related to its various origins.*J. Agric. Food Chem.*, 65 (2) (2017), pp. 383-393/10.1021 ,acs.jafc.6b03042
- [63] PubChem,US National Library of Medicine.22April2023.
- [64] U.R.Juergens,et al.Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol(eucalyptol) in bronchial asthma :double-blind placebo-controlled trial.*Respir.Med*, 97(3)(2003),pp.250-256,10.1053/rmed.2003.1432.
- [65] S. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M.A. Martyn, *Ars.Pharm.*, 1995, 36, 187.
- [66] R. Yang, J-B. Chen, X-Y. Dai, R. Huang, C-F. Xiao, Z-Y. Gao, B. Yang, L-J. Yang, S-J. Yan, H-B. Zhang, C. Qing, J. Lin, *Carb.Polymers.*, 2012, 89, 89
- [67] BilensoyI, John Wiley & Sons., 2011, p25.
- [68] H. Connors, *J.Pharm.Sci.*, 1995, 84, 843.
- [69] E. Schneiderman, A.M. Stalcup, *J . Chromatogr B.*, 2000, 745, 83.
- [70] K. Surendra, N.S. Krishnaveni, R. Sridhar, K. Rama Rao, *J. Org.Chem.*, 2006, 71, 5819.
- [71] L. Liu, Q-X. Guo, *J.Chem.Inf.Comput.Sci.*,1999, 39, 133.
- [72] W. An, H. Zhang, L. Sun, A. Hao, J. Hao, F. Xin, *Carbohydrate Research.*, 2010, 345, 914.
- [73]M. Kodaka, *J.Phys.Chem.A.*, 1998, 102, 8101.
- [74]M. Kikuchi, Y. Uemura, F. Hirayama, M. Otagiri, K. Uekama, *J.Incl.Phenom.*, 1984, 2, 623

- [75] Del Valle, E.M. Martin, Proc. Biochem., 2004, 39, 1033.
- [76] Elise DEUNF : Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines. Université Pierre et Marie Curie. 2010, P 21.
- [77] Song Song Li. William, C. Purdy, Chem. Rev., 1992, 92, 1457.
- [78] P. Le Thuaud, B. Martel, Int. J. Pharm., 1988, 175, 205.
- [79] A. Douhal, Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology, volume 1, (2006) Elsevier B.V; p 29-30, 83-84.
- [80] (a) Y. Matsui, A. Okimoto, Bulletin of the Chemical Society of Japan., 1978, 51, 3030. (b) A.K. Yatsimirsky, A. V. Eliseev, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1991, 2, 1769.
- [81] M. SuzuKi, K. Ito, C. Fushimi, T. KoNDo, Chem. Pharm. Bull., 1993, 41, 942.
- [82] A. Gafni, Y. Cohen, J. Org. Chem., 1997, 62, 120.
- [83] T. Nakagawa, S. Immel, F.W. Lichtenthaler, H.J. Linder, Carbohydr. Res., 2000, 324, 141.
- [84] T. Aree, J. Jacob, W. Saenger, H. Hoier, Carbohydr. Res., 1998, 307, 191.
- [85] T. Steiner, W. Saenger, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1995, 20, 2087.
- [86] Blokzijl W., Engberts J.B.F.N.: Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 32 (1993) 1545-1579.
- [87] Finney J.L.: Overview lecture. Hydration processes in biological and macromolecular systems. Faraday Discuss. 103(1996) 1-18.
- [88] S.Muñoz-Botella, B.del Castillo, M.A. Martyn, Ars Pharm, 1995, 36: 187.
- [89] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, l'actualité chimique., 2001, 11, 18.

الفصل الثاني: طرق النمذجة الجزيئية

1.II. مقدمة:

تعتبر الكيمياء الحاسوبية أو النمذجة الجزيئية إحدى فروع الكيمياء التي نالت مكانة علمية هامة نظرا لدقة نتائجها فهي مجموعة من التقنيات الحسابية النظرية التي تسلط الضوء على مختلف المسائل والتعقيدات الكيميائية وطرق معالجتها وذلك عن طريق استخدام الحاسوب^[1].

وتكمن أهمية الكيمياء الحاسوبية في تداخلاتها مع مختلف العلوم الأخرى حيث شملت الكيمياء النظرية وميكانيك الكم والترموديناميك وغيرها. فطرق الكيمياء الحاسوبية آمنة ودقيقة وسهلة يتم استخدامها للوصول إلى مكتسبات إضافية حول المركبات التي تتم معالجتها في المختبر فهي تساعد على فهم المشكلة بشكل كامل ومعالجتها بطرق حسابية بسيطة بدلا من الوسائل التجريبية^[1]، حيث تعتمد على القوانين الأساسية للكيمياء والفيزياء والطرائق الرياضية والحاسوبية وبالتالي السماح بعرض ومحاكاة وتحليل وحساب العديد من الخصائص الجزيئية والفيزيائية والكيميائية مثل:

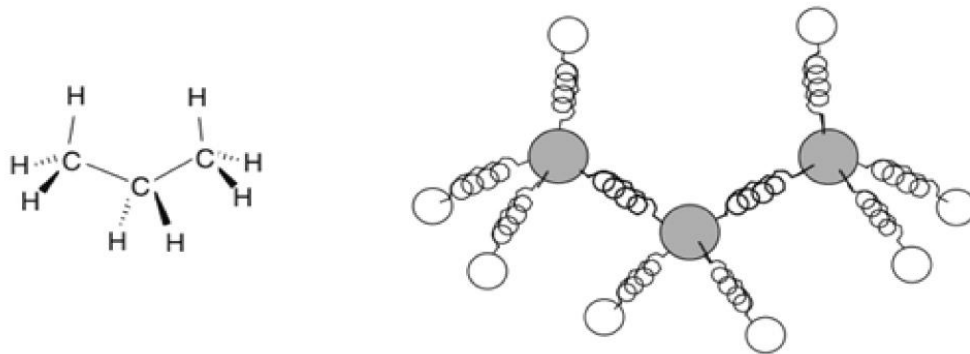
- تصور ورسم الجزيئات من البيانات الهيكلية.
- الحصول على معلومات عن حركات الجزيئات.
- تحديد عدة معلمات:
- ✓ المعلمات الهيكلية للجزيء: أطوال الروابط، زوايا التكافؤ، زوايا ثنائية السطح.... إلخ.
- ✓ معلمات الطاقة: طاقة التعقيد، طاقة التشوه، المحتوى الحراري للتكوين.... إلخ.
- ✓ المعلمات الإلكترونية: كالشحنات الذرية.
- ✓ المعلمات الفراغية: كسطح الطاقة الكامنة والحجم الجزيئي.
- الإرتباط بين الخصائص والهيكل.
- كما يمكن أن توفر الكيمياء الحاسوبية فكرة دقيقة عن بنية الحالة الإنتقالية لتفاعل معين، وهو أمر صعب إن لم يكن مستحيلا للكيمياء التجريبية.
- يمكن توقع وحساب مطيافيات مختلفة مثل: IR, RAMAN, UV, RMN وخاصة المركبات المجهولة والجديدة.
- الخصائص الحرارية (الانتالبي، الانتالبي الحرة...).
- آليات التفاعلات والفعالية الكيميائية^[2,3].

كما تستخدم الكيمياء الحاسوبية أيضا لفحص أنواع الأنشطة البيولوجية التي تشمل: إلتفاف البروتين والتغيرات التوافقية المرتبطة بالوظيفة الجزيئية البيولوجية والتقدير الجزيئي للبروتينات وتطوير الأدوية^[4].

في هذا الفصل سوف نقدم وصفا للأسس النظرية لأهم طرائق الكيمياء الحاسوبية كالميكانيكا الجزيئية وميكانيكا الكم التي تأخذ في الاعتبار البنية الإلكترونية للنظام وتستند إلى معادلة شرودينجر، في حين تعتمد الميكانيكا الجزيئية على مبادئ الفيزياء الكلاسيكية بينما تستعمل الديناميكا الجزيئية لدراسة حركة الذرات والجزيئات^[2].

2.II. الميكانيكا الجزيئية :

هي إحدى الطرق التجريبية التي تستخدم حقل القوة الذي يعبر عن مجموعة من المعاملات والمعادلات التي تصف الذرات والعلاقة فيما بينها (تصف أنواع التأثير المتبادل بين الذرات) وهي أداة حسابية متاحة للكيميائي لكونها بسيطة وسريعة ويمكن تطبيقها لحساب الطاقة وإيجاد الأشكال الهندسية للجزيئات الكبيرة مثل البروتينات والإنزيمات^[5]. تطورت الميكانيكا الجزيئية إلى حد كبير لتحديد الخصائص الديناميكية الحرارية للجزيئات^[6,7]، حيث تعتمد على تمثيل الذرات بواسطة كرات ذات كتل وأنصاف أقطار مختلفة تمتلك شحنة وتوصف الروابط بأنها نوابض (متصلة ببعضها بواسطة نوابض)^[5].



الشكل 1.II: تمثل جزيء البروبان حسب مبدأ طريقة الميكانيكا الجزيئية^[5].

تهدف الميكانيكا الجزيئية إلى حساب طاقة تشكيل جزيء معين، حيث أن هذه الطاقة عبارة عن مجموع طاقات الترابط واللاترابط ويمكن صياغتها رياضياً كما يلي^[8]:

$$E = E_{bond} + E_{non-bonded} \dots \dots \dots$$

$$E = E_{Stretch} + E_{Bend} + E_{Torsion} + E_{VDW} + E_{Coulombic} \dots \dots$$

حيث أن طاقات الترابط هي:

$E_{Stretch}$: طاقة إستطالة الرابطة أي طاقة الشد.

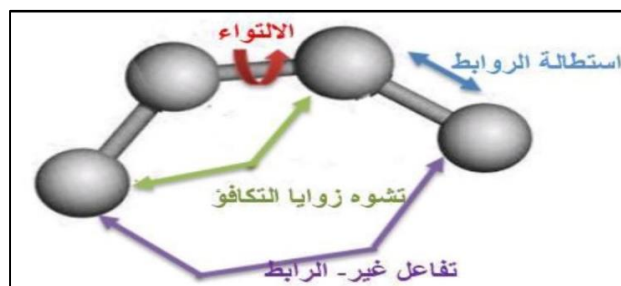
E_{Bend} : طاقة الإنحناء (طاقة الزاوية).

$E_{Torsion}$: طاقة الالتواء (الناتجة عن دوران الذرات حول رابطة ما).

وطاقات الالتراط هي:

E_{VDW} : طاقة فان دير فالس.

$E_{Coulombic}$: الطاقة الكهربائية الساكنة.



الشكل 2.11: التفاعل داخل الجزيء بين الذرات المترابطة وغير المترابطة.

وعبارة كل طاقة كالتالي:

الجدول 1.11: عبارات طاقات التفاعل.

عبرة الطاقة	التمثيل
$E_{str} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2$	
$E_{bend} = \sum_{bonds} K_v (v - v_{eq})^2$	
$E_{tor} = \sum_{bonds} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)]$	
$E_{vdw} = \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6}$	
$E_{qq} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$	

تستخدم عدة طرق لحساب الطاقة في الميكانيكا الجزيئية وتختلف هذه الطرائق باختلاف حقول القوة نذكر منها طريقتين^[9]:

•AMBER :Assisted Model Building with energy Refinement

تستخدم في دراسة الجزيئات الحيوية مثل البروتينات والنيوكليوتيدات^[10].

•CHARMM: Chemistry at HARv ard Macromolecular Mechanic

تستخدم عادة في الدراسات البيولوجية والصيدلانية^[10].

3.II. ميكانيكا الكم :

1.3.II. معادلة شرودنجر :

تم وضع قواعد الحساب الكمومي في عام 1925 من قبل Jordan و Heisenberg ثم وضع عليها شرودنجر اللمسات الأخيرة سنة 1926 بواسطة معادلته الشهيرة التي تجعل من الممكن وصف الطبيعة المجهرية للمادة بدقة^[11]. وهي المبينة في العلاقة التالية:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

حيث:

$\hat{H}$: الهاملتوني الكمي (The Hamiltonian operator)

Ψ : الدالة الموجية (the Wave function)

E : قيمة الطاقة الخاصة لمعامل الهاملتوني (The energy eigenvalue of the Hamiltonian operator)

كما يمكن التعبير عن الهاملتوني $\hat{H}$ على أنه مجموع الطاقة الحركية والكامنة للنواة والإلكترونات كما في المعادلة التالية:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{nn}$$

حيث ان:

$\hat{T}_n$: معامل يمثل الطاقة الحركية للنواة.

$\hat{T}_e$: معامل يمثل الطاقة الحركية للإلكترون.

$\hat{V}_{ee}$: معامل يمثل التأثير المتبادل بين الإلكترون و النواة.

$\hat{V}_{nn}$: معامل يمثل التأثير المتبادل بين النواة والنواة.

ويمكن التعبير عنه رياضيا بالشكل التالي:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^{electrons} \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_A^{nuclie} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^{electrons} \sum_A^{nuclie} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i<j}^{electrons} \sum_j \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A<B}^{nuclie} \sum_B \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

حيث أن:

Z : الشحنة.

M_A : نسبة كتلة النواة A إلى كتلة الإلكترون.

R_{AB} : البعد بين النواة A و النواة B .

r_{ij} : البعد بين الإلكترون j والإلكترون i.

r_{iA} : البعد بين الإلكترون i و النواة A .

حل هذه المعادلة جد معقد وهي غير ممكن إلا في حالة ذرة الهيدروجين أو أشباه الهيدروجين (التي تحتوي على إلكترون واحد) ، لذلك وجب وضع بعض التقريبات لتسهيل الحل.

II.3.2. بورن- أوبنهايمر (Born – Oppenheimer)

يعتبر تقريب بورن -أوبنهايمر أول التقريبات المستعملة لحل معادلة شرودنجر تم وضعه من قبل "ماكس بورن" و"روبرت أوبنهايمر" عام 1927 [12]، حيث إفترض العالمان أنه يمكن فصل حركة الأنوية عن حركة الإلكترونات في هاملتونيان بدون فقد الدقة المطلوبة وذلك راجع الى كتلة النواة أكبر بكثير من كتلة الإلكترونات (كتلة الإلكترون أقل بحوالي 1836 مرة من كتلة النواة)، أي أن حركة النواة بطيئة جدا مقارنة مع حركة الإلكترونات وبالتالي يمكن إعتبار أن النواة ثابتة [12] أي تهمل طاقتها الحركية $T_{NN} = 0$ [13]، إذن يمكن كتابة معادلة شرودنجر على الشكل التالي:

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

ويكتب العامل الهاملتوني الإلكتروني [12] كالتالي:

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_i^{electrons} \nabla_i^2 - \sum_i^{electrons} \sum_A^{nuclei} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i<j}^{electrons} \sum_j \frac{1}{r_{ij}}$$

3.3.II. تقريب هارترى-فوك (Fock- Hartree)

يعتمد تقريب هارترى-فوك على نموذج الإلكترون المستقل، حيث يكون فيها التقريب الأساسي هو تقريب الحقل المركزي أي أن كمون التنافر الإلكترون-الإلكترون يحسب على أساس تكامل جميع الإلكترونات. وهذا ما يعطي محصلة التنافر الإلكترون-الإلكترون ولا يأخذ بعين الاعتبار تأثير الإلكترونات فيما بينها.

الطاقة المحسوبة عن طريق تقريب هارترى-فوك دائماً أكبر أو تساوي الطاقة الحقيقية. إحدى خصائص هذه النظرية أنها تقسم معادلة شرودينجر متعددة الإلكترونات إلى عدة معادلات بسيطة أحادية الإلكترون وحل معادلة الإلكترونية يعطي دالة موجية وحيدة الإلكترون وتسمى مداراً، وتعطي طاقة تسمى طاقة المدار [15,14]، وبذلك تكون الطاقة الإلكترونية الكلية للنظام مساوية لمجموع الطاقات المدارية:

$$E = \sum E_i$$

يكتب الهاملتوني للجملة على الشكل التالي:

$$H = \sum_i H_i$$

$$H_i = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + U_i(r_i) + V_n(r_i)$$

حيث:

$U_i(r_i)$: يمثل الطاقة الكامنة للإلكترون i.

$V_n(r_i)$: تمثل الكمون الفعلي لهارترى.

وتكتب الدالة الموجية الكلية لنظام ذو N إلكترون كجداء لدوال الحالة على الشكل:

$$\Psi(r_1, r_2, \dots) = \prod_{i=1}^N \Psi_i(r_i)$$

4.3.II هارترى-فوك-روثان Hartree-Fock-Roothaan

نظرا لمعادلات هارترى-فوك المعقدة جدا والتي لا تعطي حلول مباشرة بتقنيات التحليل العددي، ومن أجل الحصول على حل بسيط استخدم روثان طريقة الجمع الخطي للمدارات الذرية (OM-CLOA) لبناء المدارات الجزيئية OM^[13]، حيث يعبر عن المدارات الجزيئية (OM) على شكل مجموع خطي للمدارات الذرية (OA) حيث يسمى بتقريب "CLOA"، وتعتمد هذه الطريقة عموما على وصف المدار الجزيئي ϕ_i بواسطة تركيب خطي للمدارات الذرية ϕ_μ ^[16] وتكتب على الشكل التالي:

$$\phi_i = \sum_{p=1}^m C_{pi} \phi_\mu$$

C_{pi} : معاملات المدارات الذرية (OA). m : عدد المدارات الذرية مجمعة.

5.3. II الطرق النصف تجريبية : Semi Empirical Methods

تعتمد طريقة الحساب في الطرق النصف تجريبية على معادلة شرودنجر لذلك تعد من الطرق الشبيهة إلى حد كبير لطرق Ab-initio^[18,17] إلا أن في هذا النوع من الحسابات يتم حل معادلة شرودنجر بمعاملات تجريبية، حيث يتم استبدال التكاملات المعقدة في طرق Ab-initio بمعاملات وتكاملات تجريبية أي أنها تهدف إلى التقليل من عدد التكاملات خاصة التكاملات ثنائية الإلكترونات.

في معظم الأحيان هذه الطرق تستخدم تقريب التكافؤ حيث يعتمد هذا التقريب على حقيقة أن إلكترونات التكافؤ هي التي تتدخل في الروابط الكيميائية وبالتالي تحدد خصائص النظام ويتم التعامل مع الإلكترونات الداخلية كجزء من التقريب، كذلك معظم الطرق التجريبية تهمل تأثير استقطاب الإلكترونات الداخلية وإرتباط حركة الإلكترونات الداخلية والإلكترونات التكافؤ. يتم إدخال هذه التأثيرات عن طريق وضع معايير ملائمة لهذه الطرق وتعد الطرق النصف تجريبية بطيئة مقارنة بطرق الميكانيكا الجزيئية إلا أنها أسرع نوعا ما من طرق Ab-initio^[20,19].

من أهم تصنيفات الطرق النصف التجريبية:

• **AM1 (Austrin Model 1) :**

المقترح من قبل Dewar عام 1985 حيث حاول من خلالها تصحيح عيوب MNDO^[21] التي لا تعالج المعادن الانتقالية^[22]، فهي طريقة سريعة جدا شائعة لنمذجة المركبات العضوية حيث تعطي نتائج أكثر دقة على خلاف بقية الطرائق النصف تجريبية تستخدم لتحسين طاقات التنشيط وتوقع الهندسة الجزيئية وتكون أكثر دقة لطاقات رابطة الهيدروجين^[1].

• **PM3 (Parametric Model 3) تقريب :**

إقترحه Stewart في عام 1989^[23]، يقدم العديد من النقاط المشتركة مع AM1 (إمتدادا لطريقة AM1) يمكننا بواسطتها حساب الخصائص البنوية والطاقة الكلية وحرارة التشكل^[24] وتعتبر من أدق الطرائق النصف تجريبية التي يتضمنها برنامج (Hyperchem)^[1].

• **PM6 (Parametric Model 6) تقريب :**

من بين أحدث الطرق النصف تجريبية التي إقترحت سنة 2007 من طرف James J.P.Stewart^[25] والمستخدمة في الكيمياء الكمية، حيث تم استخدام أكثر من 9000 مركب لتطوير هذه الطريقة الجديدة إنطلاقا من PM5 و PM3 حيث إمتدت الى استخدام المدارات d^[26] وهي أكثر الطرق استخداما لمعقدات التضمين.

6.3.II. نظرية الدالة الوظيفية للكثافة Density Functional Theory DFT

هي طريقة عرفت إهتماما كبيرا في أواخر الثمانينات وحتى وقتنا الحاضر^[27]، فهي من هم الطرق المستعملة في الكيمياء النظرية والعمليات الحسابية الكمومية للبنية الإلكترونية للمادة بسبب إمكانية تطبيقها على أنظمة متنوعة وسرعة عالية. تعود أصول DFT إلى النموذج الذي طوره توماس وفيرمي (1927)^[28]، حيث كان لديهما فكرة دراسة إلكترونات النظام بواسطة غاز غير متجانس أي أن الإلكترونات حرة لا تؤثر على بعضها البعض^[29].

في هذا النموذج التفاعل الإلكتروني V_{ee} يقتصر على تنافر كولوم الكلاسيكي فقط وبعد بضع سنوات (1930) أضاف ديراك إنطلاقا من نموذج غاز الإلكترونات الحرة التبادل الوظيفي ويتم حسابها تحليليا^[30]. المشكل الرئيسي لهذه النماذج يكمن في عدم قدرتها على إعادة إنتاج البنية الإلكترونية والطبقة الذرية ومعالجة الرابطة الكيميائية إلا أنها تتنبأ بأن الجزيء أقل استقرارا من الذرات^[31]، ومع ذلك كان من الضروري إنتظار منتصف الستينيات (1964) حيث تناول Hohenberg و Kohn نظرية توماس – فيرمي أظهرها وجود دالة وظيفية للطاقة مرتبطة بمبدأ التباين والتي سمحت بوضع أسس نظرية "DFT"^[32].

اقترح Kohn و Sham سنة 1965 معادلات إلكترونية مشابهة لمعادلات هار تري -فوك، إنطلاقاً من مبدأها يمكن الحصول على الكثافة الإلكترونية وبالتالي الطاقة الكلية^[33].

تعتمد نظرية الدالة الوظيفية للكثافة على معادلة شرودنجر كمثيالاتها من طرق Ab-initio والطرق النصف التجريبية، إلا أنها تستخدم التوزيع الإلكتروني المباشر (دالة الكثافة الإلكترونية) بدلا من الدالة الموجية^[35,34]، يمكن التعبير عن الطاقة الإجمالية لنظام ما من خلال المعادلة التالية^[36]:

$$E_{DFT}(\rho) = T[\rho] + E_{nc}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

حيث:

$T[\rho]$: الطاقة الحركية للنظام غير التفاعلي.

$J[\rho]$: طاقة صد الإلكترون.

$E_{nc}[\rho]$: الكمون الخارجي.

$E_{xc}[\rho]$: طاقة التبادل – الارتباط الوظيفية.

الدالة الوظيفية لطاقة التبادل -إرتباط $E_{xc}[\rho]$ تتضمن جميع المعلومات التي لا يمكننا الحصول عليها وعادة يتم حسابها على اعتبارها مجموع للدالة الوظيفية للتبادل $E_x[\rho]$ والدالة الوظيفية للإرتباط $E_c[\rho]$ على النحو التالي:

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho]$$

تكمن مشكلة نظرية DFT في إيجاد تقريب جيد لطاقة الارتباط والتبادل $E_{xc}[\rho]$ حيث هناك عدة تقديرات تقريبية من أجل الوصول الى الشكل المثالي لهذه الدالة الوظيفية نذكر منها:

أ- تقريب الكثافة الموضعية LDA :

هو أقدم وأبسط الأنواع الوظيفية التي لا تزال قيد الاستخدام تعتمد على فكرة أن طاقة $E_{xc}[\rho]$ تعتمد فقط على كثافة الإلكترون ρ نفسها في موضع معين من الفضاء وبالتالي يسهل حسابها وتقدم غالبا أشكالاً هندسية جيدة ، مع ذلك فإنها تميل إلى إعطاء أخطاء في الطاقة وتجعل الروابط بشكل عام قوية للغاية^[37] وتكتب طاقة التبادل – إرتباط بالمعادلة التالية^[38]:

$$E_{XC}^{LDA}(\rho) = \int \rho(r) E_{XC}(\rho(r)) dr^3$$

ب- تقريب الميل الطبيعي GGA:

يعطي نتائج أفضل، يتم تقسيم وظائف GGA إلى وظائف التبادل والإرتباط والتي غالبا ما يتم اشتقاقها بشكل منفصل ويمكن دمجها بطرائق مختلفة. تتميز وظائف GGA بأنها تعتمد على قيمة كثافة الإلكترون ومشتقتها فيما يتعلق بالموضع في الفضاء وتكتب عبارة طاقة التبادل - إرتباط بالمعادلة التالية^[40,39]:

$$E_{XC}^{GGA}(\rho) = \int E_{XC}(\rho), |\nabla\rho| dr^3$$

$\nabla\rho$: تعبر عن تدرج الكثافة الالكترونية.

ت- تقريب الدوال الوظيفية الهجينة:

تم دمج نظرية الدالة الوظيفية DFT مع نظرية هار تري - فوك لوصف الدالة الوظيفية لطاقة التبادل والإرتباط^[41]، توجد عدة وظائف ودوال هجينة والدالة الأكثر استخداما من قبل الكيميائيين هي الدالة الوظيفية B3LYP هذه الطريقة تحتوي على أجزاء من وظيفة التبادل HF و LDA التي طورها Becke عام 1986 بالإضافة إلى وظيفة الإرتباط GGA و LDA التي طورها Parr –Yang –Lee عام 1988 تم تعديلها جميعا بواسطة ثلاث معلمات تجريبية^[42]. ومع ذلك لهذه الطريقة بعض القيود مثل: التقليل من إرتفاعات حاجز الطاقة وعدم مراعاة الروابط غير التساهمية، لا تستطيع وصف روابط قوى فان دير فالس للمركبات المرتبطة بتفاعلات متوسطة المدى. إلا أن الدالة الوظيفية B3LYP تعطي نتائج قريبة للنتائج التجريبية حيث تكتب طاقة الإرتباط والتبادل بالعلاقة التالية^[43]:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LSDA} + a_0(E_{xc}^{HF} - \varepsilon_x^D) + a_x(E_X^{B88} - \varepsilon_x^D) + a_c(E_C^{LYP} - E_C^{VWN})$$

حيث:

E_X^{B88} : دالة الترابط لبيك Becke.

E_C^{LYP} : دالة الترابط ليانغ وبار Parr -Yang –Lee.

E_C^{VWN} : دالة الترابط لفوسكو و زملاؤه.

المعاملات الثلاثة $a_0 = 0.2, a_x = 0.72, a_c = 0.81$ تم تحديدها عن طريق تحسين طاقات الإنحلال، التأين، التجاذبات الإلكترونية أو البروتونية لمجموعة من جزيئات المختبرة.

7.3.II. أسس المدارات الذرية : Atomique orbital basis

هي مجموعة من الدوال التي تعبر عن شكل المدارات الجزيئية والذرية عادة ما تكون المدارات الذرية على شكل مدارات من نوع سلاتر STOs ولكن نظرا لتعقيد حساباتها غالبا ما يتم إختزالها الى المدارات من النوع غاوسيان GTOs^[44]، وفيما يلي بعض تصنيفات لهذه الوظائف:

أ- مجموعات أساس الحد الأدنى: Minimal Basis Sets

تختص في أخذ نظرة أولية على خاصية معينة للمركب ومن سلبيات هذه المجموعة أنها تمنح نفس الأهمية للإلكترونات وشكلها العام STO-nG، كمثال على هذه المجموعة STO-3G هي عبارة عن دالة من نوع سلاتر يتم تقريبها باستخدام ثلاثة مدارات من نوع غاوس^[45].

ب- مجموعات أساس التكافؤ المنقسم: Split-Valence Basis Sets

إحدى مشكلات مجموعات الحد الأدنى أنها تعتبر جميع الإلكترونات متساوية ولكن في الحقيقة إلكترونات الغلاف الداخلي وإلكترونات الغلاف الخارجي غير متساوية لذا نحن بحاجة إلى طريقة للتمييز بين إلكترونات المدارات الذرية، لذا إقترح بوبل وزملاؤه عائلة من أسس لحل هذه المشكلة تعرف ب N-MLG والتي تُستخدم للجزيئات العضوية وفي هذه المجموعة يتم تمثيل كل مدار داخلي باستخدام N من الدوال الغاوسية أما مدارات التكافؤ فيتم تمثيلها بتجميعين أحدهما يتكون من M من الدوال الغاوسية لتمثيل المدارات القريبة من النواة والآخر يتكون من L من الدوال الغاوسية لتمثيل المدارات الأبعد عن النواة مثل الأساس: 6-31G. إن تمثيل مدارات التكافؤ بتجميعين يُعرف باسم أس ثنائي "Double Zeta" بعد ذلك تم تطوير أسس من نوع N-MLKG مثل: الأساس 6-311G وأطلق عليها اسم الأس الثلاثي "Triple zeta"^[46].

ت- مجموعات أساس دالة الإنتشار Diffuse Functional Basis Sets

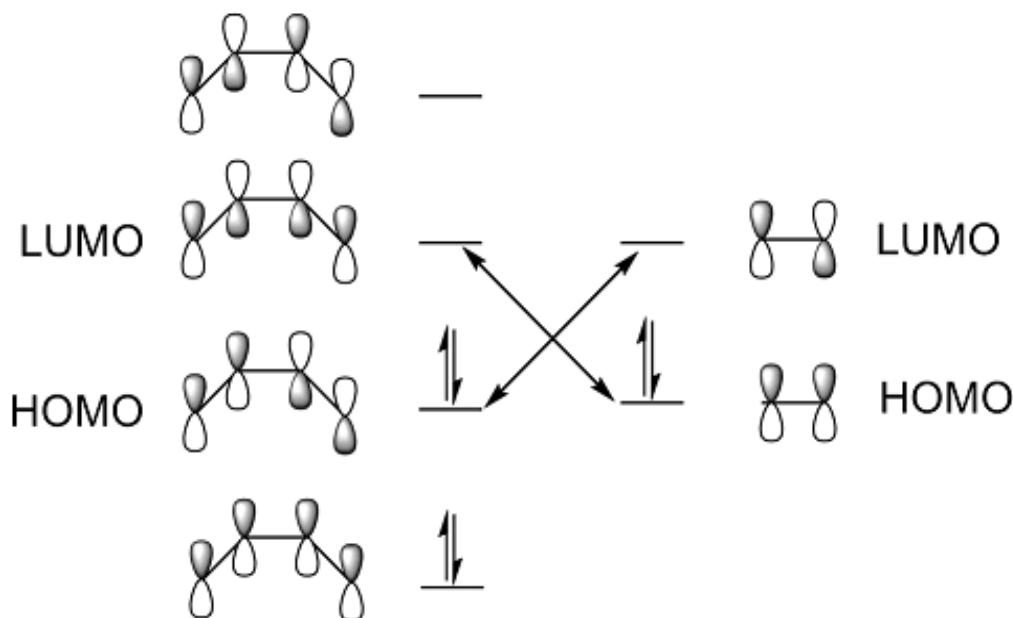
تتناقص احتمالية تواجد الإلكترون كلما إبتعدنا على النواة لذا يجب استخدام دالة الانتشار لضمان زيادة المسافة التي نحسب فيها وجود الإلكترون خاصة الشوارد والذرات في الحالة المثارة، عند إضافة دالة الإنتشار نرسم لها ب: (+) للذرات الثقيلة عدا الهيدروجين و(++) للذرات الثقيلة والهيدروجين، الدالة الوظيفة الأكثر استخداما هي 6-31+G والتي تضيف المدارات s و p إلى ذرات غير الهيدروجين و 6-31++G التي تضيف مدار p إلى ذرات الهيدروجين^[47,48].

ث- مجموعات أساس دالة الاستقطاب: Functional Basis Sets Polarisation

يؤخذ بعين الاعتبار خاصية الاستقطاب التي تعطي تفسيراً على مكان وجود الإلكترون أو المكان الذي قد يوجد فيه، يرمز لها بـ: (*) لجميع الذرات ماعدا الهيدروجين و (*) (*) لجميع الذرات بالإضافة إلى ذرة الهيدروجين، يمكن إضافة المدار d لجميع الذرات ماعدا الهيدروجين ويرمز لها بـ: 6-31G* أو 6-31G(d) أو إضافة المدارات d,p ويرمز لها بـ: 6-31G** أو 6-31G(d,p)^[50,49].

4.II. المدارات الجزيئية الحدودية HOMO_LUMO :

قدم Fukui عام 1952^[51]، تقديراً تقريبياً نظراً لأنه كلما إقتربت المدارات زاد تفاعلها، لهذا سننظر فقط في تفاعلات المدار الجزيئي الأعلى المشغول (HOMO) والمدار الجزيئي الأدنى الشاغر (LUMO)، هي بمثابة حدود لمدارات الجزيء حيث HOMO يمثل أعلى حد للطاقة التي يمكن للإلكترونات شغلها في جزيء ما ويمكن اعتبارها حاوية ممتلئة بالإلكترونات و LUMO يمثل أدنى حد للطاقة التي يمكن للإلكترونات شغلها في جزيء ما وهي حاوية فارغة جاهزة لاستقبال الإلكترونات تتفاعل الجزيئات مع بعضها من خلال تفاعل HOMO و LUMO حيث يتبرع نيوكليوفيل بالإلكترونات بسهولة لذلك يتفاعل بشكل أساسي من خلال HOMO الخاص به والذي يحتوي على طاقة منخفضة بشكل خاص على العكس ذلك يميل إلكتروفيل إلى استقبال الإلكترونات التي لا يمكن استيعابها إلا في المدار الشاغر LUMO ويعتمد الاستقرار على فجوة الطاقة $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ والتداخل بين المدارات المتفاعلة^[52].



الشكل 3.II: تقريب المدارات الجزيئية الحدودية (HOMO_LUMO).

5.II. المؤشرات العامة للفعالية الكيميائية :

1.5.II. الكمون الكيميائي الإلكتروني (μ):

الكمون الكيميائي الإلكتروني هو النسبة بين المشتق الجزئي لطاقة النظام وعدد الإلكترونات، ويعطى بالعلاقة التالية^[53]:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(r)}$$

كما يعبر كذلك عن القابلية لتبادل الإلكترونات مع الجزيئات المتفاعلة، فإنخفاض طاقة LUMO يقيس القدرة على إكتساب الإلكترونات وإرتفاع طاقة HOMO يقيس القدرة على فقدان الإلكترونات لذلك يمكن حسابه إنطلاقاً من طاقة المحطات الحدودية حسب العلاقة^[54]:

$$\mu = \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2}$$

2.5.II. الصلابة (η):

حدد بار وبيرسون الصلابة بأنها المشتق الثاني للطاقة بالنسبة لعدد الإلكترونات^[55] وفقاً للعلاقة التالية:

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(r)}$$

كما يمكن حسابها بالعلاقة:

$$\eta = \frac{(E_{LUMO} - E_{HOMO})}{2}$$

الصلابة الكيميائية تعبر عن استقرار المركب وبالتالي المركب الذي لديه مؤشر صلابة كبير هو الأكثر استقراراً.

3.5.II. الكهروسلبية (χ):

عرف ديرزيكوسكي (d'Irzykowski) ومارغراف (Margrave)^[56] الكهروسلبية على أنها عكس الكمون الكيميائي الإلكتروني^[53] وتعطى بالعلاقة:

$$\chi = -\mu = -\frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2}$$

6.II. خاتمة:

في هذا الفصل تعرفنا على مختلف الطرق النظرية في الكيمياء الحاسوبية التي من خلالها يمكننا الوصول الى نتائج نظرية يمكن مقارنتها بالنتائج التجريبية والتأكد من صحتها عن طريق حسابات باستخدام برامج الكيمياء الحاسوبية المختلفة والمتطورة [57].

المراجع:

- [1] Young, D. (2004). Computational chemistry : a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons.
- [2] Lewars, E. G. (2016). Computational chemistry : introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer.
- [3] Kollman, P. A. (1996). Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. Accounts of Chemical Research, 29(10), 461-469.
- [4] L. F. Heald, J. M. Garcia, S. G. Sayres, The Journal of Physical Chemistry., 2022, 126, 211.
- [5] Lewars, E. (2011). Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics, 318.
- [6] C. Hetényi, U. Maran, M. Karelson, Journal of chemical information and computer sciences., 2003, 43, 1576.
- [7] G.M. Keseru, D.K. Menyhárd, Biochemistry., 1999, 38, 6614.
- [8] Hehre, W. J. (2003). A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations (Vol. 2). Irvine, CA: Wavefunction.
- [9] Lewars, E. G. Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer. 2016.
- [10] URL - <http://www.lobos.nih.gov/Charmm> .
- [11] E. Schrödinger, Ann. Phys., 1926, 79, 361.
- [12] M. Born, R. Oppenheimer, Ann Phys, 389, 457-484, 1927.
- [13] J. C. Slater, Phys. Rev, 1929, 36, 57.

- [14] D.R.hartree, The WaveMechanics of an Atom with a Nou-Coulomb Central Field. Part 1. Theory and Metheds, proc. Combridge philos. Soc, 24 (1). 1928 89-110.
- [15] V. Fock, Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei. , 1930, 61, 126.
- [16] C. C. Roothaan, Rev. Mod.Phys. 1951, 21, 69.
- [17]Hehre, W. J. (1976). Ab initio molecular orbital theory. Accounts of Chemical Research, 9(11), 399-406.
- [18]Schaefer III, H. F. (2012). Quantum chemistry: the development of ab initio methods in molecular electronic structure theory. Courier Corporation.
- [19]Jensen, F. (2017). Introduction to computational chemistry. John wiley & sons.
- [20] W. Koch and M. Holthausen.(2001). A Chemist's Guide to Density Functional Theory, 2 ed., Weinheim: WileyVCH Verlag GmbH,.
- [21] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 3902.
- [22] M.J.S. Dewar, W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4899.
- [23] (a) J.J.P. Stewart, J. Comput. Chem., 1989, 10, 209. (b) J.J.P. Stewart, J. Comput. Chem., 1989, 10, 221.
- [24] HyperChem (Molecular Modelling System) Hypercube(2000), Inc. , 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA.
- [25] J. J. P. Stewart. J. Mol Model, 2007,13, 1173.
- [26] Stewart JJP (2007) J Mol Model 13:1173-1213.
- [27]E. Wimmer, (1997). "Electronic Structure Methods", Dordrecht, Kluwer.
- [28] W.Kohn,l.j.Sham,self_consistent Equation Includingexchang and correflationEffects,phys.Rev.

- [29] (a) E. Fermi. Rend. Accad. Linci 1927, 6, 602. (b) L. H. Thomas. Proc. Camb. Phil.Soc. 1927, 23, 542. © N. H. March. Self-Consistent Field in Atoms;Pergamon:Oxford, 1975.
- [30]P. A. M. Dirac. . Proc. Camb. Phil. Soc. 1930, 26, 376.
- [31]E. H. Lieb. Rev. Mod. Phys. 1981, 53, 603.
- [32] Libero J Bartolotti and Ken Flurchick. An introduction to density functional theory. Reviews in computational chemistry, 7 :187260, 1996.
- [33] Alain St-Amant. Density functional methods in biomolecular modeling. Reviews in computational chemistry, 7 :217, 1996.
- [34] Bauschlicher Jr, C. W., & Partridge, H. (1995). A modification of the Gaussian-2 approach using density functional theory. The Journal of chemical physics, 103(5), 1788-1791.
- [35]Labanowski, J. K., & Andzelm, J. W. (Eds.). (2012). Density functional methods in chemistry. Springer Science & Business Media.
- [36] N. M. Harrison,An Introduction to Density Functional Theory.
- [37] C. Audouze. : Vers une parallelisation par bandes en chimie quantique. Laboratoire de Mathematique, UMR CNRS 8628. Université Paris-Sud. (2003) 1-8.
- [38] J. P. Perdew and W. Wang, Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy, Phys. Rev, B45 (23) (1992) pages 13244-13249.
- [39] J. P. Perdew. S. Burke and M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, Phys, Rev, Lett, 77 (18) (1996) pages 3865-3868.
- [40]Z. Wu and R. E. Cohen, More accurate generalized gradient approximation for solids, Phys, Rev. B73 (23) (2006) pages 235116-1-235116-6.

- [41] Elhorri Abdelkader Miloud. Etude quantique des clusters de molécules pushpull. Structures et propriétés physiques. Université de Djillali Liabes Sidi Bel-Abbès, 2018, PP 24- 27.
- [42] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev., 1988, 37, 785
- [43] A. D. Becke, J. Chem. Phys., 1993, 98, 5648.
- [44] Noura Metri.: Elaboration de molécules π -conjuguées à base de triphénylamine pour la réalisation de dispositifs photovoltaïques hybrides sensibilisés. Université de Cergy-Pontoise. 2011.
- [45] Béatrice Boulet. : Extraction sélective des actinides par les calixarènes. Application à l'analyse radiotoxicologique. UNIVERSITE PARIS 6. 2005.
- [46] Raghavachari Krishnan, J. Stephen Binkley, Rolf Seeger et John A. Pople. : Selfconsistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. J. Chem. Phys. 72 (1980) 650–654.
- [47]. Nicolas CHERON. : Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique. Université de Lyon. 2011.
- [48] Sapsz A.-M. , Oxford University Press, 1998, 233.
- [49] Wiley & Sons, Inc. J Comput Chem 22 :976-984, 2001
- [50] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A basis set for correlated wave functions. J. Chem. Phys. 1980, 72, 650. [6-311G** basis set]
- [51] F. K. Fukui. : A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. J. Chem. Phys. 20 (1952) 722-725.
- [52] Abdelmalek Omar.: Etude structurale et électronique par modélisation moléculaire de nouveaux matériaux organiques à base de TTF (TetraThiafulValene). Univ. Batna. 2007.

- [53] Parr, R.G.; Yang,W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1989.
- [54] Kohn, W.; Sham, L.J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Phys. Rev. 1965,140, A1133.
- [55] R. G. Parr.; R. G. Pearson,J. Am. Chem., 1993, V105 ,p1503. [الخاتمة] MC QUARRIE D. A.; SIMON J. D. 1999. Molecular Thermodynamics, Sausalito, Calif., University Science Books, P. 656.
- [56]Raymond P Iczkowski and John L Margrave. Electronegativity. Journal of the American Chemical Society, 83(17) :35473551, 1961
- [57] MC QUARRIE D. A.; SIMON J. D. 1999. Molecular Thermodynamics, Sausalito, Calif., University Science Books, P. 656.

الجزء الثاني: التطبيقي

الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

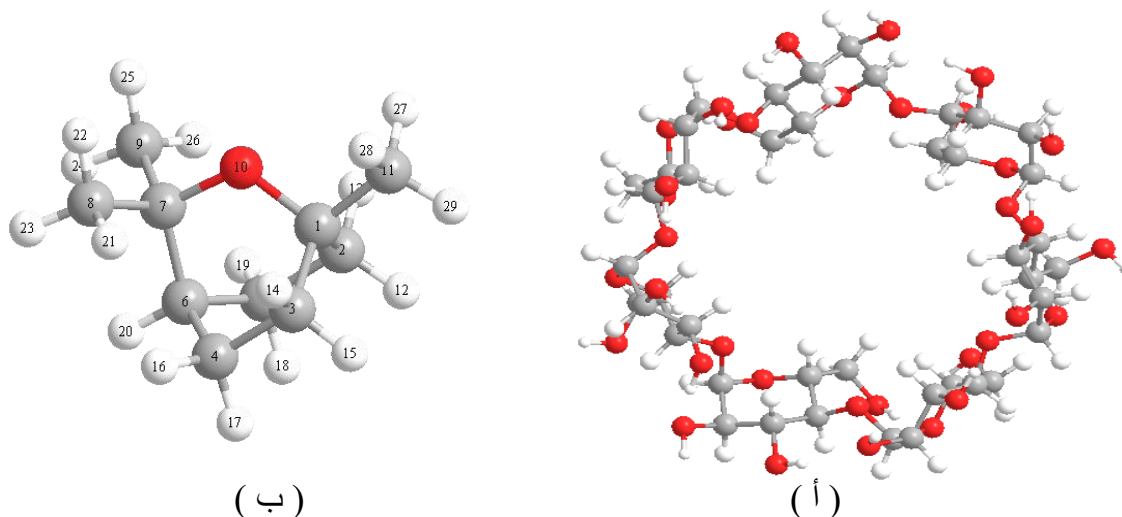
1.III. المقدمة:

في هذا الفصل من بحثنا سيتم إجراء الدراسة الحاسوبية لمعقد التضمين المضيف/الضيف لجزيء الضيف "الأوكالبتول (ECLT)" مع الجزيء المضيف " β -CD" بواسطة مجموعة من طرق الحساب منها الطريقة النصف تجريبية PM6^[1] ونظرية الكثافة الوظيفية DFT بدمج الدالة الوظيفية الهجينة "B3LYP"^[3,2] مع الأساس 6-31G(d).

في دراستنا تأكدنا من تكوين وطريقة إدراج جزيء الضيف "ECLT" في تجويف " β -CD" لتحديد الهياكل الهندسية الأكثر استقرارا لهذا المعقد من خلال حساب طاقات التعقيد والتشوه، كذلك تحديد الخصائص الإلكترونية والديناميكية الحرارية، بالإضافة الى طاقة المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO وتحديد الشحنات الذرية.

2.III. طريقة العمل:

تم إنشاء الهيكل الأولي لـ ECLT باستخدام واجهة البرنامج Hyperchem للنمذجة الجزيئية^[4]، حيث يقوم البرنامج بتعيين البيانات القياسية للهيكل المرسوم مثل زوايا، أطوال الروابط... إلخ ثم يحوله إلى جزيء ثلاثي الأبعاد، أما بالنسبة لهيكل β -CD تم استخراجه من قاعدة البيانات ChemOffice 3D Ultra (version 6, Cambridge Software)^[5] بالإستناد الى البيانات البلورية المختلفة التي قدمها الباحثون. تم تحسين (Optimization) كل من هياكل ECLT و β -CD بواسطة طريقة PM6 نصف التجريبية^[6]، كما تمت جميع الحسابات باستخدام برنامج Gaussian 09W^[7] الذي يعتبر من أفضل البرامج للحسابات الكمومية.



الشكل 1.III: الهياكل الهندسية لـ β -CD (أ) و ECLT (ب) المحسنة بطريقة PM6.

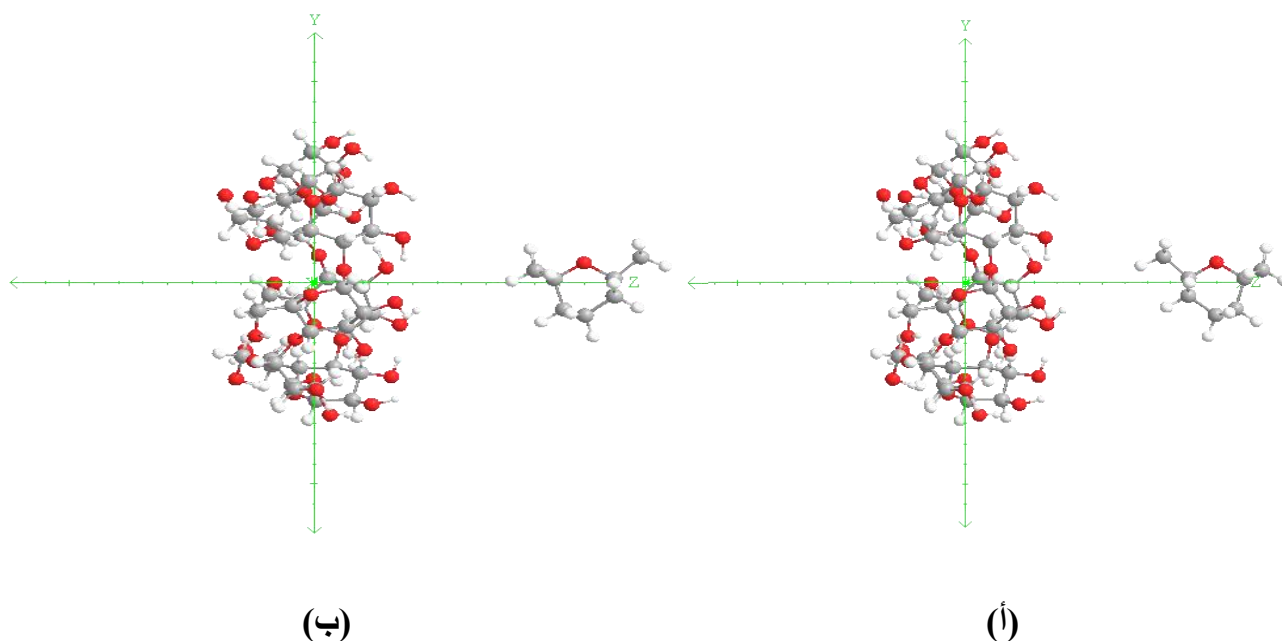
تمت عملية النمذجة الجزيئية عن طريق إدراج الهيكل المحسن لجزيء الضيف ECLT داخل تجويف جزيء المضيف β -CD بالقياس المتكافئ 1:1.

يوضع جزيء β -CD على المستوى XY ويحدد مركزه كمرکز نظام الإحداثيات، يتم توجيه مجموعات الهيدروكسيل الثانوية لـ β -CD نحو الإتجاه الإيجابي للمحور Z، حيث يوضع ECLT في هذا المحور. يثبت الـ β -CD في مكانه بينما يتم تحريك جزيء ECLT من الجهة العريضة الى الجهة الضيقة لـ β -CD على طول المحور Z من +8 Å إلى -8 Å بـ 1 Å لكل خطوة و ذلك بأخذ ذرة الأكسجين (O10) كذرة مرجعية في ECLT.

درسنا إتجاهين لإدراج جزيء ECLT في جزيء β -CD كما هو موضح في الشكل 2.III:

- في الإتجاه (أ) يتم إدراج ECLT من الجانب الذي يحتوي على جذر ميثيل واحد.

- في الإتجاه (ب) يتم إدراجه من الجانب الذي يحتوي على جذري ميثيل.



الشكل 2.III: إدراج ECLT في تجويف β -CD في إتجاهين (أ) و (ب) .

3.III. النتائج والمناقشة:

1.3.III. الطاقة:

أ- طاقة التعقيد:

من أجل إيجاد بنية المعقد الأكثر استقراراً، تم تحسين المعقد (Optimization) في كل موضع اعتماداً على الطريقة النصف التجريبية PM6 المستخدمة في برنامج GAUSSIAN-09 حيث نسجل قيمة طاقة المعقد في كل موضع وباستغلال هذه القيم نحسب طاقة التعقيد ΔE انطلاقاً من العلاقة التالية:

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CD free}} + E_{\text{ECLT free}}]$$

حيث:

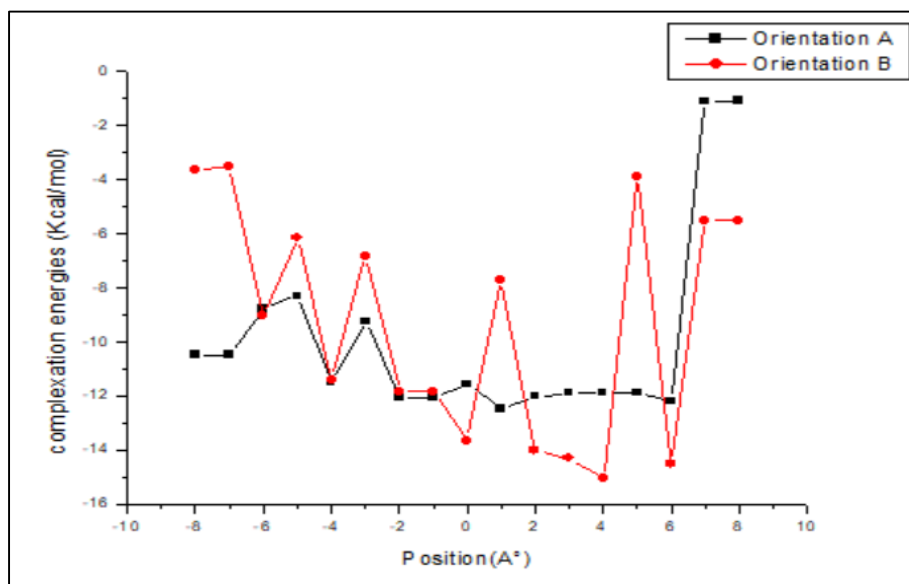
$\Delta E_{\text{complexation}}$: طاقة التعقيد.

E_{complex} : طاقة المعقد.

$E_{\beta\text{-CD free}}$: طاقة $\beta\text{-CD}$ قبل التعقيد.

$E_{\text{ECLT free}}$: طاقة ECLT قبل التعقيد.

قيم طاقات التعقيد المتحصل عليها في كل موضع للمعقد (أ) والمعقد (ب) موضحة في البيان التالي (الشكل



(3.III)

الشكل 3.III: الرسم البياني لتغيرات طاقة التعقيد أثناء عملية تضمين ECLT في $\beta\text{-CD}$ في الاتجاه (أ) (a) و الاتجاه (ب) (b) لمواقع Z المختلفة .

من خلال المنحنى البياني نلاحظ أن قيم طاقات التعقيد سالبة، مما يدل على أن عملية إدراج ECLT في β -CD ملائمة من الناحية الطاقوية، بالإضافة الى ذلك يتضح وجود قيمتين دنيويتين للطاقة عند $Z=4\text{\AA}$ و $Z=1\text{\AA}$ في الإتجاهين (أ) و(ب) على التوالي مما يجعلهما المعقدين الأكثر استقرارا وبمقارنة هاتين القيمتين (-15.03 kcal/mol) في الإتجاه (ب) و (-12.49kcal/mol) في الإتجاه (أ) نستنتج أن المعقد في الإتجاه (ب) أكثر استقرارا من الإتجاه (أ) كما هو موضح في الجدول 1.III.

الجدول 1.III: طاقة التعقيد للمعقد ECLT/ β -CD بطريقة PM6 في الإتجاهين (أ) و(ب).

الموضع Z- (Å)	$E_{\beta\text{-CDfree}}$	E_{ECLTfree}	الإتجاه (أ)	الإتجاه (ب)
E (kcal/mol)	-1563.72	-82.04	-1658.26	-1660.80
ΔE (kcal/mol)			-12.49	-15.03

بعد تحسين كل من ECLT, β -CD , والمعقدين الأكثر استقرارا في الإتجاهين (أ) و (ب) على التوالي باستخدام طريقة PM6 تم حساب الطاقة بطريقة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) باستخدام الدالة الوظيفية الهجينة B3LYP وباختيار الأساس 6-31G(d). إنطلاقا من هذه القيم وإعتقادا على العلاقة السابقة (علاقة طاقة التعقيد) نتحصل على الجدول 2.III.

الجدول 2.III: طاقة التعقيد للجزيئات β -CD, ECLT والمعقد ECLT/ β -CD (أ) و(ب) بطريقة DFT(B3LYP/6-31G(d)).

	β -CD	ECLT	β -CD/ ECLT	
			(أ)	(ب)
E (kcal/mol)	-2680168.38	-292953.516	-2973973.38	-2973971.5
ΔE (kcal/mol)			-852.01	-854.18

ما نلاحظه من النتائج المتحصل عليها باستعمال طريقة DFT هو أن المعقد ECLT/ β -CD مستقر في الإتجاهين (طاقة سالبة) وأن الإتجاه الأكثر إستقرار هو الإتجاه (ب) بفارق (2.17 kcal/mol) وهذا تأكيدا للنتائج المتحصل عليها سابقا بطريقة PM6.

ب- طاقة التشوه:

تعتبر طاقة التشوه أيضا عامل مهم في استقرار المعقد، حيث تسمح بمعرفة إذا ما احتفظ جزيء الضيف بشكله أو لا، وإذا كان جزيء المضيف يتكيف لاستقبال هذا الأخير لذلك تم حساب طاقة التشوه لكل من β -CD و ECLT بالعلاقة التالية:

$$E_{deformation}(\beta - CD) = E_{\beta-CD\ sp} - E_{\beta-CD\ free}$$

$$E_{deformation}(ECLT) = E_{ECLT\ sp} - E_{ECLT\ free}$$

حيث:

$E_{\beta-CD\ sp}$ و $E_{ECLT\ sp}$: طاقة β -CD و ECLT على التوالي بعد التعقيد.

$E_{\beta-CD\ free}$ و $E_{ECLT\ free}$: طاقة β -CD و ECLT على التوالي قبل التعقيد.

النتائج المتحصل عليها ملخصة في الجدول 3.III والجدول 4.III.

الجدول 3.III: قيم طاقة التشوه ل β -CD.

$E_{deformation}(\beta - CD)$	$E_{\beta-CD\ sp}$	$E_{\beta-CD\ free}$	
4.78 kcal/mol	227.48 kcal/mol	222.70 kcal/mol	الإتجاه (أ)
-0.63 kcal/mol	222.07 kcal/mol		الإتجاه (ب)

الجدول 4.III: قيم طاقة التشوه ل ECLT.

$E_{deformation}(ECLT)$	$E_{ECLT\ sp}$	$E_{ECLT\ free}$	
0.80 kcal/mol	30.34 kcal/mol	29.54 Kcal/mol	الإتجاه (أ)
0.02 kcal/mol	29.56 kcal/mol		الإتجاه (ب)

إن التشوه في المركب يحدث بشكل أكبر على مستوى β -CD مقارنة ب-ECLT ، هذا ما تظهره النتائج بأن طاقة التشوه لجزيء β -CD أكبر من طاقة التشوه لجزيء ECLT في الإتجاهين مما يؤكد أن

مرونة بنية ال- β -CD تلعب دورا مهما في تعزيز الترابط بين β -CD و ECLT واستقرار النظام بالكامل عند تكوين المعقد.

2.3.III. الخصائص الديناميكية الحرارية:

إعتمادا على قيم كل من الأنتالبي القياسي (H^0) ، الطاقة الحرة (G^0) والأنتروبي القياسي (S^0) المحسوبة باستخدام طريقة PM6 عند ضغط 1atm ودرجة حرارة 298.15 كلفن، يتم حساب الخصائص الديناميكية الحرارية للتعقيد إستنادا على علاقات التالية:

$$\Delta H^0_{complexation} = H^0_{complex} - [H^0_{\beta-CD} + H^0_{ECLT}]$$

$$\Delta G^0_{complexation} = G^0_{complex} - [G^0_{\beta-CD} + G^0_{ECLT}]$$

$$\Delta S^0_{complexation} = S^0_{complex} - [S^0_{\beta-CD} + S^0_{ECLT}]$$

النتائج المتحصل عليها مدونة في الجدول 5.III.

الجدول 5.III: الخصائص الديناميكية الحرارية لمركب β -CD و ECLT و ECLT/ β -CD.

ECLT/ β -CD		ECLT	β -CD	
(ب)	(أ)			
-776.74	-774.40	78.06	-834.58	H^0 (kcal/mol)
-20.23	-17.89			ΔH^0 (kcal/mol)
-918.02	-914.24	47.09	-941.26	G^0 (kcal/mol)
-23.86	-20.09			ΔG^0 (kcal/mol)
474.14	469.32	103.22	404.01	S^0 (cal/mol)
-33.78	-28.60			ΔS^0 (cal/mol)

لاحظنا من خلال الجدول 5.III أن قيم ΔH^0 للمعقد سالبة في كلا الإتجاهين وهذا يشير الى أن عملية التعقيد ملائمة من الناحية الحرارية، ومن ناحية أخرى تشير إلى أن تكوين معقد التضمين ECLT/ β -CD عملية ناشرة للحرارة وأن قيمة ΔH^0 في الإتجاه (ب) أكثر سالبية من الإتجاه (أ). القيم السالبة لـ ΔG^0 تشير إلى أن عملية إدراج ECLT في β -CD هي عملية تلقائية بطبيعتها، يمكن أيضا ملاحظة أن

تغير الأنتروبي ΔS^0 في كلا الإتجاهين سالب وهذا يشير إلى أن النظام يتمتع بترتيب عالي ومنخفض العشوائية وهذا يعكس استقراره الكبير.

III.3.3. طاقة المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO:

الفارق الطاقوي $|E_{HOMO} - E_{LUMO}|$ هو مقياس مهم للإستقرار فكلما كانت قيمة ΔE (HOMO-LUMO) كبيرة كان المعقد أكثر استقراراً، لذلك قمنا بدراسة التركيب الإلكتروني للمعقد في الإتجاهين (أ) و (ب) باستخدام طريقة DFT وباستغلال قيم E_{HOMO} و E_{LUMO} والعلاقات المذكورة في الفصل II نحسب مؤشرات الفعالية الكيميائية العامة المتمثلة في: الكمون الكيميائي μ ، الصلابة η والكهروسلبية χ وندون النتائج في الجدول III.6.

الجدول III.6: طاقة HOMO-LUMO ومؤشرات الفعالية العامة للمعقد ECLT/ β -CD في الإتجاهين (أ) و (ب).

الإتجاه (ب)	الإتجاه (أ)	
-10.732	-10.762	$E_{HOMO}(ev)$
16.710	16.661	$E_{LUMO}(ev)$
$ -27.442 $	$ -27.423 $	$ \Delta E(HOMO - LUMO) (ev)$
5.978	5.899	μ
13.721	13.711	η
-5.978	-5.899	χ

من خلال الجدول III.6 نلاحظ أن الفرق بين $|\Delta E(HOMO - LUMO)|$ للمعقد في الإتجاهين (أ) و (ب) قيمته صغيرة نوعاً ما إلا أنها في الإتجاه (ب) (27.442ev) أكبر منها في الإتجاه (أ) (27.423ev) مما يدل على أن المعقد في الإتجاه (ب) هو الأكثر إستقراراً، وهذه النتائج تتوافق مع نتائج طاقة التعقيد، بالإضافة إلى قيم مؤشرات الفعالية الكيميائية العامة التي تؤكد هذه النتائج.

III.4.3. الشحنات الذرية:

تم تحليل توزيع الشحنات الذرية (Milliken Charges) لذرات جزيء ECLT في المعقد- β باستخدام طريقتين PM6 و DFT وهدفنا هو تقييم توزيع الشحنات الذرية كما هو موضح في الجدول III.7.

الجدول 7.III: الشحنات الذرية لـ ECLT قبل و بعد التعقيد في β -CD باستخدام طريقتين PM6 و DFT.

	PM6			DFT		
	ECLT	$\frac{\text{ECLT/}}{\beta\text{-CD}}$ (أ) (ب)		ECLT	$\frac{\text{ECLT/}}{\beta\text{-CD}}$ (أ) (ب)	
C 1	0.430	0.443	0.446	0.314	0.314	0.316
C 2	-0.077	-0.063	-0.075	-0.003	-0.003	-0.001
C 3	0.016	-0.079	-0.080	-0.015	0.002	-0.015
C 4	-0.056	0.029	0.021	0.008	-0.006	0.0009
C 5	-0.047	0.022	0.015	-0.025	-0.011	-0.002
C 6	-0.077	-0.045	-0.045	-0.003	0.011	0.012
C7	0.016	0.457	0.448	-0.015	0.348	0.347
C 8	0.431	-0.054	-0.066	0.336	-0.024	-0.026
C 9	-0.064	-0.058	-0.064	-0.023	-0.007	-0.010
O10	-0.508	-0.572	-0.546	-0.548	-0.578	-0.578
C 11	-0.064	-0.056	-0.046	-0.023	-0.024	-0.025

من خلال الجدول 7.III نلاحظ أن الذرات C1, C3, C7, C8 لجزيء ECLT تملك شحنة موجبة مما يكسبها خاصية جذب الإلكترونات بينما الذرات C2, C4, C5, C6, C9, O10, C11 تملك شحنات سالبة.

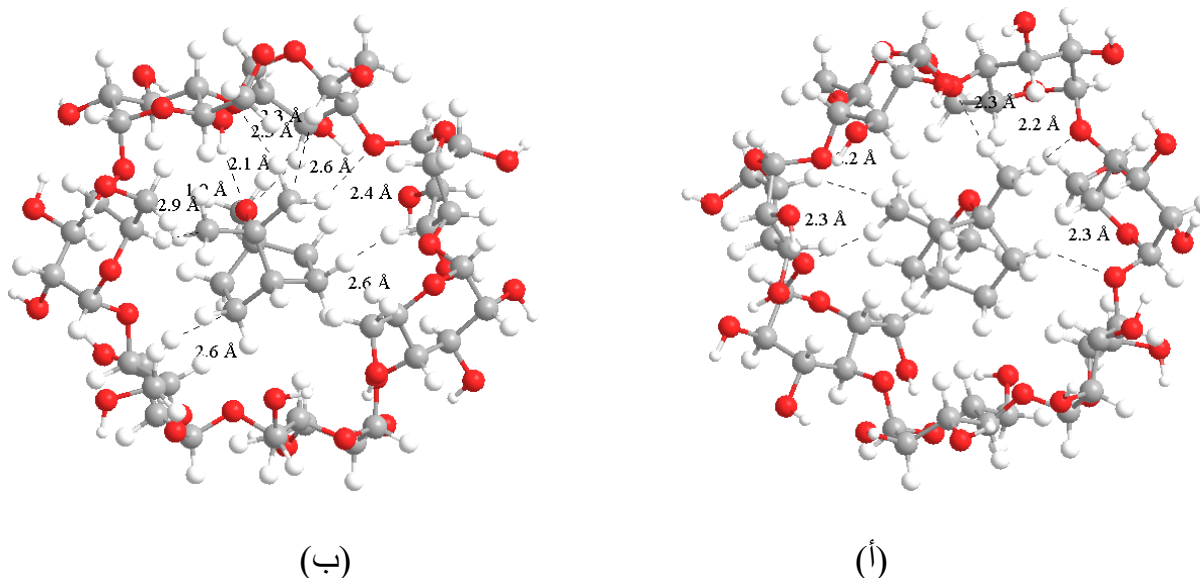
نلاحظ أنه بعد التعقيد هناك تغير ملحوظ في شحنات بعض الذرات فمثلا شحنة الذرة C4 زادت من (-0.056 e) إلى (0.029 e) في الاتجاه (أ) و(0.021e) في الاتجاه (ب) كذلك الذرة C5 من (-0.047e) إلى (0.022 e) في الاتجاه (أ) و(0.015e) في الاتجاه (ب) ونفس الشيء بالنسبة للذرات C7 و C8. بينما هناك ذرات أخرى عرفت تناقص في شحنتها كالذرة C8 تناقصت شحنتها من (0.431e) إلى (-0.054 e) في الاتجاه (أ) و(-0.066e) في الاتجاه (ب) كذلك الذرة O10 من (-0.508 e) إلى (-0.572e) في الاتجاه (أ) و(-0.546 e) في الاتجاه (ب) و كذلك الذرة C3.

إنطلاقاً من نتائج المتحصل عليها في الجدول 7.III نلاحظ أن مجموع الشحنات الذرية لجزيء ECLT قبل التعقيد تختلف عن تلك التي بعد التعقيد وهذا راجع للتبادل الشحني بين جزيء ECLT وجزيء β -CD والذي يعتبر عامل مهم في تكوين واستقرار معقدات التضمين.

5.3.III. الروابط الهيدروجينية:

تعتبر الروابط الهيدروجينية من بين العوامل الأساسية المسؤولة على استقرار معقدات التضمين، لذلك تم استخراج الروابط الهيدروجينية المتشكلة بين جزيء ECLT وجزيء β -CD في المعقد في كلا الإتجاهين (أ) و (ب).

النتائج المتحصل عليها ممثلة في الشكل 4.III.



الشكل 4.III: الروابط الهيدروجينية للمعقد ECLT/ β -CD في الإتجاهين (أ) و (ب).

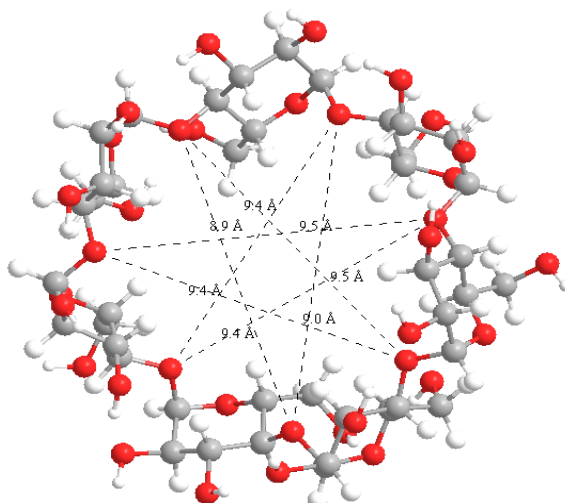
كما هو معلوم ومعمول به، فإن الروابط الهيدروجينية ممثلة بخطوط متقطعة وأطوالها مدونة على

الشكل 4.III.

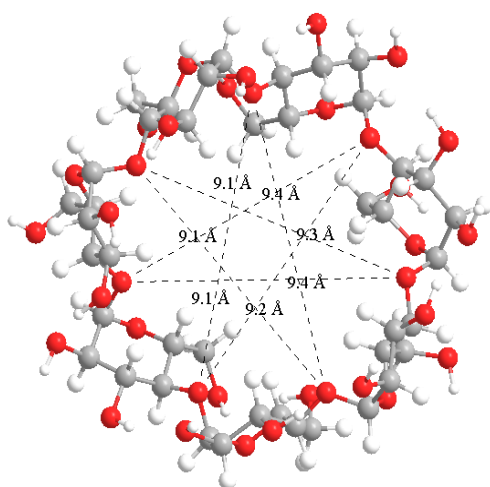
من خلال الشكل نلاحظ أن عدد الروابط الهيدروجينية في المعقد (ب) أكبر من عددها في المعقد (أ) وكذلك تختلف أطوالها. ففي المعقد (أ) تختلف أطولها من (2.1Å) إلى (2.3Å) وعددها خمس روابط، بينما في المعقد (ب) هناك حوالي ثماني روابط تختلف أطوالها من (2.1Å) إلى (2.9Å)، هذا الاختلاف في عدد الروابط وأطوالها يساعد على استقرار المعقد وهذا ما جعل المعقد (ب) أكثر استقراراً من المعقد (أ).

6.3.III. البنية الهندسية:

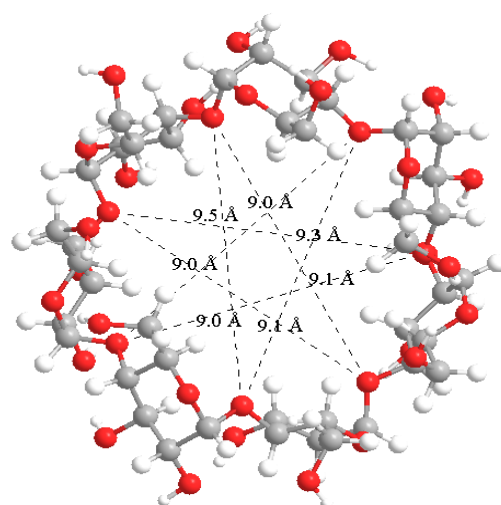
لاحظنا فيما سبق أن هناك تشوه في جزيء ECLT وجزيء β -CD وذلك بعد حساب طاقة التشوه، كما لاحظنا أن هذا التشوه يحدث على مستوى β -CD أكبر منه على مستوى ECLT. يمكننا تلخيص هذا التشوه في تغير أبعاد β -CD بعد التعقيد، بعض هذه الأبعاد موضحة في الشكل 5.III.



(a)



(c)



(b)

الشكل 5.III: أبعاد تجويف β -CD قبل التعقيد (a) وبعد التعقيد في الاتجاه (أ) (b) وفي الاتجاه (ب) (c).

من خلال هذا الشكل نلاحظ أن هناك تشوه في تجويف β -CD بعد التعقيد في الاتجاه (ب) أكبر منه في الاتجاه (أ) وهذا راجع إلى مرونة β -CD التي تتكيف مع جزيء الضيف لتشكل معقدات أكثر استقراراً.

بينما يمكن ملاحظة التشوه الحادث على مستوى ECLT من خلال التغير الحادث في الأبعاد الهندسية

الخاصة به والممثلة في الجدول 8.III.

الجدول 8.III: أطوال الروابط وزوايا ECLT قبل وبعد التعقيد في الإتجاهين (أ) و (ب).

الإتجاه (ب)	الإتجاه (أ)	ECLT	
أطوال الروابط (Å)			
C(7)-C(8)	1.5288	1.5320	C(7)-C(8)
C(7)-O(10)	1.4670	1.4599	C(7)-O(10)
C(1)-C(11)	1.5192	1.5241	C(1)-C(11)
C(1)-O(10)	1.4671	1.4538	C(1)-O(10)
الزوايا (°)			
C(7)-O(10)-C(1)	114.4631	114.2587	C(7)-O(10)-C(1)
O(10)-C(7)-C(9)	105.9375	105.6576	O(10)-C(7)-C(9)
C(9)-C(7)-C(8)	110.8923	110.3394	C(9)-C(7)-C(8)
C(8)-C(7)-C(6)	112.5956	112.9238	C(8)-C(7)-C(6)

من خلال **الجدول 8.III** نلاحظ أنه حدث تغير طفيف في أطوال الروابط بين الذرات كالرابط C(7)-C(8) حيث كان طولها (1.5320Å) وأصبح بعد التعقيد (1.5280Å) في الإتجاه (أ) و (1.5288Å) في الإتجاه (ب) كما لوحظ تغير في الزوايا كالزاوية بين الذرات C(7)-C(9)-O(10) حيث كانت قيمتها قبل التعقيد (105.6576°) وأصبحت بعد التعقيد (106.0019°) في الإتجاه (أ) و (105.9375°) في الإتجاه (ب) وهذا ما يفسر التشوه الطفيف حادث في بنية ECLT للتكيف مع تجويف β -CD والذي أكدته القيمة الصغيرة لطاقة التشوه.

وبمقارنة القيم المدونة في **الجدول 8.III** و **الشكل 5.III** توضح أن التشوه في بنية β -CD كبيراً مقارنة ببنية ECLT.

4.III. خاتمة:

في نهاية هذا الفصل يمكننا تأكيد تعقيد ECLT في β -CD حيث تم دراسة البنية المستقرة لهذا المعقد في إتجاهين (أ) و (ب) باستخدام الطرق PM6 و DFT، تشير النتائج إلى أن المعقد β -CD / ECLT في الإتجاه (ب) هو الأكثر استقراراً مقارنة بالإتجاه (أ)، وذلك من الناحية الطاقوية، الديناميكا الحرارية، التبادل الشحني بين الضيف و المضيف بالإضافة إلى التغير الحادث في بنية المركبين لتكوين معقد مستقر.

المراجع

- [1] J.J.P. Stewart, J. Comput. Chem., 1989, 10, 209.
- [2] K. Kim, K. D. Jordan, J. Phys. Chem., 1994, 98, 10089.
- [3] M. J. Frisch, J. Phys. Chem., 1994, 98, 11623.
- [4] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercub. Inc.
- [5] Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [6] Dos Santos, H.F., Duarte, H.A., Sinisterra, R.D., De Melo Mattos, S.V., De Oliveira, L.F.C., De Almeida, W.B.: Quantum mechanical study of the interaction of α -cyclodextrin with methyl mercury chloride. Chem. Phys. Lett. 319 (2000) 569–575.
- [7] Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox

خاتمة عامة

خاتمة عامة

خلال هذا العمل، أجرينا دراسة حاسوبية على المستوى الجزيئي لعملية تضمين جزيء قليل الذوبان في الماء الأوكالبتول (ECLT) في β -CD بقياس المتكافئ 1:1 باستخدام بعض طرق النمذجة الجزيئية مثل : الطريقة نصف التجريبية PM6 ونظرية الكثافة الوظيفية DFT باستخدام الدالة الوظيفية الهجينة B3LYP مع الأساس (6-31G(d))، تم إدراج ECLT في β -CD باتجاهين مختلفين لتحديد البنية الأكثر إستقراراً، حيث أدرج في **الاتجاه (أ)** من الجانب الذي يحتوي على جذر ميثيل واحد أما في **الاتجاه (ب)** يتم إدراجه من الجانب الذي يحتوي على جذري ميثيل.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام الطريقة النصف تجريبية PM6 وطريقة DFT أن معقد التضمين ECLT/ β -CD في **الاتجاه (ب)** هو الأكثر استقراراً من **الاتجاه (أ)** وفقاً لطاقت التعقيد.

تلعب طاقة التشوه، سواء كانت ل β -CD أو لل ECLT دوراً مهماً في استقرار النظام بأكمله أثناء التعقيد. لذلك تعتبر من أحد العوامل المحددة في تكوين معقدات التضمين، حيث كان التشوه على مستوى β -CD أكبر منه على مستوى ECLT ولوحظ هذا التشوه في تغيير البنية الهندسية لل β -CD.

أظهرت الحسابات الديناميكية الحرارية عند 1atm و 298.15 كلفن أن قيم الطاقة الحرة ΔG في الاتجاهين سالبة مما يعني أن عملية إدراج ECLT في β -CD هي عملية تلقائية بطبيعتها، كما أن المحتوى الحراري ΔH في كلا الاتجاهين سالب مما يعني تكوين معقد التضمين هو عملية ناشرة للحرارة، ونتائج الأنتروبي ΔS سالبة تشير إلى أن النظام يتمتع بترتيب عالي ومنخفض العشوائية في كلا الاتجاهين وهذا يعكس استقراراً كبيراً.

فرق الطاقة (HOMO-LUMO) ΔE في **الاتجاه (ب)** أكبر من فرق الطاقة في **الاتجاه (أ)** هذه النتائج تتفق جيداً مع نتائج طاقة التعقيد.

يشير توزيع الشحنات الذرية المحسوبة باستخدام طريقتين PM6 و DFT إلى أنه عند تضمين جزيء الضيف ECLT في β -CD فإن توزيع الشحنات الذرية قبل التضمين يختلف عن تلك التي بعد التضمين، كما أن الروابط الهيدروجينية بين جزيء الضيف وجزيء المضيف تلعب دوراً مهماً في عملية التعقيد وإستقرار المعقد.

في الختام أظهرت الدراسات الحاسوبية التي قمنا بها أنه يمكن تكوين معقد تضمين مستقر بين ECLT و β -CD

الملخص:

إهتمنا في هذا البحث بدراسة الكيمياء الحاسوبية المطبقة على الأنظمة العضوية مثل معقدات التضمين المضيف/المضيف، تم استخدام طرائق حسابية مختلفة للنمذجة الجزيئية لدراسة تعقيد الجزيء المضيف β -دكسترين حلقي مع الجزيء المضيف الأوكالبيتول مثل حسابات الطريقة النصف تجريبية PM6 ونظرية الكثافة الوظيفية DFT بدمج الدالة الوظيفية الهجينة "B3LYP".

في دراستنا تأكيدنا من تكوين وطريقة إدراج جزيء المضيف ECLT في تجويف β -CD بتضمين من النوع 1:1 لتحديد الهياكل الهندسية الأكثر استقرارا لهذا المعقد ووصف التغيرات التي يخضع لها جزيء ECLT أثناء إدراجه في β -CD في ذلك من خلال حساب طاقات التعقيد والتشوه، كذلك تحديد الخصائص الإلكترونية والديناميكية الحرارية، بالإضافة الى المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO وتحديد الشحنات الذرية لـ Mulliken والبنية الفراغية.

النتائج التي تم الحصول عليها تشير إلى أن المعقد ECLT/ β -CD في الاتجاه (ب) أكثر إستقرارا من الاتجاه (أ) وهذا يتوافق مع نتائج التجريبية.

الكلمات الدالة:

معقدات التضمين، الدراسة الحاسوبية، β -دكسترين حلقي، الأوكالبيتول، PM6، DFT.

Abstract

We are interested in the study of computational chemistry applied to organic systems such as host/guest inclusion complexes. Different computational chemistry methods have been used to study the complexation of the host molecule β -cyclodextrin with the guest molecule Eucalyptol : the semi-empirical method PM6 and density functional theory DFT with hybrid functional "B3LYP" .

Our study confirmed the formation and insertion method of the guest molecule ECLT into the β -CD cavity through a 1:1 inclusion. We aimed to identify the most stable geometric structures of this complex and to describe the changes experienced by the ECLT molecule during its insertion in two directions (a) and (b). This was achieved by calculating the complexation and deformation energies, as well as determining the electronic and thermodynamic properties. Additionally, we analyzed the frontier molecular orbitals HOMO-LUMO, Mulliken atomic charges, and spatial structure.

The results indicated that the β -CD/ECLT complex in direction (b) is more stable than in direction (a), which aligns with experimental findings.

Keywords: Inclusion complex, Computational study , β –Cyclodextrin, Eucalyptol , PM6 ,DFT.

Résumé

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la chimie computationnelle appliquée aux systèmes organiques comme les complexes d'inclusion hôte/invité. Différentes méthodes de calcul de la chimie computationnelle ont été utilisées pour étudier la complexation de la molécule hôte β -cyclodextrine avec la molécule invitée Eucalyptol : la méthode semi-empirique PM3 et la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT en utilisant la fonctionnelle hybride "B3LYP".

Dans notre étude, nous avons confirmé la formation et la méthode d'insertion de la molécule invitée ECLT dans la cavité de β -CD par une inclusion de type 1:1 afin de déterminer les structures géométriques les plus stables de ce complexe et de décrire les changements subis par la molécule ECLT lors de son insertion dans les deux directions (a) et (b). Cela a été fait en calculant les énergies de complexation et de déformation, ainsi qu'en déterminant les propriétés électroniques et thermodynamiques, en plus des orbitales moléculaires frontières HOMO-LUMO et en déterminant les charges atomiques de Mulliken et la structure spatiale.

Les résultats obtenus indiquent que le complexe β -CD/ECLT dans la direction (b) est plus stable que dans la direction (a), ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

Mots-clés: Complexe d'inclusion, Etude computationnelle, β -Cyclodextrin, Eucalyptol, PM6, DFT.