

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة العربي التبسي - تبسة

كلية العلوم الدقيقة

وعلوم الطبيعة والحياة

قسم علوم المادة

أطروحة مقدمة لنيل شهادة دكتوراه علوم

تخصص: كيمياء عضوية

تحت عنوان:

**Theoretical investigation of inclusion complexes based on  $\beta$ -Cyclodextrin.**

**التحقيق النظري لمعقدات التضمين المكونة من البيتا-الدكسترين الحلقي.  
(معقد التضمين  $\beta$  - الدكسترين الحلقي / أزيبردين).**

إعداد الطالبة: نويوة هاجر

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيسا	أستاذ محاضر-أ-	جامعة العربي التبسي - تبسة.	قالة علي
عضوا مناقشا	أستاذ التعليم العالي	جامعة محمد الشريف مساعديّة - سوق اهراس.	بوعلاف شهيناز
عضوا مناقشا	أستاذ التعليم العالي	جامعة محمد الشريف مساعديّة - سوق اهراس.	بن جدو آمال
عضوا مناقشا	أستاذ محاضر-أ-	جامعة العربي التبسي - تبسة.	شريط زين العابدين
مشرفا	أستاذ التعليم العالي	جامعة محمد الشريف مساعديّة - سوق اهراس.	عبار الطاهر
مشرفا مساعدا	أستاذ التعليم العالي	جامعة العربي التبسي - تبسة.	حركاتي إبراهيم

السنة الجامعية: 2022/2021.

إهداء

الحمد لله الذي أعطاني الصبر والشجاعة والقوة للقيام بهذا العمل.

إلى قرة عيني أمي أبي

إلى بسملة حياتي إخوتي وأحبائهم

إلى ميسم وسند وأويس

## شكر وتقدير

بداية، أود أن أشكر المشرف الأستاذ الدكتور طاهر عبا، على تأطيري وتوجيهي وعلى حرصه الشديد على انجاح هذا العمل، ممتة له بلا حدود على صبره وتواضعه ونصائحه، وعلى الثقة الكبيرة التي منحها اياي، وجودة إشرافه.

وأود أن أشكر الأستاذ الدكتور حركاتي إبراهيم، المشرف المساعد وأستاذ شهادة الدراسات العليا للكيمياء في قسم علوم المادة على تبنيه هذه الرسالة.

كما أتوجه بالشكر ايضاً للأستاذ قالة علي لقد منحتني شرف رئاسة لجنة تحكيم هذه الرسالة. شكراً أيضاً للأستاذة بوعلاف شهيناز أستاذة التعليم العالي بجامعة محمد الشريف مساعدية - سوق اهراس لقبولها أن تكون ممتحناً لهذا العمل. كما اود ان اشكر الأستاذة بن جدو أمال أستاذة التعليم العالي بجامعة محمد الشريف مساعدية - سوق اهراس لقبولها أن تكون ممتحناً لهذا البحث. كما أشكر الأستاذ شريط زين العابدين أستاذ محاضر-أ- بجامعة العربي التبسي - تبسة على مشاركته في لجنة التحكيم. أتوجه بالشكر الخاص إلي الأستاذ الدكتور قواسمية عبد الكريم استاذي وقدوتي، على مساعدته الثمينة.

الشكر والإمتنان لكل من ساهم في هذا العمل ولكل أساتذة قسم علوم المادة وزملائي.

## ملخص

اهتمنا في هذا البحث بدراسة الكيمياء الحاسوبية المطبقة على الأنظمة العضوية مثل مجمعات تضمين المضيف/الضيف. تم استخدام طرائق حسابية مختلفة للنمذجة الجزيئية لدراسة تعقيد الجزيء المضيف  $\beta$ -cyclodextrin مع جزيء الضيف (S)-2-isopropyl-1-(o-nitrophenyl)sulfonyl aziridine، مثل حسابات النظرية شبه-التجريبية PM3 ونظرية الكثافة الوظيفية DFT (DensityFunctional Theory) في الطورين الغازي والمائي. في هذا البحث حددنا طاقات التعقيد والتفاعل وطاقات التشوه والبنية الهندسية لمعقد التضمين (AZ/ $\beta$ -CD) والمصطلحات الديناميكية الحرارية، والشحنات الذرية لمulliken و NCI (Non-covalent interaction) ومدارات الرابطة الطبيعية NBO (Natural bond orbital analysis) ... الخ، من أجل وصف التغييرات التي خضع لها جزيء AZ أثناء التغليف في المرحلتين والاتجاهين. النتائج التي تم الحصول عليها من خلال الوظيفة الهجينة التبادلي-ارتباط: WB97X-D / 6-31G (d) تشير بوضوح إلى أن المركب المتكون مفضل بقوة في الطورين ومجمع التضمين في الاتجاه A أكثر ملاءمة من الاتجاه B ويعرض توافقاً جيداً مع النتائج التجريبية. تم إجراء تحليل NBO و NCI على مجمع AZ/ $\beta$ -CD لفهم التفاعلات المختلفة. تمت دراسة الانزياح الكيميائي للرنين المغناطيسي النووي RMN للمجمعات باستخدام طريقة المدار الذري الثابت (GIAO) ومقارنته بالقيم التجريبية.

**الكلمات الدالة:**  $\beta$ -Cyclodextrin, Aziridine, DFT, NBO, NCI.

## 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  $\beta$ -cyclodextrin with the guest molecule (S)-2-Isopropyl-1-(o-nitrophenyl) sulfonyl) aziridine: the semi-empirical method PM3 and density functional theory DFT in gaseous and aqueous phases.

In this work, we have determined the complexation, interaction and deformation energies, geometries, electronic structure and chemical reactivity in order to describe the changes undergone by AZ during encapsulation in the two phases and the two orientations. The results obtained with the hybrid functional of exchange-correlation: WB97X-D/base 6-31G(d) clearly indicate that the complex formed is energetically favored in the two phases, the inclusion complex in orientation A is more favorable than orientation B and shows a good agreement with the experimental results.

NBO and NCI analyzes were also performed on the AZ/ $\beta$ -CD complex to understand the various interactions. The AZ/ $\beta$ -CD complex was identified by NMR using (GIAO).

**Keywords:**  $\beta$ -Cyclodextrin, Aziridine, DFT, NBO and NCI

## 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  $\beta$ -cyclodextrine avec la molécule invitée (*S*)-2-Isopropyl-1-(*o*-nitrophenyl)sulfonyl) aziridine: la méthode semi-empirique PM3 et la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT dans les phases gazeuse et aqueuse. Dans ce travail, nous avons déterminé les énergies de complexation, d'interaction et de déformation, les géométries, la structure électronique et la réactivité chimique afin de décrire les changements subis par AZ lors de l'encapsulation dans les deux phases et les deux orientations. Les résultats obtenus avec la fonctionnelle hybride d'échange-corrélation : WB97X-D/base 6-31G(d) indiquent clairement que le complexe formé est énergétiquement favorisé dans les deux phases, le complexe d'inclusion en orientation A est plus favorable que l'orientation B et présente un bon accord avec les résultats expérimentaux.

Les analyses NBO et NCI ont été aussi réalisées sur le complexe AZ/ $\beta$ -CD pour comprendre les diverses interactions.

Le complexe AZ/ $\beta$ -CD a été identifié par RMN à l'aide de la (GIAO).

**Mots clé :**  $\beta$ -cyclodextrine, AZ, DFT, NBO, NCI.

## الفهرس

01	.....مقدمة عامة
05	..... الفصل الأول: الكيمياء الحاسوبية
06	..... 1-1- مقدمة
07	..... 1-2- طرائق الكيمياء الحاسوبية
07	..... 1-2-1- ميكانيكا الكم
07	..... 1-2-1-1- أساسيات ميكانيكا الكم
09	..... 1-2-1-1-أ- تقريب بورن - أوبنهايمر
10	..... 1-2-1-1-ب- تقريب نظرية هارتري- فوك
10	..... 1-2-1-2- طرائق ميكانيكا الكم
11	..... 1-2-1-2-أ- طريقة Ab-initio
11	..... 1-2-1-2-ب- الطرائق الشبه التجريبية
13	..... 1-2-1-2-ج- نظرية الدالة الوظيفية للكثافة
16	..... 1-2-1-3- المجموعات الأساسية
17	..... 1-2-1-3-أ- مجموعات أساس الحد الأدنى
17	..... 1-2-1-3-ب- مجموعات أساس التكافؤ المقسم
18	..... 1-2-1-3-ج- مجموعات أساس دالة الانتشار
18	..... 1-2-1-3-د- مجموعات أساس دالة الاستقطاب
18	..... 1-2-1-3-ر- إمكانية (كمون أو جهد) الأساس الفعال
19	..... 1-2-1-4- طرائق تحليل دالة الموجة
19	..... 1-2-1-4-أ- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO
20	..... 1-2-1-4-ب- تحليل مدارات الرابطة الطبيعية NBO
21	..... 1-2-1-4-ج- The Global Indices ( $\chi, \mu, \eta, \omega$ )
21	..... 1-2-1-4-د- Mulliken population تحليل
22	..... 1-2-2- الميكانيكا الجزيئية
23	..... 1-2-2-1- حقل القوة في الميكانيكا الجزيئية

24	.....أ- طاقة التفاعل بين الذرات المترابطة.....
26	.....ب- طاقة التفاعل بين الذرات غير المترابطة.....
27	.....ج- حقول القوة.....
29	.....ا-3-2- الديناميكا الجزيئية .....
30	.....ا-3- برامج الكيمياء الحاسوبية.....
30	.....ا-1-3- برنامج ChemDraw.....
31	.....ا-2-3- برنامج Gaussian.....
32	.....ا-3-3- برنامج GaussView.....
32	.....ا-4-3- برنامج MOPAC.....
33	.....ا-5-3- برنامج HyperChem.....
34	.....ا-4- خاتمة.....
35	.....الفصل الثاني: معقدات التضمين.....
36	.....ا-1- مقدمة.....
36	.....ا-2- الجزيء المضيف الدكسترين الحلقي.....
36	.....ا-1-2- كرونولوجيا الدكسترين الحلقي.....
37	.....ا-2-2- بنية وتعديلات الدكسترين الحلقي.....
37	.....ا-1-2-2- الدكسترين الحلقي .....
40	.....ا-2-2-2- تعديلات ومشتقات الدكسترين الحلقي .....
40	.....ا-2-2-2-أ- أهداف تعديلات الدكسترين الحلقي .....
41	.....ا-2-2-2-ب- تعديلات الطرف الأدنى الخارجي .....
42	.....ا-2-2-2-ج- تعديلات الطرف العلوي الخارجي.....
43	.....ا-2-2-2-د- مشتقات الدكسترين الحلقي.....
44	.....ا-3-2- خصائص الدكسترين الحلقي.....
44	.....ا-1-3-2- كشف عن الدكسترين الحلقي.....
45	.....ا-2-3-2- ذوبانية الدكسترين الحلقي.....
45	.....ا-3-3-2- مرونة الدكسترين الحلقي .....



46	.....كرالية الدكسترين الحلقي	4-3-2-II
47	.....سمية الدكسترين الحلقي	5-3-2-II
47	.....تطبيقات الدكسترين الحلقي	4-2-II
48	.....التطبيقات الغذائية	1- 4-2-II
49	.....تطبيقات مستحضرات التجميل	2- 4-2-II
49	.....التطبيقات الصيدلانية	3-4-2-II
51	..... <b>الجزء الضيف</b> <b>3-II</b> <b>(S)-2-isopropyl- 1-(o-nitrophenyl)sulfonyl)aziridine</b>	
52	.....طرائق تصنيع الأزيريدين	1-3-II
52	.....التصنيع عن طريق الإيبوكسيد	1-1-3-II
52	.....التصنيع عن طريق المشتقات الكربونيلية	2-1-3-II
53	.....التصنيع عن طريق الأحماض الأمينية ومشتقاتها	3-1-3-II
56	.....تطبيقات الأزيريدين	2-3-II
56	.....الخصائص البيولوجية لأزيريدين	1-2-3-II
56	.....الأزيريدين كمركبات طليعية لتصنيع العضوي	2-2-3-II
57	.....سمية الأزيريدين	3-3-II
57	..... <b>معقدات التضمين</b>	<b>4-II</b>
57	.....عموميات حول معقدات التضمين	1-4-II
61	.....القوى المشاركة في مجمعات تضمين الدكسترين الحلقي	2-4-II
61	.....التفاعلات الكهروستاتيكية	1- 2-4-II
62	.....تأثير عزم ثنائي القطب لدكستريانات الحلقيّة	2- 2-4-II
63	.....تفاعل فان دير فالس	3- 2-4-II
64	.....الروابط الهيدروجينية	4- 2-4-II
66	.....التفاعلات الكارهة للماء	5- 2-4-II
66	.....تطبيقات مجمعات التضمين	3-4-II
66	..... <b>خاتمة</b>	<b>5-II</b>
67	..... <b>الفصل الثالث: النتائج والمناقشة</b>	

68	.....مقدمة	III-1-1
68	.....المواد الطرائق	III-2-2
71	.....النتائج والمناقشة	III-3-3
71	.....الطاقة	III-3-1-1
74	.....البنية الفراغية المهيئة	III-3-2-2
80	.....الخصائص الديناميكية الحرارية	III-3-3-3
81	.....HOMO-LUMO المدارات الجزيئية الحدودية	III-3-4-4
83	..... The Global Indices ( $\chi, \mu, \eta, \omega$ )	III-3-5-5
84	.....الشحنات الذرية	III-3-6-6
86	.....تحليل NBO	III-3-7-7
89	..... <sup>1</sup> H NMR تحليل	III-3-8-8
91	.....Non-covalent interaction (NCI)تحليل	III-3-9-9
92	.....خاتمة	III-4-4
93	.....خاتمة عامة	
96	.....الملاحق	

## قائمة المختصرات

$\alpha$ -CD:	Alpha-Cyclodextrin.
$\beta$ -CD:	Beta-Cyclodextrin.
$\gamma$ -CD:	Gamma- Cyclodextrin.
LSDA:	Local Spin Density Approximation.
B3LYP:	Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr.
STO:	Slater Type Orbital.
GTO:	Gaussian Type Orbital.
MM4 MM3 MM2 :	Molecular Mechanics.
HF :	Hartree- Fock.
HOMO :	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO :	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
DS :	Degree substitution.
IR:	Infrared.
UV:	Ultraviolet.
pKa:	Equilibrium constant.
HPLC:	High-performance liquid chromatography.
HPTLC:	High-performance thin-layer chromatography.
NMR:	Nuclear magnetic resonance.
3D:	Three dimensions.
IUPAC:	International Union of Pure and Applied Chemistry.
PCM:	Polarizable Continuum Model.
B97D3	Grimme's functional including dispersion.
WB97X-D	Head-Gordon's family of functionals- empirical dispersion.
P86:	Perdew 1986.
PW91:	Perdew- Wang 1991.
PBE:	Perdew Burke Ernzerhof.
MO:	Molecular Orbital.
M05-2X:	Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao.
M06-2X:	Minnesota Family the hybrid functionals of Truhlar and Zhao.
VdW:	Van der Waals.
VWN:	Volko-Wilkes-Nusair.
CIS :	including Single Excitation.
MINDO :	Modified Neglect of Diatomic Overlap.
ONIOM:	Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics.

## قائمة الجداول الواردة في الأطروحة

الصفحة	عنوان الجدول	الجدول
15	..... بعض الوظائف المستخدمة في ميكانيكا الكم.	1
34	..... أمثلة عن برامج الكيمياء الحاسوبية.	2
39	..... خصائص الدكستريانات الحلقية الطبيعية.	3
48	..... تطبيقات الدكسترين الحلقي.	4
49	..... أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الغذائية.	5
49	..... أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في تطبيقات مستحضرات التجميل.	6
49	..... أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الصيدلانية.	7
50	..... طاقات التعقيد لمجمع AZ/ $\beta$ -CD في الاتجاهين A و B	8
72	..... الطاقات المختلفة لمركب AZ/ $\beta$ -CD في الطور الغازي والمائي محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) و WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3 / 6-31G (d)	9
73	..... قيم BSSE في الاتجاهين A و B	10
74	..... أطوال الروابط وزوايا التكافؤ وزوايا ثنائية السطح لـ AZ قبل وبعد التضمين محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) و WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3 / 6-31G (d) في الطور الغازي.	11
75	..... أطوال الروابط لـ $\beta$ -CD قبل وبعد التعقيد محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) / WB97X-D / 6-31G (d) / B97D3 / 6-31G (d) في الطور الغازي.	12
77	..... قيم المصطلحات الديناميكية الحرارية لمركب AZ و $\beta$ -CD و AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) / WB97X-D / 6-31G (d) / B97D3 / 6-31G (d) في الطورين الغازي والمائي.	13
80	.....	

14	الشحنات الذرية لمulliken لـ AZ قبل وبعد التضمين في $\beta$ -CD محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3 / 6-31G (d) في الطور الغازي.....
84	.....
15	الشحنات الذرية لمulliken و NPA لمجمع AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام طريقة WB97X-D / 6-31G (d) في الطور الغازي.....
86	.....
16	طاقة الاستقرار ( $E^{(2)}$ ) (kcal / mol) لأهم تفاعلات مانح-مستقبل محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3 / 6-31G (d) في الطورين للاتجاهين.....
88	.....
17	الانزياحات الكيميائية التجريبية والنظرية لـ AZ قبل وبعد التعقيد و AZ/ $\beta$ -CD بمقاربة GIAO محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D و B97D3 في الطور المائي.....
90	.....

## قائمة بالأشكال الواردة في الأطروحة

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
	رسم تخطيطي يوضح العلاقة بين طرائق ميكانيكا الكم والمجموعات الأساسية.....	1
19	.....	
20	تقريب المدارات الجزيئية الحدودية (HOMO-LUMO).....	2
24	التفاعل داخل الجزيء بين الذرات المترابطة وغير المترابطة.....	3
26	تمثيل الزاوية ثنائية السطح.....	4
28	المخطط السطحي للطاقة الكامنة.....	5
38	رسم تخطيطي عام يوضح التحلل الإنزيمي للأميلوز.....	6
39	البنية الحلقية ثلاثية الأبعاد لمركب الديكسترين الحلقي.....	7
41	رسم تخطيطي عام لمشتقات $\beta$ -ديكسترين الحلقي.....	8
52	تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق الإيبوكسيد.....	9
53	تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق المشتقات الكربونيلية.....	10
53	تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق المشتقات الكربونيلية.....	11
54	تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق (1S,2R)-ثيونين.....	12
54	طرائق تصنيع مشتقات N-sulfonylaziridines.....	13
	تفاعل تصنيع مشتق N-sulfonylaziridine الكيرالي عن طريق إشعاع الموجة الميكروية.....	14
55	.....	
55	تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق L-هوموسيرين.....	15
56	أمثلة عن بعض المركبات الأزيريدينية النشطة بيولوجياً.....	16
58	تمثيل لتكوين معقد تضمين بين الديكسترين الحلقي وجزيء ضيف.....	17
	الكثافات الاحتمالية لوجود جزيئات الماء في المنطقة المجاورة لديكسترين الحلقي.....	18
58	.....	
58	مثال على تكوين معقد تضمين.....	19
59	تمثيل تخطيطي لبعض أنواع القياس المتكافئ.....	20
69	الهيكل الهندسية لـ $\beta$ -CD (a)، AZ (b) المحسنة بطريقة PM3.....	21
70	نظام الإحداثيات المستخدم لوصف عملية التعقيد.....	22

23	الرسم البياني لتغيرات الطاقة أثناء عملية تضمين AZ في $\beta$ -CD لمواضع Z
72	مختلفة.....
24	الهياكل الهندسية لمجمع $\beta$ -CD(a) قبل وبعد التعقيد (b, c) في الاتجاهين A و B
76	محسوبة باستخدام طريقة (d) WB97X-D / 6-31G في الطور الغازي.....
25	الهياكل الهندسية للمجمعات الأكثر استقرارًا التي تم الحصول عليها من حسابات
	B3LYP (a, b) و WB97X-D (a', b') و B97D3 (a'', b'') في الطور المائي
78	والاتجاهين A و B.....
26	الهياكل الهندسية للمجمعات الأكثر استقرارًا التي تم الحصول عليها من حسابات
	B3LYP (a, b) و WB97X-D (a', b') و B97D3 (a'', b'') في الطور الغازي
79	والاتجاهين A و B.....
27	المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمركب AZ/ $\beta$ -CD محسوبة
	باستخدام الطرائق: (d) B97D3 / 6-31G في الطور الغازي و WB97X-D / 6-3G
82	(d) في الطور المائي.....
28	الهياكل الهندسية للاتجاهين A و B لمعقد التضمين AZ/ $\beta$ -CD المحسّن بطريقة
88	NBO، محسوبة باستخدام (d) WB97X-D / 6-31G في الطور الغازي.....
29	الانزياحات الكيميائية التجريبية والنظرية لبروتونات AZ قبل وبعد التعقيد و
90	بروتونات AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام طريقة WB97X-D.....
30	تحليل NCI لمركب تضمين AZ / $\beta$ -CD محسوبة باستخدام طريقة WB97X-D
91	في الطور الغازي.....

مقدمة عامة



الكيمياء الحاسوبية أو ما يعرف كذلك بالنمذجة الجزيئية هي فرع من فروع الكيمياء النظرية التي تعتمد على النظريات الفيزيائية والرياضية والحاسوب وهي تقنية تسمح ليس فقط بتقييم وتفسير التفاعلات والخصائص والظواهر الفيزيوكيميائية لنظام المدروس ولكن أيضاً معالجة نماذج الهياكل في بعدين أو ثلاثة أبعاد. يوجد حالياً عدد كبير من الطرائق الحاسوبية المستخدمة في النمذجة الجزيئية للأنظمة الكيميائية. من بين هذه الطرائق، الميكانيكا الجزيئية (MM) والديناميكا الجزيئية (MD) وميكانيكا الكم (QM) كالتطبيقات الشبه التجريبية والدالة الوظيفية للكثافة، هذه الطرائق كلها تستخدم على نطاق واسع للأنظمة الكبيرة والصغيرة.

إن مثابة الباحثين الكيميائيين، وقبل كل شيء قوة موارد الكمبيوتر يلعبان لصالح الكيمياء الحاسوبية ومجالات تطبيقها<sup>1,2,3</sup>، فالكيمياء الحاسوبية أصبحت في كثير من الأحيان قادرة على التنبؤ بالتجربة أو تأكيدها أو إعادة تفسيرها ما سمح لمجال الكيمياء النظرية ان يكون مكملاً لمجال الكيمياء التطبيقية.

في الآونة الأخيرة، حققت العديد من البحوث في كثير من التخصصات (التصنيع العضوي والكيمياء الحيوية وكيمياء الجزيئات الضخمة .... الخ) تقدماً كبيراً في دراسة الأنظمة الجزيئية الكبيرة. في هذا السياق، تعتبر كيمياء الجزيئات الضخمة واحدة من أهم العلوم الحديثة الواعدة، حيث يعتمد تكوين واستقرار هياكل الجزيئات الضخمة بشكل أساسي على التفاعلات غير التساهمية مثل القوى الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية.... الخ.

تم إجراء العديد من الدراسات التجريبية والنظرية في السنوات الأخيرة للتنبؤ بشكل أفضل وفهم الهياكل والخصائص والتفاعلات الجزيئية للأنظمة الضخمة. أثبت الجمع بين النهجين التجريبي والنظري أنه فعال للغاية في حل المشكلات المتعلقة بالجزيئات الضخمة بما فيها مجموعات التضمين<sup>4</sup>.

تعتبر مجموعات التضمين المكونة من الدكسترين الحلقي من بين الهياكل الضخمة إثارة للاهتمام بسبب عدم سميتها لجسم الإنسان، والاستخدام الواسع لها في الكثير من الصناعات الغذائية والصيدلانية ومستحضرات التجميل. الدكسترين الحلقي عبارة عن سكريات قليلة التعدد حلقيه يمكن الحصول عليها صناعياً عن طريق التحويل الإنزيمي للأميلوز باستخدام إنزيم يسمى Glucosyltransferase من أصل

<sup>1</sup> J. Smith, M. Karplus, *Journal of the American Chemical Society.*, **1992**, 114, 801.

<sup>2</sup> T. Takigawa, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, 39, 2369.

<sup>3</sup> H. Buyukuslu, M. Akdogan, G. Yildirim, C. Parlak, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.*, **2010**, 75, 1362.

<sup>4</sup> P. Jiang, H.W. Sun, R.X. Shen, J. Shi, C.M. Lai, *J. Mol. Struc. (Theochem).*, **2000**, 528, 211.

بكتيري. يمثل تجويف الدكسترين الحلقي بيئة كربونية غير قطبية وكارهة للماء، بينما يقدم الجزء الخارجي العديد من مجموعات الهيدروكسيل، مما يؤدي إلى قابلية الذوبان الجيدة لدكسترين الحلقي في وسط مائي. بفضل هذا التجويف اللاقطبي، فإن الدكستريانات الحلقية قادرة على تكوين معقدات تضمين في وسط مائي مع مجموعة متنوعة من جزيئات الضيف الكارهة للماء، وتشكيل معقد تضمين بتناسق جيد بين حجم الجزيء المضيف وحجم جزيء الضيف. يخضع التغليف في الدكسترين الحلقي لتفاعلات بين الجزيء الضيف والجزيء المضيف دون إنشاء أي رابطة تساهمية وهذا يعني أن استقرار المجمع يعتمد فقط على الروابط غير التساهمية هذه الأخيرة التي تتحكم في جودة التكيف بين الضيف-المضيف. يشكل الأزيريدين ومشتقاته فئة مثيرة للاهتمام بسبب تفاعلها الكيميائي وخصائصها البيولوجية. إنها مركبات وظيفية عضوية طبيعية أو اصطناعية ذات قيمة تُستخدم في التصنيع العضوي كما تُستخدم على نطاق واسع للوصول إلى العديد من الأدوية<sup>5,6,7</sup> والمنتجات النشطة بيولوجيًا. في بحثنا ركزنا على الأزيريدين السلفونيل الاصطناعي، وذلك لأن هذه المشتقات تشكل فئة ذات أهمية عالية بسبب تفاعلها ونشاطها البيولوجي<sup>8</sup>.

الهدف من عملنا هو التحقيق في عملية تضمين الأزيريدين (AZ) في تجويف  $\beta$ -CD. عن طريق الحسابات الشبه تجريبية PM3. ثم تحسين المجمعات الأكثر استقرارًا التي تم الحصول عليها بواسطة حسابات PM3 بواسطة نظرية الكثافة الوظيفية DFT في الطورين الغازي والمائي وفي الاتجاهين لتحديد طاقات التعقيد، وطاقات التفاعل وطاقات التشوه، والبنية الهندسية والمصطلحات الديناميكية الحرارية، والشحنات الذرية لمulliken، ومدارات الرابطة الطبيعية (NBO)..... الخ.

تتكون هذه الأطروحة بعد المقدمة العامة من جزئين الجزء الأول حوصلة ببليوغرافية يحتوي

على فصلين:

-الفصل الأول اخذ عنوان الكيمياء الحاسوبية وكان عبارة عن دراسة ببليوغرافية لطرائق الكيمياء الحاسوبية ميكانيكا الكم والميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية و بعض البرامج المستعملة في النمذجة الجزيئية .

-أما الفصل الثاني أخذ عنوان معقدات التضمين وكان أيضا عبارة عن دراسة ببليوغرافية مفصلة لمعقد

<sup>5</sup>K. Fahey, L.O. Donovan, M. Carr, M.P. Carty, F. Aldabbagh, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 1873.

<sup>6</sup>G.A. Prosser, et al, *Biochem. Pharmacol.*, **2010**, 79, 678.

<sup>7</sup>A.P. Sucre, et al, *Agents Chemother.*, **2006**, 50, 2439.

<sup>8</sup> M. D'hoodge, I. Kerkaert, M. Rottiers, N. De Kimpe, *Tetrahedron.*, **2004**, 60, 3637.

التضمين: أزيريدن/ بيتا-دكسترين حلقي ( $\beta$ -Cyclodextrin/ Aziridine) والقوى المشاركة في مجمعات تضمين الدكسترين الحلقي.

-الجزء الثاني الفصل الثالث الحسابات ومناقشة النتائج وتم في هذا الجزء تحليل ومناقشة النتائج المتحصل عليها من الحساب. في الاخير ننهي العمل بخاتمة عامة.

# الفصل الأول

## الكيمياء الحاسوبية



## 1-1- مقدمة

إن التطور الكبير لوسائل الحوسبة العلمية على مدى السنوات القليلة الماضية سمح بظهور تخصص جديد تحت أكثر من مسمى كالكيمياء الحاسوبية أو النمذجة الجزيئية هذا التخصص الذي جاء مكملًا للكيمياء التجريبية، يسمح لأي كيميائي التغلب بشكل أفضل على المشاكل المتعلقة بالمجال الفراغي غير المرئي، ولقد أصبح هذا العلم عنصرًا إلزاميًا تقريبًا لجميع التطورات في الكيمياء بمختلف فروعها و تكمن أهمية الكيمياء الحاسوبية في عدة أسباب، منها كونها طريقة آمنة و دقيقة و سهلة فهي لا تحتاج إلا لجهاز كمبيوتر و برمجيات النمذجة الجزيئية التي تعتمد على القوانين الأساسية للكيمياء والفيزياء والطرائق الرياضية والحاسوبية وبالتالي السماح بعرض ومحاكاة و تحليل و حساب 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 الرابطة، زوايا التكافؤ، زوايا ثنائية السطح..... الخ.
  - ✓ معلمات الطاقة: طاقة التعقيد، طاقة التشوه، المحتوى الحراري للتكوين..... الخ.
  - ✓ المعلمات الإلكترونية: كالشحنات الذرية.
  - ✓ المعلمات الفراغية: كسطح الطاقة الكامنة والحجم الجزيئي.
  - الارتباط بين الخصائص والهيكل.
  - كما يمكن أن توفر الكيمياء الحاسوبية فكرة دقيقة عن بنية الحالة الانتقالية لتفاعل معين، وهو أمر صعب، إن لم يكن مستحيلًا، للكيمياء التجريبية.
  - يمكن توقع وحساب مطيافيات مختلفة مثل IR, NMR, UV, RAMAN وخاصة المركبات المجهولة والجديدة.
- كما تستخدم الكيمياء الحاسوبية أيضا لفحص أنواع الأنشطة البيولوجية التي تشمل: إلتفاف البروتين، والتغيرات التوافقية المرتبطة بالوظيفة الجزيئية البيولوجية والتقدير الجزيئي للبروتينات والأغشية المعقدة، وتطوير الأدوية.

نجد كذلك الكيمياء الحاسوبية في تقنية النانو حيث تدور الدراسات حول أكاسيد أشباه الموصلات مثل (ZnO) و (TiO<sub>2</sub>) كمحفزات ضوئية تحفز التفاعلات الكيميائية من خلال امتصاص الضوء وخاصة الأخير لانخفاض تكلفته وكفاءته. يوجد على هيئة تجمعات كرسالية تم دراستها على مستوى النانو من خلال دراسة نظرية الدالة الوظيفية DT-DFT على هيئة  $Ti_nO_{2n}$ <sup>1</sup> حيث تم الوصول إلى أكثر التراكيب استقرارا وتأثيرها على الخواص الضوئية.

في هذا الفصل من بحثنا سوف نقدم وصفا مفصلا للأسس النظرية لأهم طرائق الكيمياء الحاسوبية ميكانيكا الكم والميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية وبعض البرامج المستخدمة في النمذجة الجزيئية ودراستنا.

## 1-2- طرائق الكيمياء الحاسوبية

هناك العديد من الطرائق المستخدمة في الكيمياء الحاسوبية أشهرها ميكانيكا الكم والميكانيكا الجزيئية والديناميكا الجزيئية فميكانيكا الكم تأخذ في الاعتبار البنية الإلكترونية للنظام وتستند إلى معادلة شرودينغر في حين تعتمد الميكانيكا الجزيئية على مبادئ الفيزياء الكلاسيكية والذي يلغي معالجات الترتيب الإلكتروني للمادة، بينما تستعمل الديناميكا الجزيئية لدراسة حركة الذرات والجزيئات.

### 1-2-1- ميكانيكا الكم Quantum Mechanics

#### 1-1-2-1- أساسيات ميكانيكا الكم

لوقت طويل، ساعدت الفيزياء الكلاسيكية العلماء في فهم الكثير من الظواهر المرئية، لتصطدم لاحقا بمحدوديتها فقوانين الفيزياء الكلاسيكية لا يصلح تطبيقها على الكثير من الأنظمة كالأجسام فائقة الكتلة أو حتى في الجسيمات الدقيقة كالجزيئات والذرات والالكترونات، لتظهر فيزياء جديدة إلى جانب الفيزياء الكلاسيكية يطلق عليها اسم الفيزياء الكوانتية أو ميكانيكا الكم التي من خلالها يتم وصف وقياس وحتى توقع تصرف كم كبير من الأنظمة الفيزيائية بدأ من الجسيمات الصغيرة كالأنوية والذرات إلى الأجسام فائقة الكتلة. الفيزياء الكوانتية أو ميكانيكا الكم تصف حالة الإلكترونات رياضيا، غير أنها ليست كاملة تماما وذلك لعدم وجود معادلة أو دالة مثالية يمكنها أن تعبر بدقة عن مكان وحالة الإلكترون لأي نظام عدا ذرة الهيدروجين.

<sup>1</sup> L. F. Heald, J. M. Garcia, S. G. Sayres, *The Journal of Physical Chemistry.*, 2022, 126, 211.

يصف المبدأ الأساسي لميكانيكا الكم المادة على أنها مجموعة من الأنوية الذرية حولها إلكترونات تدور حول نفسها واحتمال وجود هذه الأخيرة عند نقطة معينة. ومن خلال تطبيق قوانين ميكانيكا الكم فإن موجة الإلكترونات تسمح بتحديد الحالة الإلكترونية لنظام الذري والخصائص التي يمكن ملاحظتها كالخصائص الهيكلية: الهندسة والزوايا والأطوال...، الطاقة: التعقيد...، الطيفية: مثل... IR, NMR, ....

تم وضع قواعد الحساب الكمومي في عام 1925 من قبل Heisenberg و Jordan ثم وضع اللمسات الأخيرة عليها سنة 1926 بواسطة شرودينغر<sup>2</sup> بمعادلته الشهيرة التي تجعل من الممكن وصف الطبيعة المجهرية للمادة بدقة.

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

حيث أن:

- $\hat{H}$  : المعامل الهاميلتوني (The Hamiltonian operator) .
- $\Psi$  : الدالة الموجية (The wave function) .
- $E$  : الطاقة، قيمة خاصة للمعامل الهاميلتوني (The energy eigenvalue of the, Hamiltonian operator).

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

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (2)$$

حيث أن:

- $\hat{T}_n$ : معامل يمثل الطاقة الحركية للنواة .
- $\hat{T}_e$  : معامل يمثل الطاقة الحركية للإلكترون .
- $\hat{V}_{en}$ : معامل يمثل التأثير المتبادل بين الإلكترون و النواة.
- $\hat{V}_{ee}$ : معامل يمثل التأثير المتبادل بين الإلكترون و الإلكترون.
- $\hat{V}_{nn}$  : معامل يمثل التأثير المتبادل بين النواة والنواة.

ويمكن التعبير عنه رياضياً بالشكل التالي:

<sup>2</sup> E. Schrödinger, *Ann. Phys.*, **1926**, 79, 361.

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

حيث أن:

- Z : الشحنة.
- $M_A$  : نسبة كتلة النواة A إلى كتلة الإلكترون.
- $R_{AB}$  : البعد بين النواة A والنواة B.
- $r_{ij}$  : البعد بين الإلكترون j والإلكترون i.
- $r_{iA}$  : البعد بين الإلكترون i والنواة A.

معادلة شرودينغر الدقيقة ممكنة فقط لأنظمة الهيدروجين (بالإلكترون واحد). بالنسبة للأنظمة الإلكترونية المتعددة، كان من الضروري إيجاد بعض النظريات التقريبية للوصول إلى نظريات عملية وقابلة للحل.

### 1-2-1-1-أ- تقريب بورن-أوبنهايمر Born-Oppenheimer

أول وأهم التقديرات التقريبية المستخدمة في طرائق ميكانيكا الكم (QM) هو تقريب Born-Oppenheimer<sup>3</sup> لتبسيط المشكلة الجزيئية عن طريق فصل الحركات الإلكترونية والنوية. يعتمد هذا التقريب على حقيقة أن الإلكترونات، التي تكون أخف بكثير من النوى، يمكن أن تتكيف بشكل فوري تقريباً مع عمليات الإزاحة النوية وبالتالي، فإن التوزيع الإلكتروني داخل الجزيء يعتمد قبل كل شيء على موضع النوى وليس على سرعاتها وهذا هو سبب إهمال مصطلح الطاقة الحركية للنواة،  $\hat{T}_n$ ، عند حل المشكلة الإلكترونية. يجعل تقريب Born-Oppenheimer من الممكن حل المشكلات النوية والإلكترونية بشكل مستقل. هذا التقريب يفترض أن دالة الموجة الكلية للجزيء يتم التعبير عنها كنتائج لدوال الإلكترونية  $\Psi$  (الإلكترونات) والدوال النوية  $\Psi$  (النواة):

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = E_{el} \Psi_{el} \quad (3)$$

يكون فيها العامل الهاملتوني الإلكتروني كالتالي:

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

<sup>3</sup> M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, **1927**, 389, 457.



## 1-1-2-1-ب- تقريب نظرية هارترى - فوك Hartree-Fock

نظرية هارترى-فوك<sup>4, 5</sup> من أبسط النظريات المبنية على أساس الدوال الموجية، يكون فيها التقريب الأساسي هو تقريب الحقل المركزي وذلك يعني أن كمون التناظر الإلكتروني-الإلكتروني يحسب على أساس تكامل جميع الإلكترونات. وهذا ما يعطي محصلة التناظر الإلكتروني-الإلكتروني ولا يأخذ بعين الاعتبار تأثير الإلكترونات فيما بينها. هذا النوع من الحسابات اسمه حسابات متباينة وذلك يعني أن حساب الطاقة التقريبي يكون مساو إلى أو أكبر من الطاقة الحقيقية وبالتالي فإن الطاقة المحسوبة عن طريق هارترى-فوك دائما أكبر أو تساوي الطاقة الحقيقية.

إحدى خصائص هذه النظرية أنها تقسم معادلة شرودينغر متعددة الإلكترونات إلى عدة معادلات بسيطة أحادية الإلكترون وحل كل معادلة إلكترونية يعطي دالة موجية وحيدة الإلكترون تسمى مدارا، وتعطي طاقة تسمى طاقة المدار، وبذلك تكون الطاقة الإلكترونية الكلية للنظام مساوية لمجموع الطاقات المدارية.

$$E = \sum_{i=1}^n E_i \quad (4)$$

يكون تقريب هارترى-فوك صحيحا عندما يُفترض أن التفاعلات بين الإلكترونات تساوي صفرا، وهذا يعني إهمال التأثير الإلكتروني-الإلكتروني لذا تم تطوير عدد من النظريات والطرائق التي تنطلق من طريقة هارترى-فوك ثم يتم التصحيح للترابط الإلكتروني ومن هذه الطرائق:

- Coupled Cluster Theory (CC).
- The Generalized Valence Bond (GVB) method.
- Configuration Interaction (CI).
- Multi-Configurational Self-Consistent Field (MCSCF).
- Müller-Plesset Perturbation Theory (MPn, n is the order of correction).

تكن أهمية إضافة الترابط بأنه يزيد من دقة حسابات الطاقة والشكل الفراغي الجزيئي.

## 1-1-2-2-أ- طرائق ميكانيكا الكم

طرائق ميكانيكا الكم تختلف بالتقريبات وبالتالي كل طريقة تختلف عن الأخرى بالدقة يمكن تقسيم طرائق ميكانيكا الكم إلى ثلاث مجموعات رئيسية تستخدم تقريبات مختلفة.

<sup>4</sup>D. Hartree, *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society.*, 1928, 24, 89.

<sup>5</sup> V. Fock, *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.*, 1930, 61, 126.

## 1-2-1-2-أ- طريقة Ab-initio

هي كلمة لاتينية وتعني من البداية أي عدم استخدام المعطيات التجريبية بل الاعتماد فقط على نظريات ميكانيكا الكم بشكل كامل وحلولها من الصفر، أي من معادلة شرودينغر. حيث تقوم هذه المعادلة بوصف حركة الإلكترون ضمن الجزيء وعند حلها نحصل على الطاقة وعلى الدالة الموجية. الدالة الموجية الناتجة هي عبارة عن معادلة رياضية تعبر عن التوزيع الإلكتروني للإلكترونات في الجزيء ومن خلال معرفة هذا التوزيع يمكن حساب قطبية المركب أي معرفة النقاط الغنية بالإلكترونات والنقاط الفقيرة من الإلكترونات، كما يمكن تحديد البنية الفراغية الجزيئية وطاقة الاهتزازات وطاقة التأين وطاقة الألفة الإلكترونية (Electron affinity) وعزم ثنائي القطب وغيرها من الخصائص. تكون العمليات الحسابية بشكل عام أكثر تعقيداً وتتطلب موارد كمبيوتر كبيرة. تأتي حسابات Ab-initio إما من طرائق هارثري-فوك باستخدام دالة الموجة لوصف النظام الكمي، أو من تلك الخاصة بنظرية الكثافة الوظيفية التي تستخدم الكثافة الإلكترونية.

## 1-2-1-2-ب- الطرائق الشبه التجريبية Semi-Empirical

ان الطرائق الشبه التجريبية تتشابه مع طرائق Ab-Initio في اعتمادها على معادلة شرودينغر وتختلف في وقت الحساب. في حساب Ab-Initio، تكون النسبة الأكبر من وقت الحساب دائماً لتقييم التكاملات. من السهل حساب بعض هذه التكاملات، مثل تكاملات الإلكترون الواحد، بينما البعض الآخر أكثر صعوبة، لا سيما التكاملات ثنائية الإلكترون المكونة من ثلاثة مراكز وأربعة مراكز والتي تظهر أثناء عملية الحل.

الطريقة الأكثر وضوحاً لتقليل وقت الحساب هذا هي إهمال عدد معين من هذه التكاملات ليتم تقييمها أو لتقريبها بطريقة فعالة، وهذا هو الدافع الرئيسي لطرائق شبه التجريبية. في الطرائق الشبه التجريبية تتم معالجة إلكترونات التكافؤ فقط بشكل واضح في الحسابات، يعتمد هذا التقريب على حقيقة أن إلكترونات التكافؤ هي التي تتدخل في الروابط الكيميائية وبالتالي تحدد خصائص النظام كما يتم إهمال عدد كبير من التكاملات ثنائية الإلكترونات ويتم استبدال التكاملات المتبقية بالمعاملات والتكاملات التجريبية. حسب طبيعة التقريبات المستخدمة، تصنف الطرائق الشبه التجريبية الى:

- **<sup>6</sup>(Neglect of Diatomic Differential Overlap) NDDO**  
اقترحه بوبل في عام 1965. يتم الاحتفاظ بجميع التكاملات ثنائية الإلكترونات والمركز.
- **<sup>7</sup>(Complete Neglecting of Differential Overlapping) CNDO**  
هي من بين الطرائق الشبه التجريبية التي لا تأخذ بعين الاعتبار إلا الكتلونات التكافؤ. وهي بالتعريف إهمالا تاما للتداخل التفاضلي طورت من قبل Pople في سبيل دراسة البنية الإلكترونية والفراغية للجزيء.
- **<sup>8</sup> (Intermediate Neglect of Differential Overlap) INDO**  
اقترحه Pople و Dobosh و Beveridge في عام 1967. يميز بين الحالات الفردية والحالات الثلاثية للنظام مع الحفاظ على تكاملات التبادل.
- **<sup>9</sup>(Modified Neglect of Diferential Overlap) MNDO**  
اقترحه Dewar و Thiel عام 1977. طريقة تعتمد على تقريب NDDO والذي يتمثل في إهمال التداخل التفاضلي بين المدارات الذرية على ذرات مختلفة. هذه الطريقة لا تعالج المعادن الانتقالية.
- **<sup>10</sup> (Austrin Model 1) AM1**  
المقترح من قبل Dewar عام 1985 حيث حاول من خلالها تصحيح عيوب MNDO.
- **<sup>11</sup> (Parametrization Model 3) PM 3**  
اقترحه Stewart في عام 1989. يقدم العديد من النقاط المشتركة مع AM1 (امتداد لطريقة AM1) يمكننا بواسطتها حساب الخصائص البنوية والطاقة الكلية وحرارة التشكل وتعتبر من أدق الطرائق النصف تجريبية التي يتضمنها برنامج (Hyperchem)، أدت معلمات أخرى لـ PM3 إلى ظهور طريقة PM6 التي تشمل أكثر من 70 عنصراً<sup>13,12</sup>. بشكل عام، يمكن الحصول على المعلمات المستخدمة في الحساب شبه التجريبي، على سبيل المثال، من الخصائص الطيفية للذرات أو الطرائق التجريبية الأخرى.

<sup>6</sup> J.A. Pople, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, 136.

<sup>7</sup> J.A. Pople, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **1966**, 44, 3289.

<sup>8</sup> J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 2026.

<sup>9</sup> M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4899.

<sup>10</sup> M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902.

<sup>11</sup> (a) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209. (b) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 221.

<sup>12</sup> J.J.P. Stewart, *J. Phys. Chem. Ref.*, **2004**, 33, 713.

<sup>13</sup> J.J.P. Stewart, *J. Mol. Modelling.*, **2004**, 10, 6.

## 1-2-1-2-ج- نظرية الدالة الوظيفية للكثافة Density Functional Theory DFT

تعد نظرية الدالة الوظيفية للكثافة DFT حالياً واحدة من أكثر الطرائق استخداماً على نطاق واسع في الحسابات الكمومية للبنية الإلكترونية للمادة. تعود أصول DFT إلى النموذج الذي طوره Thomas و Fermi، ومع ذلك كان من الضروري انتظار منتصف الستينيات حيث أسس كل من Hohenberg و Kohn و Sham<sup>15,14</sup> النظرية التي تستند إليها طريقة DFT.

نظرية الدالة الوظيفية للكثافة تشبه طرائق Ab-Initio والطرائق الشبه التجريبية من حيث اعتمادها على معادلة شرودينغر ولكن الاختلاف يكمن في الدالة الموجية، أي بدلا من استخدام الدالة الموجية يتم الاستعاضة عنها بالتوزيع الإلكتروني مباشرة (أي دالة الكثافة الإلكترونية) والدالة الوظيفية هي عبارة عن دالة ينتج عن حلها دالة أخرى أي دالة الدالة. وبالتالي يتم اعتبار الطاقة تابع لدالة الكثافة. يمكن التعبير عن الطاقة الاجمالية  $E[\rho(\vec{r})]$  لنظام ما من خلال المعادلة التالية:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] + E_{Ne}[\rho] \quad (5)$$

حيث أن:

- $T_s[\rho(\vec{r})]$ : Kinetic energy of non-interacting system.
- $J[\rho(\vec{r})]$ : Electron-Electron repulsion energy.
- $E_{Ne}[\rho]$ : External potential.
- $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ : Exchange-Correlation energy functional.

الدالة الوظيفية لطاقة التبادل-إرتباط  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$  تتضمن جميع المعلومات التي لا يمكن الحصول عليها وعادة يتم حسابها على اعتبارها مجموع لدالة الوظيفية للتبادل  $E_x[\rho(\vec{r})]$  والدالة الوظيفية للارتباط  $E_c[\rho(\vec{r})]$ .

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})] \quad (6)$$

تكمّن مشكلة DFT وفقاً لمخطط Kohn و Sham في إيجاد تقريب جيد لطاقة الارتباط و التبادل  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ ، هناك عدة تقديرات تقريبية من أجل الوصول الى الشكل المثالي لهذه الدالة الوظيفية نذكر منها:

<sup>14</sup> W. Kohn and L.J. Sham, *physical review.*, **1965**, 140, 1133.

<sup>15</sup> P. Hohenberg and W. Kohn, *physical review.*, **1964**, 136, 864.

- **تقريب الكثافة الموضعية (Local Density Approximation, LDA)**

هو أقدم وأبسط الأنواع الوظيفية التي لا تزال قيد الاستخدام. يعتمد على فكرة أن طاقة  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$  تعتمد فقط على كثافة الإلكترون  $\rho$  نفسها في موضع معين من الفضاء دون أن تقدم كثافة الإلكترون أي مناطق غير متجانسة وبالتالي يسهل حسابها وتقدم غالبًا أشكالًا هندسية جيدة. ومع ذلك، فإنها تميل إلى إعطاء أخطاء في الطاقة وتجعل الروابط بشكل عام قوية للغاية. يتم استخدام حسابات LDA بشكل أقل للوظائف الجزيئية البسيطة مقارنة بالوظائف الأكثر تعقيدًا<sup>16</sup>، قدم هذا التقريب سلسلة من القيود، لذلك تمت إضافة التقريب LSDA ولكن حتى هذا الأخير كان لا بد من إيجاد تقريبات أخرى لإعطاء قيم أكثر دقة. وتكتب طاقة التبادل-ارتباط بالمعادلة التالية:

$$E_{xc}^{LDA}(\rho) = \int \rho(r) E_{xc}(\rho(r)) dr^3 \quad (7)$$

- **تقريب الميل الطبيعي (Approximation of Generalized Gradients, GGA)**

يعطي نتائج أفضل. عادة ما يتم تقسيم وظائف GGA إلى وظائف التبادل والارتباط، والتي غالبًا ما يتم اشتقاقها بشكل منفصل ويمكن دمجها بطرائق مختلفة. أهم ميزة عملية لوظائف GGA هي أنها لا تعتمد فقط على قيمة كثافة الإلكترون نفسها، ولكن أيضًا على مشتقها (التدرج المعمم) فيما يتعلق بالموضع في الفضاء. يسمح إدراج المشتق الأول للكثافة لوظائف GGA بمعالجة عدم التجانس في كثافة الإلكترون بشكل أفضل من وظائف LDA. قدم Koch و Holthausen قائمة محدثة بوظائف التبادل والارتباط GGA. وتكتب عبارة الطاقة بالعلاقة التالية:

$$E_{xc}^{GGA}(\rho) = \int E_{xc}([\rho], |\nabla\rho|) dr^3 \quad (8)$$

$\nabla\rho$ : يعبر عن تدرج الكثافة الإلكترونية

- **تقريب الدوال الوظيفية الهجينة (The Hybrid Functionals)**

في هذا التقريب يتم دمج نظرية الدالة الوظيفية DFT مع نظرية هارترتي فوك HF لوصف الدالة الوظيفية لطاقة التبادل والارتباط. هناك الكثير من الدوال الوظيفية الهجينة مثل: تقريب الدوال الوظيفية

<sup>16</sup> KK. Chacko, W. Saenger, *J Am ChemSoc.*, **1981**, 103, 1708.

H-GGA<sup>17</sup> (Hybrid Generalised Gradient Approximation) الذي تنتمي إليه أكثر الوظائف الهجينة شهرة والأكثر استخدامًا من قبل الكيميائيين B3LYP. هذه الطريقة تحتوي على أجزاء من وظيفة التبادل لـ LDA و HF التي طورها Becke (B) عام 1986 بالإضافة إلى وظيفة الارتباط لـ LDA و GGA، التي طورها Parr - Yang - Lee (LYP)<sup>18</sup> عام 1988 تم تعديلها جميعًا بواسطة ثلاث معلمات تجريبية. ومع ذلك، فإن هذه الطريقة لها بعض القيود مثل: التقليل من ارتفاعات حاجز الطاقة وعدم مراعاة الروابط غير التساهمية: لا تستطيع B3LYP وصف روابط قوى فان دير فالس للمركبات المرتبطة بتفاعلات متوسطة المدى. نذكر كذلك تقريب الدوال الوظيفية الهجينة (Meta Hybrid Generalised Gradient Approximation) MH-GGA يلخص الجدول رقم (1) بعض الوظائف المستخدمة في ميكانيكا الكم.

الجدول (1) : بعض الوظائف المستخدمة في ميكانيكا الكم<sup>17</sup>.

الوظائف	السنة	التقريب	التبادل	الارتباط
<b>BLYP</b>	1988	GGA	B88	LYP
<b>B3LYP</b>	1994	HGGA	B88	LYP
<b>PBE</b>	1996	GGA	PBE	PBE
<b>B98</b>	1998	HGGA	B98	B98
<b>VSXC</b>	1998	MGGA	VSXC	VSXC
<b>PBEh</b>	1999	HGGA	PBE	PBE
<b>O3LYP</b>	2001	HGGA	OPTX	LYP
<b>HFLYP</b>	2002	GGA	-	LYP
<b>TPSSh</b>	2003	MHGGA	TPSS	TPSS
<b>BMK</b>	2004	MHGGA	BMK	BMK
<b>B97-3</b>	2005	HGGA	B97-3	B97-3
<b>M05</b>	2005	MHGGA	M05	M05
<b>M05-2X</b>	2005	MHGGA	M05-2X	M05-2X
<b>M06-L</b>	2006	MGGA	M06-L	M06-L
<b>M06-HF</b>	2006	MHGGA	M06-HF	M06-HF

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.*, **1988**, 37, 785.

M06	M06	MHGGA	2007	M06
M06-2X	M06-2X	MHGGA	2007	M06-2X
<b>Attenuated Functional Long Range Correction (LRC)</b>				
LYP	B88	LRC	2001	LC-BLYP
LYP	CAM-B88	LRC	2004	CAM-B3LYP
PBE	PBE	LRC	2004	wPBE
B97	B97	LRC	2008	wB97XD
<b>Functional Double Hybrids (DH)</b>				
LYP, MP2	B88, MP2	DH-		B2PLYP
LYP, MP2	mPW, MP2	DH-		mPW2PLYP
PBE, MP2	PBE, MP2	DH-		PBE0-2

### 1-2-1-3 - المجموعات الأساسية Basis Sets

يتم تقريب الدالة الموجية الجزيئية على أنها تركيب خطي للمدارات الذرية LCAO ومن خلال هذا التقريب يمكن توليف مدارات جزيئية عن طريق دمج دوال أبسط. هذه المجموعة من الدوال تسمى بالمجموعات الأساسية Basis Sets. وبالتالي المجموعة الأساسية هي عبارة عن مجموعة من الدوال المستخدمة للتعبير عن شكل المدارات الجزيئية والذرية ذلك من خلال التركيب الخطي لهذه الدوال. نستطيع إيجاد التوزيع الإلكتروني حول النواة باستخدام عدة طرائق كاستخدام دوال أشباه الهيدروجين والتي تعتمد على حلول معادلة شرودينغر لذرة الهيدروجين، أو عن طريق الدوال متعددة الحدود ذات المعاملات القابلة للتعديل، إضافة إلى ذلك لدينا أيضا دوال سلاتر ودوال غاوس (دوال غاوسيان).

- المدارات من نوع سلاتر وتدعى STOs .
- المدارات من نوع غاوسيان وتدعى GTOs .

تعتبر كل من دوال غاوس ودوال سلاتر من الدوال البسيطة رياضيا ويمكن القول إن المدارات من نوع سلاتر ذات نتائج جيدة مقارنة مع المدارات من نوع غاوس ولكن في المقابل المدارات من نوع غاوس تعتبر ذات حل أبسط وأسرع مقارنة مع مدارات من نوع سلاتر. وكحل لهذه المشكلة يمكن التعبير عن المدارات من نوع سلاتر (ذات النتائج الجيدة) من خلال تقريبها

باستخدام مدارات من نوع غاوس (ذات الحل الأسهل والأسرع) فعلى سبيل المثال المجموعة الأساسية STO-3G هي عبارة عن دالة من نوع سلاتر يتم تقريبها باستخدام ثلاث مدارات من نوع غاوس وفي مايلي بعض التصنيفات لهذه المجموعات.

### 1-2-1-3-أ- مجموعات أساس الحد الأدنى Minimal Basis Sets

يتم استخدامها لأخذ نظرة أولية على خاصية أو عدة خصيات للجزيء. يكمن ضعف هذه الطريقة بأنها تصنف الإلكترونات على أنها بنفس الأهمية والشكل العام لها هو STO-nG . STO-3G هو مثال على هذه المجموعة و فيه يتم حل مدار من نوع سلاتر من خلال تقريبه بثلاث مدارات من نوع غاوسيان.

### 1-2-1-3-ب- مجموعات أساس التكافؤ المقسم 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. وحل هذه المشكلة يكمن من خلال إجراء حسابات سريعة وبسيطة على إلكترونات الغلاف الداخلي وبالمقابل إجراء حسابات دقيقة على إلكترونات الغلاف الخارجي ويتم ذلك من خلال مضاعفة عدد المدارات من نوع سلاتر STOs و تدعى Double Zeta DZ أس ثنائي. مثل 3-21G هي عبارة عن مجموعة أساس ذات تكافؤ منقسم. هنا يتم استخدام مدارات من نوع غاوسيان لتقريب مدارات من نوع سلاتر ونجد فيها قسمين من الأرقام -First Number- Second Number G القسم الأول فيه رقم 3 ويعني أن المدارات من نوع سلاتر سوف تستخدم عن طريق تقريب ثلاث مدارات من نوع غاوسيان. القسم الثاني 21 وتعني Double Zeta أس ثنائي. أي سيتم الحساب على مرحلتين. المرة الأولى سيتم التقريب فيها باستخدام مدارين من نوع غاوسيان، وفي المرة الثانية سيتم الحل فيها عن طريق التقريب باستخدام مدار من نوع غاوسيان. أي كل إلكترون في الطبقة الخارجية يتم حسابه مرتين المرة الأولى باستخدام STO-2G و في المرة الثانية يتم استخدام STO-1G لنفس الإلكترون. أحد الأمثلة المهمة على مجموعات الأساس ذات الأس الثلاثي triple zeta 6-311G Basis set و 6-311G Basis set.



### 1-2-1-3-ج- مجموعات أساس دالة الانتشار Diffuse Functional Basis Sets

بشكل عام احتمالية وجود الإلكترون بالقرب من النواة تكون عالية جدا وتتناقص هذه الاحتمالية عند الابتعاد عن النواة وعند المسافات البعيدة قد لا نجد الإلكترونات فيها، ولكن في بعض الأنظمة وخاصة الشوارد والذرات في الحالة المثارة يجب استخدام دالة الانتشار لضمان زيادة المسافة التي نحسب فيها وجود الإلكترون. ويرمز عادة عند اضافة دالة الانتشار بالرموز التالية: (+) للذرات الثقيلة عدا الهيدروجين، و(++) للذرات الثقيلة والهيدروجين. مثل  $6-31+G$  دالة ذات تكافؤ منقسم للذرات الثقيلة و  $6-31++G$  دالة ذات تكافؤ منقسم للذرات الثقيلة والهيدروجين.

### 1-2-1-3-د- مجموعات أساس دالة الاستقطاب Polarization Functional Basis Sets

في بعض الحالات قد يستقطب الإلكترون من مداره إلى مدار آخر وعندها يجب الاخذ بعين الاعتبار خاصية الاستقطاب. فدالة الاستقطاب تعطي تفسيراً أدق على مكان وجود الإلكترون أو المكان الذي قد يوجد فيه. يتم إضافة الرموز التالية للتعريف على الاستقطاب: (\*) لجميع الذرات عدا الهيدروجين. (\*\*\*) لجميع الذرات إضافة إلى ذرة الهيدروجين. أو يمكن بكل بساطة إضافة اسم المدار  $d, p$  أو  $d$  مثل  $6-31G^*$  أو  $6-31G(d)$  وهي عبارة عن مجموعة أساس ذات تكافؤ منقسم واستقطاب لجميع الذرات عدا ذرة الهيدروجين، و  $6-31G^{**}$  أو  $6-31G(d,p)$  هي عبارة عن مجموعة أساس ذات تكافؤ منقسم واستقطاب لجميع الذرات مع ذرة الهيدروجين  $6-311G^{++}(d,p)$  Basis set.

### 1-2-1-3-ر- إمكانية (كمون أو جهد) الأساس الفعال Effective Core Potentials

في الذرات الكبيرة لا يمكن استخدام مجموعات الأساس العادية لذا تم تطوير هذا الطريقة حيث تقوم باستبدال الإلكترونات في الطبقات الداخلية بتقريبات شبه مهمة. وبالمقابل الاهتمام بالإلكترونات الطبقات الخارجية حيث أنها تعبر عن جميع الخصائص الكيميائية مثل قوة الرابطة وطاقة التأين وما إلى ذلك<sup>19</sup>. عند القيام بعملية حسابية ما. تستطيع أن تستخدم أكثر من مجموعة أساسية. شرط أن نقوم بتحديد المجموعة المستخدمة لكل نوع من الذرات ضمن البرنامج المستخدم.

انطلاقاً من طرائق ميكانيكا الكم والمجموعات الأساسية نستطيع ان نستنتج ان الدقة في الحساب تعتمد نوع الأساس المطبق ونوع الطريقة كما ان ادخال المجموعات الأساسية مع طرائق

<sup>19</sup> L. Kahn and W. Goddard, *The Journal of Chemical Physics.*, 1972, 56, 2685.

ميكانيكا الكم تعطي نتائج ادق واخطاء اقل وأقرب حل لمعادلة شرودينغر. الشكل رقم (1) يصف هذه العلاقة بين طرائق ميكانيكا الكم والمجموعات الأساسية. كما نلاحظ انه من اجل الوصول الى وصف كامل لمعادلة شرودينغر لابد ان نمر بالمراحل العمودية والافقية يعني طريق تحتاج الكثير من الاضافات قد تستغرق سنوات للوصول الى حل كامل ومضبوط لهذه المعادلة.

Basis Sets Type/ Methods	HF	MP2	MP3	MP4	
Minimal					.....
Split-Valence					.....
Polarized					.....
Diffuse					.....
	.....	.....	.....	.....	.....
					Schrodinger Equation

الشكل (1): رسم تخطيطي يوضح العلاقة بين طرائق ميكانيكا الكم والمجموعات الأساسية.

#### 1-2-1-4- طرائق تحليل دالة الموجة

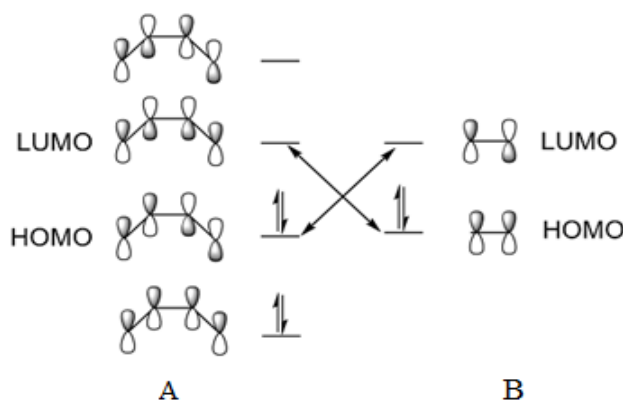
#### 1-2-1-4-أ- المدارات الجزيئية الحدودية (HOMO-LUMO) Frontier molecular orbital

عندما تتحد ذرتين، ينتج عن مدارين ذريين مدارين جزيئيين: أحد المدارات ذات الطاقة المنخفضة (مدار الترابط) ومدار آخر ذات طاقة أعلى (المدار الجزيئي المضاد للترابط). إذا كانت  $nA$  و  $nB$  هي أرقام MO لكل من A و B، فإن حساب MOs يعني معالجة مشكلة  $nA$  و  $nB$  مع المدارين.

قدم Fukui عام 1952<sup>20</sup> تقديراً تقريبياً نظراً لأنه كلما اقتربت المدارات، زاد تفاعلها، لهذا سننظر فقط في تفاعلات زوجي MO مشغول وشاغر الأقرب، وسيتم إهمال كل الباقي. المدار الجزيئي الأعلى المشغول (HOMO) والمدار الجزيئي المنخفض الشاغر (LUMO) تسمى من قبل Fukui المدارات الجزيئية الحدودية لأنها تفصل المدارات المشغولة عن المدارات الشاغرة

<sup>20</sup>K. Fukui, *J. Chem Phys.*, **1952**, 20, 722.

تصبح المشكلة أبسط في حالة وجود تفاعل ذو طابع أيوني قوي. حيث يتبرع نيوكليوفيل (مركب غني بالإلكترونات) بالإلكترونات بسهولة، لذلك يتفاعل بشكل أساسي من خلال HOMO الخاص به، والذي يحتوي على طاقة منخفضة بشكل خاص. على العكس من ذلك، يميل الكتروليفيل (مركب فقير من الإلكترونات) إلى استقبال الإلكترونات التي لا يمكنه استيعابها إلا في المدار الشاغر LUMO. يعتمد الاستقرار على فجوة الطاقة HOMO-LUMO والتداخل بين المدارات المتفاعلة.



الشكل (2) : تقريب المدارات الجزيئية الحدودية (HOMO-LUMO).

#### 1-2-1-4-ب- تحليل مدارات الرابطة الطبيعية (NBO)

الفكرة الأصلية لطريقة NBO هي اقتراح تقسيم للكثافة الإلكترونية لنظام جزيئي لوصف التركيب الإلكتروني للجزيء في مخطط من نوع لويس<sup>21</sup>، يتم وصف الكثافة على وبين الذرات ذات زوج الإلكترونات الأساسي، والزوج غير الرابط، والزوج الرابط الناتج عن مشاركة ذرتين لإلكترونين في مدارات هجينة. المعلومات التي يتم عمل التقسيم بناءً عليها موجودة في دالة الموجة الجزيئية، لذلك من المتوقع حدوث انحرافات عن مثالية بنية لويس ويجب أن تكون قابلة للوصف بطريقة NBO. في تحليل NBO<sup>22</sup>، تم أخذ تفاعلات المانح-المستقبل (Donor-Acceptor) (الرابط - غير الرابط) في الاعتبار من خلال فحص التفاعلات المحتملة بين NBOs من نوع لويس المشغولة (المانح) و NBOs غير لويس الشاغرة (المستقبل) وتقدير طاقاتها من خلال نظرية الاضطراب من الدرجة الثانية. بالنسبة لكل NBO (i) مانح و NBO (j) مستقبل، يتم تقدير طاقة الاستقرار E المتعلقة بعدم التمركز (Delocalized electrons) من i إلى j بواسطة المعادلة التالية:

<sup>21</sup> G. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 762.

<sup>22</sup> M.S. Sadjadi, B. Sadeghi, K. Zare, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.*, **2007**, 817, 27.

$$E^2 = \Delta E_{ij} = q_i F(i, j)^2 / \epsilon_j - \epsilon_i \quad (9)$$

حيث أن:

- $q_i$ : The occupation of the donor orbital.
- $F(i, j)$ : The Fock operator.
- $\epsilon_i, \epsilon_j$ : The energies of the NBO orbitals.

#### 1-2-1-4-ج- The Global Indices ( $\chi, \mu, \eta, \omega$ )

تعتبر نظرية الكثافة الوظيفية DFT حالياً مصدراً حقيقياً للمفاهيم الكيميائية مثل الكمون الكيميائي ( $\mu$  Potential Chemical) والكهروسلبية ( $\chi$  Electronegativity) والصلادة الكيميائية ( $\eta$  Hardness) ( $\omega$  Electrophilicity) ..... الخ. يتم حساب هذه المؤشرات ( $\chi, \mu, \eta, \omega$ ) باستخدام طاقات المدارات الحدودية  $E_{HOMO}$  كطاقة التآين و  $E_{LUMO}$  كالألفة الإلكترونية (Electron affinity). هذه المؤشرات مستقلة عن الفضاء، لذا فهي تأخذ نفس القيمة في أي نقطة من النظام الذي تشير إليه. لذلك فهي تجعل من الممكن وصف الاستقرار العام أو التفاعل للجزيء.

#### 1-2-1-4-د- Mulliken population تحليل

يتم توزيع الشحنة الكلية للجزيء بشكل طبيعي على جميع الذرات التي يتكون منها. وهكذا تحمل كل ذرة شحنة جزئية، والتي تعتمد على طبيعتها وبيئتها. إذا كانت فكرة الشحنات الجزئية مفيدة جداً في تفسير تفاعل الأنواع الكيميائية، فمن الصعب مع ذلك صياغتها من وجهة نظر نظرية لأنها لا تتوافق مع أي كمية يمكن ملاحظتها. هناك العديد من البيانات التجريبية التي ترتبط بها بانتظام، مثل  $^{13}C$  NMR أو عزم ثنائي القطب، لكن هذه الكميات لا تتيح الوصول إلى القيم الدقيقة. من ناحية أخرى، هناك العديد من النماذج النظرية لحساب الشحنات الجزئية. تعتمد كل هذه النماذج على تقسيم The electronic population بين ذرات النظام. يعد اختيار نظام التقسيم أمراً بالغ الأهمية لأنه يحدد جودة توزيع الشحنات التي تم الحصول عليها. من بين الطرائق المستخدمة لحساب الشحنات الجزئية، نذكر:

- طرائق تعتمد على عزم ثنائي القطب.
- طرائق تعتمد على الكثافة الإلكترونية.
- طرائق تعتمد على المدارات الجزئية، وتستند هذه الأخيرة على نوعين من التحليل:

- Mulliken Population Analysis.
- Natural Population Analysis (NPA).

في عام 1955، اقترح Mulliken النهج الأول لحساب الشحنات الجزئية. يتميز النهج الذي اقترحه في ذلك الوقت ببساطته العددية والمفاهيمية ويظل أحد أكثر الأساليب استخدامًا اليوم. تُعرّف شحنة Mulliken التي تحملها الذرة  $i$  على أنها الفرق بين  $The\ electronic\ population$  (المجموعة الإلكترونية) للذرة المعزولة  $Z_i$  وتلك الخاصة بالذرة داخل الجزيء. يتم تعريف الأخير على أنه مجموع الإلكترونات الموجودة في المدارات الذرية المتمركزة على  $i$  ونصف الإلكترونات الموجودة في المدارات الجزئية التي تم إنشاؤها من المدارات الذرية المتمركزة على  $i$ ، ويعبر عنها بالصيغة الرياضية التالية:

$$q_i = Z_i \left[ \sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + 1/2 \sum_{V \neq \mu} (DS)_{\mu V} \right] \quad (10)$$

حيث أن:

- $S$  : مصفوفة التداخل.
  - $D$  : مصفوفة الكثافة.
  - $\mu$  : تشير إلى أي وظيفة أساسية (مجموع الوظائف  $\mu \in i$  يتوافق مع الأساس الذي يصف الذرة).
- تعتمد نتائج تحليل Mulliken بشكل كبير على الأسس المستخدمة لوصف المدارات الذرية. يدرك Mulliken نفسه أن عدم الاستقرار هذا يشكل قيدًا خطيرًا على طريقته لذلك، كلما كان الأساس أكبر، كان تحليل Mulliken أقل دقة. وهذا ما أدى إلى اللجوء إلى تحليل NPA الأكثر دقة. يتم أيضًا وصف المركبات ذات الروابط الأيونية القوية بشكل سيئ. من ناحية أخرى، لا يعتمد تحليل Mulliken بشكل كبير على الارتباط الإلكتروني لأنه يؤدي إلى نتائج مماثلة بغض النظر عن طريقة الحساب المستخدمة (Hartree-Fock، B3LYP، MP2، QCISD).

## 1-2-2- الميكانيكا الجزيئية Molecular Mechanics

ظهرت الميكانيكا الجزيئية في عام 1930، ولكنها تطورت منذ الستينيات، مع التقدم في أداء أجهزة الكمبيوتر. نستطيع من خلال هذه الطريقة معرفة الخصائص الديناميكية الحرارية مثل المحتوى الحراري أو الانتروبيا أو الطاقة الحرة كما نستطيع تحديد طاقة الجزيء وفقًا لإحداثياته الذرية والبحث عن الحد الأدنى من الطاقة المقابلة لحالة استقرار هذا الجزيء<sup>24,23</sup>.

<sup>23</sup> C. Hetényi, U. Maran, M. Karelson, *Journal of chemical information and computer sciences.*, **2003**, 43, 1576.

<sup>24</sup> G.M. Keseru, D.K. Menyhárd, *Biochemistry.*, **1999**, 38, 6614.

تقنيات النمذجة القائمة على ميكانيكا الكم تعاني من عيب كبير: فهي مكلفة للغاية من حيث وقت الحساب وبالتالي فهي قابلة للتطبيق فقط على الأنظمة الجزيئية ذات الحجم المحدود. عكس الميكانيكا الجزيئية القادرة على معالجة الأنظمة الجزيئية ذات الحجم الكبيرة مثل تفاعل إنزيم مع مثبط أو وصف المجمعات المعدنية العضوية الكبيرة<sup>25</sup>. من ناحية أخرى، فإن الميكانيكا الجزيئية تعتبر طاقة النظام فقط كدالة لمواقعها الذرية. يعتمد هذا التقريب أيضاً على أعمال Born Oppenheimer. يفترض تقريب Born– Oppenheimer، عن طريق فصل حركات النوى والإلكترونات في الجزيء، أن الأخير يمكن أن يتكيف بشكل فوري تقريباً مع موضع النوى. وبالتالي فإن تجاهل حركات الأنوية يوفر وقتاً كبيراً في الحساب. على وجه الخصوص، تسمح الميكانيكا الجزيئية بتوقع هيكل النظام ودراسة مجموعة واسعة من الخصائص عن طريق وصف طاقة هذا النظام من خلال مجموع سلسلة من المساهمات التي تمثل التفاعلات داخل الجزيئات وفيما بينها. تحسب الطاقة الفراغية الدنيا من مجموع الإسهامات المتمثلة في طاقة الاستطالة، طاقة المرونة، طاقة فاندرفالس .... الخ. يمكن التعبير عنها رياضياً:

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{van der Waals}} + \dots \quad (11)$$

كل من هذه المصطلحات لها وضع توازن تفضيلي (طول الرابطة، زاوية الرابطة.... إلخ). يلعب البحث عن الحد الأدنى من الطاقة عن طريق تحسين الهندسة دوراً رئيسياً. يتم التعبير عن طاقة الجزيء في شكل مجموع المساهمات المرتبطة بانحرافات الهيكل عن المعلمات الهيكلية المرجعية. في هذا الصدد، تشبه الميكانيكا الجزيئية نماذج القضيب والكرة، ولكنها أكثر كمية. يعتمد تقييم الطاقة الكلية للنظام الجزيئي على معلمات مختلفة يتم استيرادها بشكل عام من البيانات التجريبية أو من الحسابات الكمومية عالية المستوى (DFT, HF) تسمى مجموعة المعلمات الضرورية لحساب MM بحقول القوة.

### 1-2-2-1- حقل القوة في الميكانيكا الجزيئية

هو نموذج رياضي يمثل اختلافات الطاقة المحتملة مع الهندسة الجزيئية، وتعتبر الأداة الأساسية للميكانيكا الجزيئية حيث يمكن من خلالها التنبؤ بالحركات الاهتزازية أو القوى بين الجزيئات وللعثور

<sup>25</sup> R.H. Holm, P. Kennepohl, E.I. Solomon, *Chemical Reviews.*, 1996, 96, 2239.

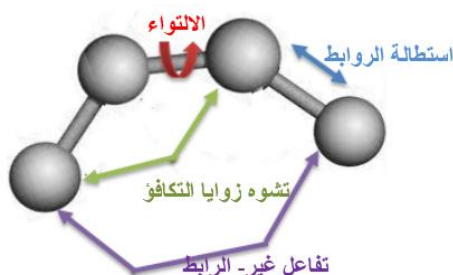
على الهندسة المثلى لمجموعة من الذرات، من الضروري استعمال 3 إحدائيات ديكارتية لكل ذرة، فعلى سبيل المثال (بروتين من 1000 ذرة = 3000 إحدائيات ديكارتية). لذا يتعين العثور على الحد الأدنى للطاقة في مساحة بضعة آلاف من المتغيرات. لذلك تتمثل المشكلة في اختيار دالة محتملة بسيطة تحليلياً تمثل إحدائيات الجزيء هذه. يجب أن تكون هذه الدالة بسيطة حتى يمكن حسابها بسرعة ودقة كافية لمحاكاة الخصائص الهيكلية والديناميكية الحرارية للجزيئات الكبيرة بطريقة مقبولة. يتكون حقل القوة من العديد من دوال الطاقة الكامنة التي تستخلص التفاعلات الجزيئية بين الذرات المترابطة وغير المترابطة.

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{electro}} + E_{\text{bond H}} \quad (12)$$

$$E_{\text{Bond}}$$

$$E_{\text{no-Bond}}$$

تتمثل إحدى الصعوبات الرئيسية لـ MM في اختيار حقل القوة المناسب لنمذجة النظام الجزيئي ذي الأهمية. ستعتمد خصوصية كل حقل قوة على عدد المصطلحات الموجودة في المعادلة العامة، وهي المصطلحات التي تزيد بشكل عام مع تعقيد حقل القوة.



الشكل (3) : التفاعل داخل الجزيء بين الذرات المترابطة وغير المترابطة.

### 1-2-2-1-أ- طاقة التفاعل بين الذرات المترابطة

وتضم الطاقات التالية:

#### • طاقة الاستطالة Stretching

تمدد الروابط، هو مصطلح يهدف إلى تنظيم المسافة بين ذرتين مترابطتين تساهمياً. في الأصل، تم التعبير عن هذه المساهمة على شكل احتمالات مورس (Morse potential)، (من أجل تبسيط الحسابات)، أو بواسطة الهزاز توافقى ( $x^2$ ) مستمد من قانون هوك الذي يصف الطاقة بتشوه

الناض. عن طريق القياس، غالبًا ما تتم مقارنة حقول القوة بالنماذج التي تستوعب الذرات في كرات مرتبطة ببعضها البعض بواسطة النابض.

$$E(L)=1/2 K_r (L-L_0)^2 \quad (13)$$

حيث أن:

- $K_r$  : ثابت الاستطالة (ثابت هوك) .
- $L$  : طول الرابطة في النموذج.
- $L_0$  : طول الرابطة المرجعية.
- **تشوه زوايا التكافؤ Bending**

تنشأ طاقة المرونة من تموج الذرات حول موضع توازنها وينتج عن هذا التموج تشوه في زوايا التكافؤ. غالبًا ما يتم تمثيل تشوه زوايا التكافؤ،  $E_{bend}$ ، بتعبير مشابه لتعبير استطالة الرابطة وغالبًا ما يتضمن مصطلح  $\theta^2$  :

$$E(\theta)=1/2 K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (14)$$

حيث أن:

- $K_\theta$  : ثابت المرونة.
- $\theta$  : زاوية التكافؤ في الجزيء.
- $\theta_0$  : زوايا التكافؤ المرجعية.
- **طاقة الالتواء Torsional energy**

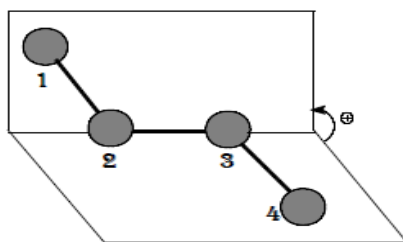
وهي تتعلق بالزاوية بين سطحين المشكلة بالذرات 1،2،3،4 وهي تنتج خصوصا من حساب البنية ثلاثية الأبعاد للجزيء 3D. تقدير هذه الطاقة يكون عن طريقة دالة مبسطة لسلسلة فورييه (Fourier).

$$E(\phi)=1/2[V_1(1+\cos\phi) +V_2(1-\cos2\phi) +V_3(1+\cos3\phi)] \quad (15)$$

حيث أن:

- $V_1, V_2, V_3$  : هي ثوابت إمكانات الطاقة الالتوائية.
- $\phi$  : الزاوية الزوجية





الشكل (4) : تمثيل الزاوية ثنائية السطح Dihedral angle .

### 1-2-2-1-ب- طاقة التفاعل بين الذرات غير المترابطة

ان المقصود بالتفاعلات بين الذرات غير المترابطة هي تلك الذرات التي تتفاعل بطريقة غير تساهمية، فقط الذرات المفصولة بأكثر من ثلاث روابط تعتبر قادرة على أن يكون لها تفاعلات غير مترابطة. وذلك لان التفاعلات بين الذرات المفصولة برابطة واحدة أو اثنتين أو ثلاث موصوفة بشكل جيد بما فيه الكفاية من خلال شروط تشبه أطوال الرابطة والزاويا التي تتكون من اثنين من الروابط التساهمية.

#### • طاقة فان دير فالس

هي قوة جاذبة تلعب دورا جوهريا في التفاعل بين الجزيئات، تتعلق هذه الطاقة بالذرات غير مترابطة فيما بينها وغير مترابطة بالذرة المشتركة، وهي تتركب من جزئين، واحد دافع والآخر جاذب ونستطيع التعبير عنها بالمعادلة التالية:

$$E(\text{vdw}) = \epsilon^* [-C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*))] \quad (16)$$

حيث أن:

- $\epsilon^*$ : ثابت متحول للطاقة ويسمى أيضا ثابت الصلابة.
- $r^*$ : مجموع الأشعة لفاندر فالس للذرات المتفاعلة فيما بينها.
- $r$ : المسافة المشتركة بين الذرات.
- $C_1, C_2, C_3$ : ثوابت الحقل.
- **التفاعلات الكهروستاتيكية**

التفاعلات الكهروستاتيكية هي التفاعلات بين ذرتين تحمل كل منهما شحنة. ويصف قانون

كولوم طاقة هذا التفاعل:

$$E_{\text{elect}} = \sum q_i q_j / D r_{ij} \quad (17)$$

حيث أن:

- $q_i, q_j$ : الشحنات الذرية للذرات.
- $r_{ij}$ : المسافة المشتركة بين الذرات.
- $D$ : ثابت العزل الكهربائي في وضع التوازن.

### 1-2-2-1-ج- حقول القوة

تم نشر الكثير من الأبحاث التي اقترحت حقول قوة مختلفة، وتتميز عن بعضها البعض من خلال المصطلحات في تطوير التعبير عن الطاقة للجزيء. لكل منها مجال معين لتطبيق بحيث يعتمد اختيار حقل القوة على خصائص النظام المراد دراسته مثل نوع المركب: كربوهيدرات، معقد معدني، البيئية: الغاز، محلول، نوع التفاعل المراد دراسته: الترابط الهيدروجيني ..... إلخ. مجالات القوة الأكثر شيوعاً هي:

#### • MM4, MM3, MM2

MM2 هو حقل القوة الأكثر استخداماً من قبل الكيميائيين العضويين<sup>26</sup> تم تصميمه في الأصل للجزيئات العضوية البسيطة مثل الألكانات، والألكينات والألكاينات، ومركبات الكربونيل، والأمينات... إلخ، ولكن نسخته المحسنة MM3<sup>27</sup> و MM4<sup>28</sup> جعلت من الممكن علاج الجزيئات العضوية المعقدة.

#### • MM+

هو امتداد لحقل القوة MM2، مع إضافة بعض المعلمات. يمكن تطبيقه على الجزيئات الأكثر تعقيداً مثل المركبات غير العضوية<sup>29</sup>.

#### • (Assisted Model Building with Energy Refinement) AMBER

هو حقل قوة الميكانيكا الجزيئية الذي طوره كولمان<sup>30</sup>. يمكن تطبيقه على البروتينات والأحماض النووية. ويستخدم أيضاً للبوليمرات والجزيئات الصغيرة الأخرى<sup>31</sup>.

<sup>26</sup> N.L. Allinger, *Journal of the American Chemical Society.*, **1977**, 99, 8127.

<sup>27</sup> N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J.H. Lii, *Journal of the American Chemical Society.*, **1989**, 111, 8551.

<sup>28</sup> N.L. Allinger, K. Chen, J. H. Lii, *Journal of Computational Chemistry.*, **1996**, 17, 642.

<sup>29</sup> A. Hocquet, M. Langgård, *Molecular modeling annual.*, **1998**, 4, 94.

<sup>30</sup> S. Weiner, P. Kollman, D. Nguyen, D. Case, *J. Comput. Chem.*, **1986**, 7, 230.

<sup>31</sup> P.K. Weiner, P.A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry.*, **1981**, 2, 287.

• (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic)CHARMM (Bio+)

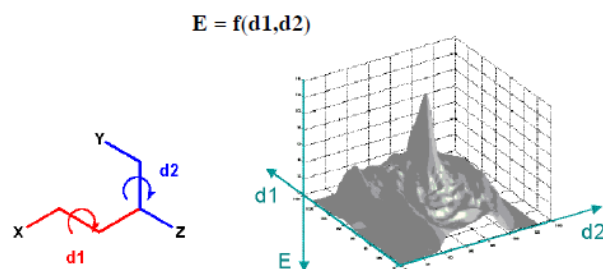
كيمياء هارفارد الجزيئية الميكانيكية تم تطويرها عام 1983 من قبل R. Brookset و M. Karplus<sup>32</sup> مفهومها مشابه لمفهوم AMBER وتستخدم دالة الطاقة التجريبية للأنظمة الجزيئية والجزيئات البيولوجية مثل البروتينات، الأحماض النووية.

• MMFF94

يعتبر حقل MMFF94 من ضمن مجموعة حقول قوى الميكانيكا الجزيئية الحديثة، تم تطويره من قبل Tom Halgren<sup>33</sup> طاقة الاستطالة والتكافؤ وطاقة الالتواء هي نفس طاقة MM3.

• (Universal Force Field) UFF

حاول A. K. Rappe و C.J. Casewit وزملاؤه تصميم حقل قوة عالمي<sup>34</sup> قادر على محاكاة الجزيئات التي تحتوي على أي مجموعة من الذرات الموجودة في الجدول الدوري. أخيرا حتى نستطيع ان نحكم على جزيء بان تمثيله الهندسي هو الأمثل ( Geometry optimization) لابد ان يكون هذا الجزيء في حالته الأكثر استقرار ذات الطاقة الاقل. وللوصول الى هذه الطاقة يتم تغيير الهيئة الفراغية للجزيء (أطوال الرابطة، زوايا التكافؤ، زوايا ثنائية السطح) حتى الحصول على الطاقة الأقل. البحث عن هذا الاستقرار يعطي كم هائل من الطاقات والقيم وينتج عن هذا مايسمى بسطح الطاقة الكامنة الممثل بمجموعة من النقاط: Hilltops..... ، Global Minimum ، Saddle Point، إذا تم إجراء الدراسة من متغيرين مستقلين (على سبيل المثال: d1 و d2، زاويتان ثنائية السطح ( Dihedral Angles ) يمكن تمثيل هذا السطح في 3 أبعاد. الشكل رقم (5) يصف سطح الطاقة الكامنة.



الشكل (5) : المخطط السطحي للطاقة الكامنة.

<sup>32</sup> B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *Journal of Computational Chemistry*, **1983**, 4, 187.

<sup>33</sup> T.A. Halgren, *Journal of computational chemistry*, **1996**, 17, 490.

<sup>34</sup> A.K. Rappe, C.J. Casewit, K.S. Colwell, W.A. Goddard, W.M. Skiff, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, 114, 10024.

## 3-2-1- الديناميكا الجزيئية Molecular Dynamics

الديناميكا الجزيئية هي الطريقة الأكثر استخدامًا لمحاكاة الأنظمة الحقيقية. تقوم على محاكاة حاسوبية للجزيئات والمركبات معتمدة على قوانين نيوتن للحركة في توقع حركة الجزيئات وسرعة تحركها واماكن توجدها بعد فترات زمنية قصيرة جدا (المدى الزمني الفيمتوثانية - البيكوثانية) وتحت ظروف محددة (الضغط والحجم ودرجة الحرارة). ولهذا فان كل ذرة تعامل كأنها جسيمة تخضع لقانون فعل الكتلة لنيوتن

$$\sum \vec{F} = m\vec{a} \quad (18)$$

التكاملات المتتالية لهذه المعادلة بدلالة الزمن تؤدي إلى معادلة مسار الذرة، كل ذرة  $i$ ، لها شعاع موضع  $X_i$ ، والكتلة  $m_i$  ستخضع لتسارع  $a_i$  وفقاً لقانون نيوتن:

$$F_i = m_i a_i = d^2r_i / dt^2 \quad (19)$$

حيث

•  $r$ : هي الإحداثيات الكارتيزية للذرة (شعاع الموضع للذرة)

تتطلب محاكاة الديناميكا الجزيئية تعريف وظيفة محتملة (Potential Function)، أو وصفاً للمصطلحات التي تتفاعل بها الجسيمات في المحاكاة. في الكيمياء والبيولوجيا، يُشار إلى هذا عادةً باسم حقل القوة وفي فيزياء المواد على أنه جهد بين الذرات. يمكن تحديد الإمكانيات (Potentials) على مستويات عديدة من الدقة المادية، تلك الأكثر شيوعاً في الكيمياء تعتمد على الميكانيكا الجزيئية وتجسد العلاج الميكانيكي الكلاسيكي لتفاعلات الجسيمات والجسيمات التي يمكن أن تعيد إنتاج التغييرات الهيكلية والتكوينية ولكن لا يمكنها عادةً إعادة إنتاج التفاعلات الكيميائية.

يستلزم الاختزال من الوصف الكمي الكامل إلى الإمكانيات الكلاسيكية تقريبين رئيسيين. الأول هو تقريب بورن أوبنهايمر، الذي ينص على أن ديناميكيات الإلكترونات سريعة جداً بحيث يمكن اعتبارها تتفاعل على الفور مع حركة نواتها. نتيجة لذلك، يمكن معاملتهم بشكل منفصل. الثاني يتعامل مع النوى، وهي أثقل بكثير من الإلكترونات، على أنها جسيمات نقطية تتبع الديناميكيات النيوتونية الكلاسيكية.

عندما تكون هناك حاجة إلى مستويات أدق من التفاصيل، يتم استخدام الإمكانيات القائمة على ميكانيكا الكم، تحاول بعض الطرائق إنشاء إمكانيات كلاسيكية / كمومية هجينة حيث يتم معالجة الجزء الأكبر من النظام بشكل كلاسيكي ولكن يتم التعامل مع منطقة صغيرة كنظام كمي، وعادةً ما تخضع لعملية تحول كيميائي.

الديناميكا الجزيئية التي تستخدم حقول القوة التجريبية محدودة بنفس طريقة MM وبالتالي لا يمكن تطبيقها، على سبيل المثال، على دراسة التفاعلات الأنزيمية. تعد محاكاة MD مهمة جدًا للبحث في السلوك الهيكلي للجزيئات الحيوية كدالة للوقت. باستخدام MD، يمكن للمرء دراسة مرونة أو صلابة الجزيئات الحيوية، وقياس التفاعلات بين الجزيئات وبين البروتين والرابطات (ligand) أو الجزيئات الحيوية الأخرى، أو حساب طاقة هلمهولتز الحرة (Helmholtz free) أو دراسة تأثير المذيب على بنية الجزيئات الحيوية.

### 1-3- برامج الكيمياء الحاسوبية

النمذجة الجزيئية تستهدف بشكل أساسي المتخصصين العضويين المهتمين بمشاكل التفاعل وهيكل الجزيئات التي تضم بالفعل عددًا كبيرًا من الذرات، كما أنها تستهدف علماء الكيمياء الحيوية والصيدلة المهتمين بعلاقة التركيب والنشاط. تتوفر العديد من برامج النمذجة الجزيئية بضغط زر، سواء تجارية أو مجانية يمكن تحميلها. نتيجة لذلك، ليس من الضروري اليوم أن تكون متخصصًا في الكيمياء الحاسوبية (يكفي ان يكون للباحث معرفة الطريقة وإمكانياتها وحدودها)، لتكون قادرًا على تطبيق هذه الأساليب على مشاكل الكيمياء أو الكيمياء الحيوية على جهاز الكمبيوتر الخاص بك. هنالك العديد من برامج الكيمياء الحاسوبية منفصل في بعضها بما فيها المستخدمة في بحثنا.

### 1-3-1- برنامج ChemDraw

يعد ChemDrawUltra أحد أشهر برامج الرسم الكيميائي التجارية. إنه متاح كبرنامج منفصل أو متكامل مع مجموعة برامج ChemOffice التجارية الخاصة CambridgeSoft Inc التي تضم Chem3D، ChemFinder، ChemInfo و E-Lab Notebook. يشتمل برنامج الرسم على مجموعة شاملة من الأدوات القياسية لرسم الهياكل الكيميائية ثنائية الأبعاد، ولكن هناك أيضًا ميزات رائعة أخرى للكيميائيين. يمكن إنشاء الأسماء القياسية لـ IUPAC من الهياكل الكيميائية ومن ناحية أخرى، بالنسبة لمعظم المواد، يمكن إنشاء صيغ مفصلة أو نصف مفصلة أو بنيتها الهندسية عن طريق كتابة اسم

كيميائي منهجي. يمكن التعرف على المراكز الفراغية باستخدام قواعد Cahn-Ingold-Prelog يمكن أيضًا حساب الخصائص الفيزيائية الإضافية مثل درجة الغليان ونقطة الانصهار وما إلى ذلك للمركبات الكيميائية. ChemDraw متوفر لنظامي Macintosh و Microsoft Windows.

### 1-3-2 - برنامج Gaussian

من أكثر برامج الكيمياء الحاسوبية استخدامًا، تم إنشاؤه في الأصل بواسطة John Pople وتم إصداره في عام 1970 (Gaussian 70)<sup>35</sup> منذ ذلك الحين تم تحديثه بشكل مستمر. يأتي الاسم من استخدام Pople للمدارات الغوسية (Gaussian orbitals - GTO) لتسريع العمليات الحسابية مقارنة بالبرامج التي تستخدم مدارات Slater. سهّل هذا تطوير الكيمياء الحاسوبية، خاصةً طريقة Ab-initio. تم الاحتفاظ بحقوق Gaussian في البداية من قبل جامعة Carnegie-Mellon، ولاحقًا أصبح برنامجًا إلكترونيًا شائعًا للغاية ومستخدمًا على نطاق واسع. يمكن لـ Gaussian حساب:

- Molecular mechanics.
  - ✓ AMBER.
  - ✓ Universal force field (UFF).
  - ✓ DREIDING force field.
- Semi-empirical quantum chemistry method calculations.
  - ✓ Austin Model 1 (AM1), PM3, CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO.
- Self-consistent field (SCF methods).
  - ✓ Hartree-Fock method: restricted, unrestricted, and restricted open-shell..
- Møller-Plesset perturbation theory (MP2, MP3, MP4, MP5).
- Built-in density functional theory (DFT) methods.
  - ✓ B3LYP and other hybrid functionals.
  - ✓ Exchange functionals: PBE, MPW, PW91, Slater, X-alpha, Gill96, TPSS.
  - ✓ Correlation functionals: PBE, TPSS, VWN, PW91, LYP, PL, P86, B95.
- ONIOM (QM/MM method) up to three layers.
- Complete active space (CAS) and multi-configurational self-consistent field calculations.
- Coupled cluster calculations.
- Quadratic configuration interaction (QCI) methods.

<sup>35</sup> W.J. Hehre, W.A. Lathan, R. Ditchfield, M.D. Newton, and J. A. Pople, Gaussian 70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 236, 1970).

## 1-3-3- GaussView برنامج

هو واجهة رسومية للاستخدام مع برنامج Gaussian يمكن استخدامه لإنشاء الجزيئات وتكوين الخيارات في ملف الإدخال وتشغيل العمليات الحسابية وعرض النتائج. البرنامج له عدة طرائق بناء. يمكن بناء المركبات على ذرة واحدة في كل مرة عن طريق اختيار العنصر والتهجين. توجد أيضاً رسومات للمجموعات الوظيفية العضوية الشائعة. يمكن للمستخدم ضبط أطوال الرابطة والزوايا يدوياً.. يمكن أيضاً استخدام GaussView لإعداد حسابات ONIOM QM/MM. من السهل جداً استخدام الوظائف الرسومية لبناء الجزيئات. يتم تقديم الهياكل الجزيئية بتظليل جيد الجودة على خلفية زرقاء. يمكن تحريك الاهتزازات الجزيئية على الشاشة وعرض نواقل الإزاحة الاهتزازية. يمكن أيضاً عرض طيف الخط الاهتزازي، لكن المستخدم لا يتحكم في المحاور. يمكن حفظ العرض باستخدام العديد من تنسيقات ملفات الصور.

## 1-3-4- Molecular Orbital PACKage MOPAC برنامج

هو برنامج كمبيوتر شائع يستخدم في الكيمياء الحاسوبية. وهو مصمم لتنفيذ خوارزميات كيمياء الكم شبه التجريبية، ويعمل على أنظمة التشغيل Windows و Mac و Linux. برنامج MOPAC<sup>36</sup> قادر على إجراء حسابات على الجزيئات الصغيرة والإنزيمات باستخدام PM7 و PM6 و PM3 و AM1 و MNDO<sup>38,37</sup> و RM1، للحصول على المدارات الجزيئية وحرارة التكوين فيما يتعلق بالهندسة الجزيئية. باستخدام هذه النتائج، تقوم MOPAC بحساب الأطياف الاهتزازية والكميات الديناميكية الحرارية و Isotope substitution effects و Force constants for molecules والأيونات والبوليمرات. لكي يحصل المستخدمون على أقصى استفادة من البرنامج، يحتاجون إلى فهم كيفية عمل البرنامج، وكيفية إدخال البيانات، وكيفية تفسير النتائج، وماذا يفعلون إذا حدث خطأ ما.

يعتمد MOPAC على العديد من المفاهيم من نظرية الكم والديناميكا الحرارية ويستخدم رياضيات متقدمة إلى حد ما، لا يحتاج المستخدم كثيراً إلى أن يكون على دراية بهذه الموضوعات المتخصصة. تعتبر بيانات الإدخال في برنامج MOPAC بسيطة قدر الإمكان، بحيث يمكن للمستخدمين التركيز على الكيمياء المعنية وعدم القلق بشأن العناصر الكمية الغريبة والديناميكية

<sup>36</sup> "MOPAC". Stewart Computational Chemistry.

<sup>37</sup> W. Thiel, A. Voityuk, *Theor. Chim. Acta.*, **1992**, 81, 391.

<sup>38</sup> W. Thiel, A. Voityuk, *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 616.

الحرارية. أبسط وصف لكيفية عمل MOPAC هو أن يقوم المستخدم بإنشاء ملف بيانات يصف نظامًا جزيئيًا ويحدد نوع العمليات الحسابية والمخرجات المطلوبة. ثم يوجه المستخدم MOPAC لإجراء الحساب باستخدام ملف البيانات هذا. أخيرًا، يستخرج المستخدم الإخراج المطلوب إلى النظام من ملفات الإخراج التي أنشأتها MOPAC. لهذا البرنامج الكثير من الإصدارات MOPAC 2016 هو الإصدار الحالي.

### 1-3-5- برنامج HyperChem

هو واجهة رسومية متكاملة وحزمة حسابية وتصور. يضم البرنامج طرائق Ab-initio وشبه التجريبية و MM. يمكن استخدام هذا البرنامج لحساب الترددات الاهتزازية وحالات الانتقال والحالات الإلكترونية المثارة والمحاكاة. يحتوي البرنامج على نوع من الرسم يسمح برسم هيكل المركب ثم إضافة ذرات الهيدروجين تلقائيًا. لا يحدد هذا الرسم البياني أطوال الروابط أو الزوايا، لذلك يُنصح بشدة باستخدام MM قبل إجراء عمليات حسابية طويلة. يستعمل لبناء الجزيئات الحيوية. تتضمن واجهة المستخدم الرسومية مجموعة متنوعة من أوضاع العرض. من الممكن تصور الأسطح الجزيئية والرسوم المتحركة للأنماط الاهتزازية. كما يمكنه عرض الأطياف الإلكترونية والاهتزازية. يمكن للبرنامج إنتاج رسومات عالية الجودة. يمكن له قراءة وكتابة عدد من ملفات الهياكل الشائعة.

يتضمن البرنامج حقول القوة MM: MM + و AMBER. يتم تقدير المعلمات المفقودة في حقل القوة تلقائيًا. التقنيات شبه التجريبية المتاحة في البرنامج هي: ZINDO, CNDO, INDO, MINDO, MNDO, AM1, PM3. يمكن لطريقة Ab-initio إجراء حسابات HF, CIS, MP2. يتم عن طريق هذا البرنامج تضمين عدد من المركبات العضوية.

هنالك أكثر من خمسين برنامج من برامج الكيمياء الحاسوبية المتنافسة والتي دائماً تسعى لإصدارات جديدة ومتطورة من أجل وقت أقل ودقة أكثر. الجدول رقم (2) يضم امثلة عن برامج الكيمياء الحاسوبية.



الجدول (2): امثلة عن برامج الكيمياء الحاسوبية.

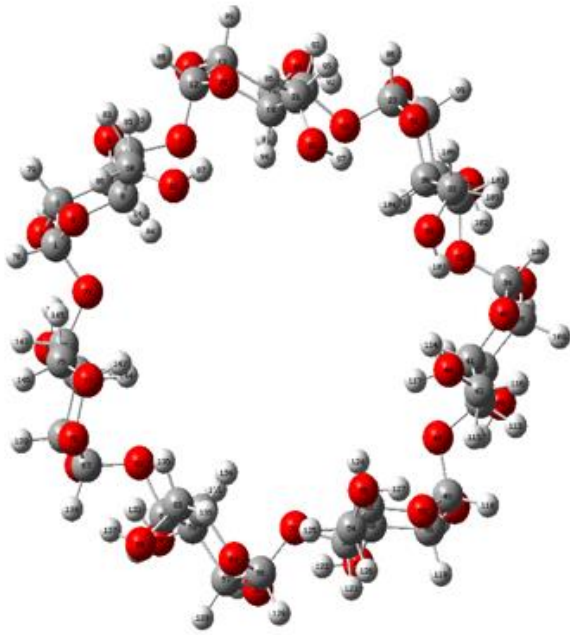
Program	MM	Semi-Empirical	HF	DFT
ACES	N	N	Y	N
ADF	N	N	N	Y
CADPAC	N	N	Y	Y
COLUMBUS	N	N	Y	N
DALTON	N	N	Y	Y
GAUSSIAN	Y	Y	Y	Y
GAMESS (UK)	N	Y	Y	Y
MOLCAS	Y	Y	Y	Y
MOPAC	N	Y	N	N
NWChem	Y	N	Y	Y
PLATO	Y	N	N	Y
PQS	Y	Y	Y	Y
TURBOMOLE	N	N	Y	Y
VASP	N	Y	N	N

## 4-1- خاتمة

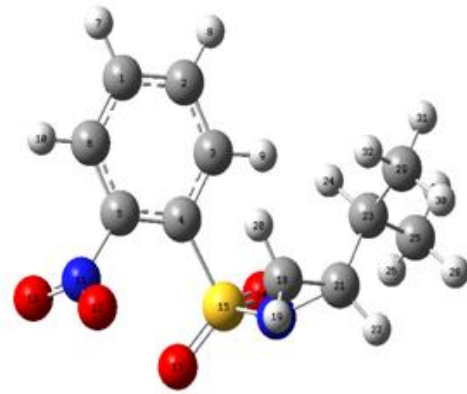
لقد ناقشنا في هذا الفصل اهم طرائق الكيمياء الحاسوبية، بهدف توضيح موضوع البحث نظرياً، واستخلصنا ان الهدف من كل طريقة يختلف عن الأخرى، فميكانيكا الكم تتيح للكيميائيين وغير الكيميائيين الوصول إلى جميع الخصائص الإلكترونية للأنظمة الجزيئية. يعني ان طرائق ميكانيكا الكم بمختلف تقريباتها تجعل من الممكن تحديد الهياكل الإلكترونية للجزيئات بدقة بالغة وكمثال على ذلك نظرية الكثافة الوظيفية التي اثبتت نفسها كوسيلة سريعة وموثوقة نسبياً لمحاكاة الخصائص الإلكترونية والهيكليّة للكثير من الأنظمة الكيميائية. الا ان ميكانيكا الكم قادرة فقط على معالجة الانظمة الجزيئية ذات الحجم المحدود، عكس الميكانيكا الجزيئية التي تتيح إمكانية معالجة الجزيئات ذات الحجم الكبيرة كما نستطيع من خلال هذه الطريقة معرفة العديد من الخصائص الديناميكية الحرارية. اخيراً الديناميكا الجزيئية التي تعتبر من الطرائق الحاسوبية المتقدمة ومن ضمن الطرائق الأكثر استخداماً حيث انها تقوم على محاكاة حاسوبية للجزيئات والمركبات وتوقع حركة هذه الانظمة وسرعتها واماكن توجدها، عن طريق استخدام العديد من برامج الكيمياء الحاسوبية المختلفة والمتطورة خاصة منها.

# الفصل الثاني

## معدات التضمين



(ب)



(أ)

الهياكل الجزيئية والترقيم الذري لمركب الأزيريدين (أ) وبيتا-الدكسترين الحلقي (ب) قبل التضمين.

## 1-1- المقدمة

تعد كيمياء الجزيئات الضخمة (Supramolecular Chemistry) فرع من فروع الكيمياء الحديثة التي تتجاوز الجزيئات وتسلط الضوء على الأنظمة الكيميائية المؤلفة من عدد محدود من الوحدات البنائية للجزيئات المتجمعة، حيث تعتمد هياكل الجزيئات الضخمة بشكل أساسي على التأثيرات غير التساهمية مثل القوى الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية والتأثيرات الكارهة للماء وقوى فان دير فالس. العديد من الجزيئات المعدنية (الزيوليت، الطين... الخ) (Zéolites, Clays...) أو العضوية (الإيثر تاجي، الدكسترين الحلقي... الخ) (Crowns -Ethers, Cyclodextrins...) تملك "التجويف" الذي يسمح لها بتشكيل أنواع مختلفة من الجزيئات الضخمة كمعقدات التضمين، في هذه العملية يدخل جزيء "المضيف" داخل تجويفه واحدًا أو أكثر من الجزيئات "الضيف" لتشكيل مجمعات أو معقدات تسمى: "المضيف - الضيف" دون إنشاء أي رابطة تساهمية وبالتالي فإن استقرار المجمع يعتمد فقط على الروابط غير التساهمية هذه الأخيرة التي تتحكم في جودة التكيف بين المضيف - الضيف. تعتبر معقدات التضمين ضيف-مضيف المتكونة من الدكسترين الحلقي من بين المعقدات الأكثر إثارة للاهتمام بسبب تنوع هياكلها وتوسع مجال تطبيقاتها. قدمنا في هذا الفصل من بحثنا وصفا مفصلا لمكونات معقد التضمين: أزيريدن/ بيتا دكسترين الحلقي ( $\beta$ -Cyclodextrin/ Aziridine).

## 11-2- الجزيء المضيف الدكسترين الحلقي

## 11-2-1- كرونولوجيا الدكسترين الحلقي

يبدأ تاريخ الدكسترين الحلقي منذ ما يزيد عن 100 عام، بالضبط في عام 1891، عندما قدم A Villiers<sup>1</sup> تقرير حول عزل 3 غ من مادة بلورية بعد الهضم البكتيري لـ 1000 غ من النشاء، وأعطى التركيبة الكيميائية  $((C_6H_{10}O_5)_2,3H_2O)$  لهذه المادة الناتجة إسم "السليولوزين" لأن بعض خصائصها تشبه تلك الموجودة في السليولوز (Cellulose) (مقاومة التحلل الحمضي وغياب خصائص الإختزال)، كما لاحظ وجود أشكال بلورية مختلفة، من المحتمل أن تكون  $\alpha$ -دكسترين حلقي ( $\alpha$ -CD) و  $\beta$ -دكسترين حلقي ( $\beta$ -CD). عام 1904 تمكن F. Schradinger من عزل السلالة البكتيرية Bacillus Macerans المسؤولة عن تشكل المواد البلورية<sup>2,3</sup>، وفي عام 1911 تم التفريق بين المادتين البلوريتين

<sup>1</sup> A. Villiers, *Compt. Rend.*, **1891**, 112, 536.

<sup>2</sup> F. Schardinger, *Wien. Klin. Wochenschr.*, **1904**, 17, 207.

<sup>3</sup> F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriolog. Parasitenk. Abt.*, **1905**, 14, 772.

( $\alpha$ -CD) و ( $\beta$ -CD) عن طريق قدرتهما على تشكيل معقدات مع اليود بلونين مختلفين<sup>4</sup>. حوالي عام 1930، يوضح H. Pringsheim على الرغم من التجارب المملوءة بالأخطاء، أن هذه المنتجات ( $\alpha$ -CD) و ( $\beta$ -CD) لها خاصية تشكيل معقدات مع مركبات عضوية مختلفة<sup>5,6</sup>. في نهاية الثلاثينيات من القرن الماضي، بدأت بنية الدكسترين الحلقي في الظهور، في هذا الوقت وصل K. Freudenberg إلى استنتاج مفاده أن "ديكستريونات Schradinger" تتكون من وحدات مالتوز (Maltose) و أنها تحتوي فقط على روابط غليكوزيدية (Glycoside) ( $\alpha$ -4 $\rightarrow$ 1) <sup>7,8,9</sup>. وبواسطة نفس الفريق في عام 1948، تم اكتشاف  $\gamma$ -دكسترين الحلقي ( $\gamma$ -CD) وتوضيح هيكله بفضل الأشعة السينية<sup>10</sup>. في عام 1953، قدم H. Plieninger وزملاؤه أول براءة اختراع حول استعمالات الدكسترين الحلقي في المستحضرات الصيدلانية<sup>11</sup>. 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. منذ تلك اللحظة فصاعداً، انطلقت دراسة الدكسترين الحلقي بشكل كبير: تصنيع وتحديث هياكل الدكسترين الحلقي والتعمق في دراسة خصائصه الفيزيائية والكيميائية وقدرته على تكوين مجمعات التضمين.... الخ. وبعد عدة دراسات أثبتت عدم سمية الدكسترين الحلقي التي تمنع استخدامه، تم إنتاج الدكسترين الحلقي واستخدامه في الصناعات الصيدلانية، الغذائية... الخ. يبلغ إنتاج الدكسترين الحلقي أكثر من 1000 طن/سنة ويستمر سعره في الانخفاض، ويتم إنتاجه طبيعياً أو معدل صناعياً وليومنا هذا يستمر عدد المنشورات حول الدكسترين الحلقي ومعقدات التضمين المكونة على أساسه في الزيادة.

## II-2-2- بنية وتعديلات الدكسترين الحلقي

### II-2-2-1- الدكسترين الحلقي

يعتبر الدكسترين الحلقي الطبيعي من عائلة السكريات قليلة التعدد يتكون من حلقة ضخمة من الغلوكوز تتكون من رابطة غليكوزيدية وهي عبارة عن سكريات حلقة بلورية غير مختزلة

<sup>4</sup> F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriologie, Parasitenkunde, Abt.*, **1911**, 29, 188.

<sup>5</sup> H. Pringsheim, *Chemical Catalogue Co., R. Walton, New York.*, **1928**.

<sup>6</sup> H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides, McGraw-Hill, New York.*, **1932**.

<sup>7</sup> K. Freudenberg, W. Rapp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1936**, 69, 2041.

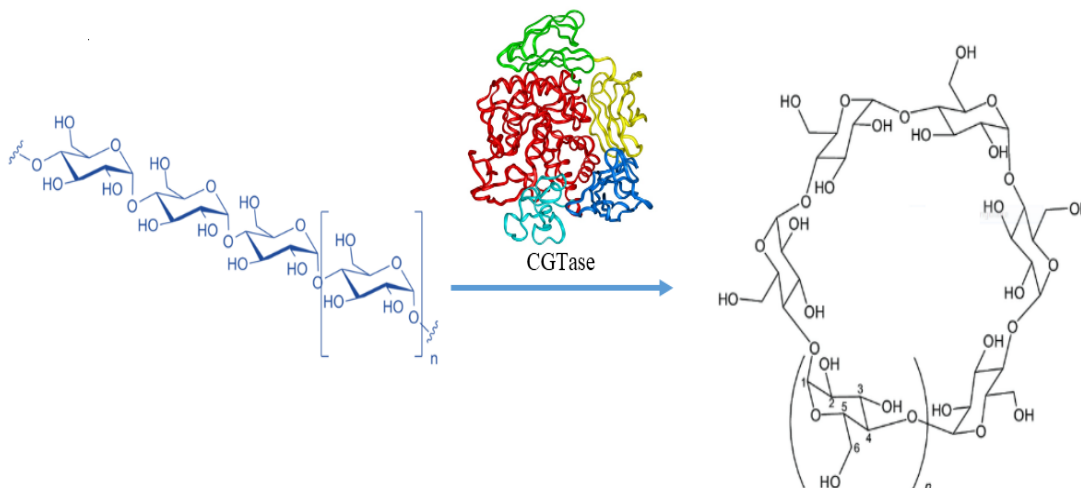
<sup>8</sup> K. Freudenberg, H. Boppel, M. Meyer-Delius, *Naturwissenschaften.*, **1938**, 26, 123.

<sup>9</sup> K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1938**, 71, 1596.

<sup>10</sup> K. Freudenberg, F. Cramer, *Zeitschrift für Naturforschung B.*, **1948**, 3, 464.

<sup>11</sup> K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, *Ger Patent.*, **1953**, 895.

تسمى  $\alpha$ -(D- Glucopyranose) يمكن الحصول عليها من التحلل الإنزيمي للأميلوز (L'amidon) بواسطة إنزيم يسمى (Glucosyltransferase) إختصارا (CGTase)<sup>12</sup>. تحتوي الدكستريانات الحلقية النموذجية على عدد من مونومرات الغلوكوز تتراوح من ست إلى ثماني وحدات في الحلقة (الشكل 6).



**الشكل (6):** رسم تخطيطي عام يوضح التحلل الإنزيمي للأميلوز.

يزداد قطر التجويف والكتلة الجزيئية مع زيادة عدد الوحدات  $\alpha$ -(D- Glucopyranose) بينما الارتفاع هو نفس الشيء بالنسبة الدكستريانات الحلقية الثلاثة. على الرغم من أن جميع الدكستريانات الحلقية قابلة للذوبان في وسط مائي، إلا أنها تزداد قابليتها للذوبان في الماء في الاتجاه:  $\gamma > \alpha > \beta$ .  $\beta$ -دكسترين الحلقي لديه أدنى قابلية للذوبان ومع ذلك، فإن  $\beta$ -CD هو الأكثر إثارة للاهتمام من حيث تشكيل معقدات التضمين يمكن تفسير ذلك بأن قرب مجموعات الهيدروكسيل الثانوية لـ  $\beta$ -CD تعزز تكوين حزام كامل من الروابط الهيدروجينية التي تمنحه استقراراً قوياً. ويمثل  $\beta$ -CD ما لا يقل عن 95% من إنتاج الدكسترين الحلقي<sup>13</sup> تم تطوير عدة طرائق لتحسين قابليته للذوبان مثل التعديلات الكيميائية أو الأنزيمية وتخليق البوليمر<sup>14,15</sup>.

الجدول رقم 3 يضم بعض خصائص الدكستريانات الحلقية الطبيعية ( $\alpha$ -CD) و ( $\beta$ -CD) و ( $\gamma$ -CD).

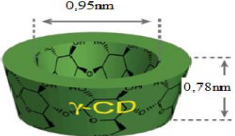
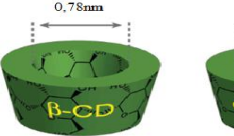
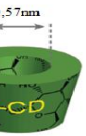
<sup>12</sup> G. Schmid, *Trends Biotechnol.*, **1989**, 7, 244.

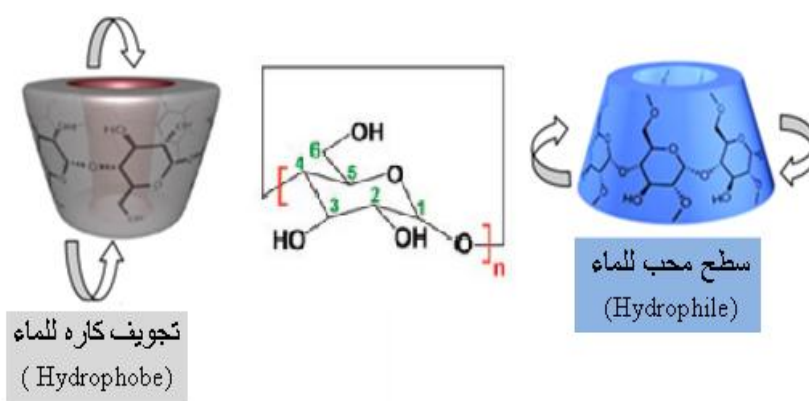
<sup>13</sup> P. Blach , S. Fourmentin , D. Landy , F. Cazier, G. Surpateanu, *Chemosphere.*, **2008**, 70, 374.

<sup>14</sup> B. Gidwani, A. Vyas, *Colloid. Surface. B.*, **2014**, 114, 130.

<sup>15</sup> A. Harada, Y. Takashima, H. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 875.

الجدول (3) : خصائص الدكستريانات الحلقية الطبيعية<sup>16,17,18,19,20</sup>.

خصائص الدكستريانات الحلقية الطبيعية		
		
9,5	7,8	5,7
$C_{48}H_{80}O_{40}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{36}H_{60}O_{30}$
23,2	1,85	14,5
275	280	275
12,1	12,2	12,3
سريع	بطيء	ضئيل
17-13	12-11	8-6
قطر التجويف المركزي ( $A^0$ )		
الصيغة المجملة		
الذوبان المائي عند 25 درجة مئوية (غ / 100 مل)		
درجة الانصهار ( $^{\circ}C$ )		
pKa ( $25^{\circ}C$ )		
التحلل الإنزيمي		
جزيئات الماء المحتجزة في التجويف		



## الشكل (7) : البنية الحلقية ثلاثية الأبعاد لمركب الدكسترين الحلقي.

يحتوي جزيء مركب الدكسترين الحلقي على بنية حلقية ثلاثية الأبعاد ذات شكل مخروطي مجوف (الشكل 7)، حيث 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  $C_6$ . يقل الدوران الحر لمجموعات الهيدروكسيل الأولية من القطر الفعال لتجويف على الجانب الذي توجد فيه بينما مجموعات الهيدروكسيل الثانوية ثابتة نسبياً.

<sup>16</sup> M.E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2007**, 59, 645.

<sup>17</sup> S.V. Kurkov, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.*, **2013**, 453, 167.

<sup>18</sup> T. Loftsson, M.E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2010**, 62, 1607.

<sup>19</sup> T. Loftsson, M.E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2011**, 63, 1119.

<sup>20</sup> V.J. Stella, Q.He, *Toxicol. Pathol.*, **2008**, 36, 30.

التجوف الذي تم تكوينه على هذا النحو (الشكل 7)، هو عبارة عن بيئة كربونية غير قطبية وكارهة للماء (Hydrophobe) بينما السطح الخارجي فهو بيئة قطبية محبة للماء (Hydrophile) مما يؤدي إلى ذوبان جيد للدكستريين الحلقي في وسط مائي. بفضل ذلك التجوف غير القطبي، الدكستريين الحلقي قادر على تكوين معقدات تضمين في الوسط المائي مع مجموعة واسعة من جزيئات الكارهة للماء. لا تقتصر عائلة الدكستريينات الحلقية على تلك التي تحتوي على 6 و 7 و 8 وحدات (D-  $\alpha$ -Glucopyranose)، حتى لو كانت الأكثر استخدامًا والأكثر تمثيلًا في فئة تكوين معقدات التضمين، فهناك أيضًا دكستريينات مع عدد أقل من ست وحدات (D-  $\alpha$ -Glucopyranose). حتى وقت قريب، كانت النظرية التي استندت إلى حسابات بسيطة جعلت تصنيع الدكستريينات بعدد وحدة أقل من خمسة شبه مستحيل، وهذا بسبب القيود التي واجهتها<sup>21</sup>، لكن هذه النظرية تناقضت مع تصنيع دكستريينات مع أربع وحدات (D-  $\alpha$ -Glucopyranose). لا يمكن الحصول على هذه الدكستريينات الأخيرة مثل الدكستريينات الحلقية الطبيعية ( $\alpha$ -CD) و ( $\beta$ -CD) و ( $\gamma$ -CD) عن طريق معالجة إنزيمية، ولكن من تفاعلات التخليق العضوي المعقدة<sup>22</sup>. تم وصف الدكستريينات التي تحتوي على عدد أكبر من ثماني وحدات (D-  $\alpha$ -Glucopyranose) لأول مرة بواسطة French<sup>23</sup>، ولكن نظرًا لقلّة محصولها والصعوبة التي تمت مواجهتها في تنقيتها في ذلك الوقت، لم يتم توصيفها بشكل كامل فقط في العقد الماضي مع تقدم التكنولوجيا، تمت دراستها على نطاق واسع<sup>24</sup>. ومع ذلك، فإن الدكستريينات التي تحتوي على عدد من وحدات (D-  $\alpha$ -Glucopyranose) أقل من ست وحدات وأكثر من ثماني وحدات، لم تجد تطبيقًا في المجال الصناعي.

## II-2-2-2-2 - تعديلات ومشتقات الدكستريين الحلقي

### II-2-2-2-2-أ - أهداف تعديلات الدكستريين الحلقي

كما فصلنا في الفقرات السابقة يحتوي الدكستريين الحلقي على ثلاث مجموعات هيدروكسيلية مرتبطة بـ: C<sub>2</sub> و C<sub>3</sub> و C<sub>6</sub> في كل وحدة من وحدات الغلوكوز (الشكل 7). هذه المجموعات الهيدروكسيلية الثلاثة فقط هي نقاط الارتكاز للتعديلات الهيكلية لدكستريينات الحلقية بواسطة مجموعة متنوعة من

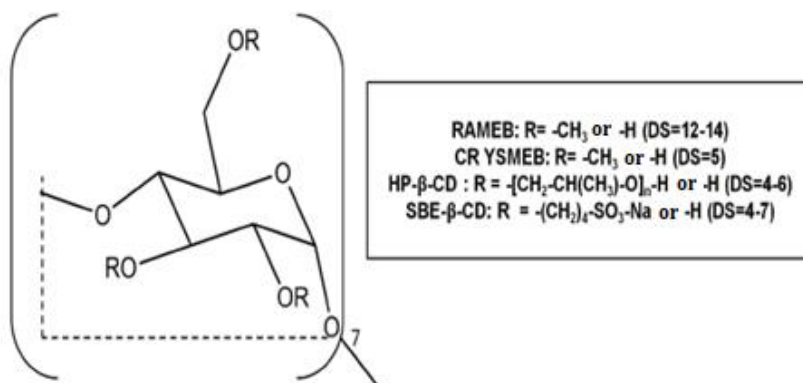
<sup>21</sup> Y. Terada, M. Yanase, H. Takata, T. Takaha, S. Okada, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 15729.

<sup>22</sup> T. Nishimura, T. Kometani, T. Nakae, H. Takii, S. Okada, *J. Ferment. Bioeng.*, **1996**, 81, 26.

<sup>23</sup> D. French, A. O. Pulley, J. A. Effenberger, M. A. Rougvie, M. Abdullah, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1965**, 111, 153.

<sup>24</sup> A. Wakamiya, T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai Yakuzaijaku, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan.*, **1997**, 57, 220.

المجموعات كانت محايدة أو أيونية. تعتبر المشتقات نصف صناعية التي يتم الحصول عليها عن طريق إستبدال هيدروكسيلاات الدكسترين الحلقي الأصلية هي الأكثر استخدامًا، خاصة مشتقات هيدروكسي بروبييل (HP: Hydroxypropyl) و سلفوبوتيل (SBE: Sulfobutyl) و (ME: methyl) (الشكل 8). بالنسبة للوضعين 1 و 4 من الغلوكوز (الشكل 7) فهما يشكلان الروابط الغلوكوزيدية للجزيء الحلقي.



الشكل (8): رسم تخطيطي عام لمشتقات β- دكسترين الحلقي (درجة الاستبدال: DS).

من بين الأهداف المستهدفة خلال هذه التعديلات<sup>26,25</sup>: زيادة قابلية الذوبان لدكسترين الحلقي خاصة β- دكسترين الحلقي، تحسين قدرة التعقيد، زيادة التقارب لجزيء معين، إدخال مجموعات خاصة لتسهيل عملية التعقيد، تصنيع البوليمرات، تقليل الأضرار التي لحظت على مستوى أغشية الخلايا.

## II-2-2-2-ب- تعديلات الطرف الأدنى الخارجي (مجموعات الهيدروكسيل الأولية)

يحتوي الطرف الأدنى الخارجي لدكسترين الحلقي على مجموعات الهيدروكسيل الأولية (OH-6)، المجموعات الأكثر تفاعلاً والأكثر قاعدية وكذلك الأكثر نيوكليوفيلية<sup>27</sup>. من المهم الإشارة إلى أنه من أجل تعديل مجموعات الهيدروكسيل الأولية (OH-6) فقط، من الضروري استخدام مواد كيميائية (Chemical substance) أقل تفاعلاً لأن معظم المواد المتفاعلة الأكثر إلكتروفيل ستهاجم جميع مجموعات الهيدروكسيل الأولية (OH-6)، مثال على ذلك tert- Butyldimethylsilyl chloride

<sup>25</sup> L. Szente, J. Szejtli, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **1999**, 36, 17.

<sup>26</sup> H.M.C. Marques, *Flav. Frag. J.*, **2010**, 25, 313.

<sup>27</sup> A.R. Khan, P. Forgo, K.J.Stine, V.T. D'Souza, *Chem.Rev.*, **1998**, 98, 1977.



(TBDMSCI) الذي يمكن له تعديل الطرف الأدنى الخارجي لدكسترين الحلقي بشكل انتقائي<sup>28</sup> (Selectivity).

من السهل إجراء عملية ألكلة لمجموعات الهيدروكسيل الأولية، نظرًا لأنها الأكثر تفاعلاً. يتم إجراء التفاعل في وجود هاليد الألكيل (Alkyl halides)، باستخدام قاعدة قوية أو مذيب قاعدي (بيريدين) من أجل معادلة الحمض المتكون أثناء التفاعل، لأن الدكسترين الحلقي غير مستقر في بيئة حمضية. التفاعل يمكن إجراؤه بعد عدة خطوات تصنيع عضوي وذلك لتجنب بدء التعديل من الطرف العلوي الخارجي (مجموعات الهيدروكسيل الثانوية) وبالتالي تجنب خطوات التنقية الثقيلة. في الخطوة الأولى يتم حماية مجموعات الهيدروكسيل الأولية (OH-6) بواسطة (TBDMSCI) في بيريدين عند درجة حرارة الغرفة<sup>29</sup>. يعطي هذا التفاعل أكثر من مركب يمكن تنقيتها بسهولة عن طريق إعادة التبلور، مع مردودية 90%<sup>30</sup>. بعد ذلك يتم تعديل الطرف العلوي الخارجي (مجموعات الهيدروكسيل الثانوية)، على سبيل المثال عن طريق مجموعات الميثيل أو الأسيتيل، ثم يتم إزالة حماية الطرف الأدنى الخارجي (مجموعات الهيدروكسيل الأولية) وتعديله<sup>31</sup>. أحياناً ما تكون إضافة مجموعات الميثيل على مجموعات الهيدروكسيل الثانوية مشكلة، حيث يصعب إزالة الأخير. الأسئلة (Acetylation) هي إستراتيجية أفضل لأن الأسيتيل يتحلل بالماء بسهولة<sup>32</sup>.

تتمثل عيوب هذا التصنيع متعدد الخطوات في انخفاض المردودية بسبب هندسة الدكسترين الحلقي<sup>29</sup>، وتشكيل مجمعات التضمين<sup>33</sup> ... إلخ.

## II - 2-2-2-ج- تعديلات الطرف العلوي الخارجي (مجموعات الهيدروكسيل الثانوية)

تعتبر مجموعات الهيدروكسيل الثانوية (OH-2) لدكسترين الحلقي الأكثر حمضية وبالتالي فهي أول من ينزع<sup>27</sup> (Deprotonate)، كما أن الألكوكسيد (Alkoxide) المتكون أكثر تفاعلاً من (OH-6) وبالتالي فإن الهجوم من قاعدة قوية سيفضل الموقع 2 ومع ذلك، لا يمكن استبعاد احتمال الهجوم على الموقع 6، مما قد يؤدي إلى خليط معقد. يحتوي الطرف العلوي الخارجي (مجموعات الهيدروكسيل الثانوية)

<sup>28</sup> K. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh, *J. Carbohydrate. Chem.*, **1988**, 7, 293.

<sup>29</sup> P. Fügedi, *Carbohydrate Research.*, **1989**, 192, 366.

<sup>30</sup> P. Zhang, C-C. Ling, A.W. Coleman, H. Parrot-Lopez, H. Galons, *Tetrahedron Letters.*, **1991**, 32, 2769.

<sup>31</sup> P.R. Asthon, R. Königer, J.F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 903.

<sup>32</sup> J.J. Garcia-Lopez, F. Hernandez-Mateo, J. sac-Garcia, J.M. Kim, R.Roy, F.S. Santoyo- Gonzalez, A. Vargas-Berenguel, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 522.

<sup>33</sup> M.V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1875.

أيضاً على مجموعات الهيدروكسيل التي يصعب الوصول إليها (OH-3). هذا الطرف العلوي الخارجي هو الجزء الأكثر ازدحاماً في الديكسترين الحلقي، نظراً لضعف كمية وظائف الهيدروكسيل مقارنة بالطرف الأدنى الخارجي. كلما كان الطرف العلوي الخارجي أكثر استبدالاً، تزداد ظاهرة العائق الفراغي (Steric hindrance). علاوة على ذلك، فإن روابط الهيدروجين (Intramolecular) داخل الديكسترين الحلقي بين وظائف الهيدروكسيل عند 2 و 3 تجعل هذه المجموعات أقل مرونة من تلك الموجودة في الموضع 6. هذه العوامل كلها تجعل الطرف العلوي الخارجي أقل تفاعلاً ويصعب تعديله.

في الختام نستطيع من خلال ما سبق أن نقول بأن صعوبة تعديل الديكسترين الحلقي مرتبطة بوجود العديد من مجموعات الهيدروكسيل، وذلك لأن مجموعات الهيدروكسيل الموجودة في الموضع 2 و 3 و 6 من كل وحدة من وحدات غلوكوز تتنافس مع بعضها البعض وهذا ما يجعل إجراء تعديلات انتقائية صعباً<sup>27</sup>. بالإضافة إلى ذلك، تجويف الديكسترين الحلقي فقد يشكل مع المواد المتفاعلة أو الشوائب معقدات أو توجيه نشاطها إلى مكان غير متوقع. نظراً لأن التعديل الانتقائي صعب ومكلف في الأداء، فإن الديكستريانات الحلقية التجارية هي بشكل عام خليط من المشتقات التي لا تختلف فقط بعدد البدائل ولكن أيضاً من خلال مواقعها على الديكسترين الحلقي.

## II-2-2-2-د- مشتقات الديكسترين الحلقي

تم نشر أكثر من 1500 بحث حول مشتقات الديكسترين الحلقي ولكن معظمها لم يوجهوا إلى أي استخدام على نطاق واسع بسبب الصعوبات المرتبطة بتصنيعها وما ينتج عنها من تكلفة عالية<sup>34</sup>. من حيث الكمية المنتجة أو الاستخدامات، فإن أهم الديكستريانات الحلقية هي المشتقات التي لها قابلية عالية للذوبان في الماء<sup>25</sup>، نذكر على وجه الخصوص:

### • المشتقات الميثيلية (Methylated derivatives)

تحسن مجموعات الميثيل بشكل كبير قابلية ذوبان الديكستريانات الحلقية في الماء (<500 ملغ/مل)<sup>35</sup> وكمثال على ذلك الديكستريانات الحلقية التجارية RAMEB و CR YSMEB (الشكل 8) فهذه المشتقات لها قابلية ذوبان أفضل من الديكستريانات الحلقية الأصلية كما لها القدرة على تشكيل معقدات

<sup>34</sup> J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.*, **2004**, 6, 1825.

<sup>35</sup> T. Loftsson, D. Duchene, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 329, 1.

تضمين مع مواد ضعيفة الذوبان في الماء. ومع ذلك فإن الدكستريين الحلقي RAMEB يبقى الأكثر جاذبية لقطاع الأدوية لأن لديه القدرة عالية على تشكيل مجمعات التضمين<sup>36</sup>.

#### • مشتقات الهيدروكسي بروبيل (Hydroxypropyl derivatives)

يتم إنتاج هذه المشتقات عن طريق تفاعل  $\beta$ -CD مع أكسيد البروبيلين (Propylene oxide) في وسط قلوي (alkali). يتميز HP- $\beta$ -CD (الشكل 8) بقابلية ذوبان عالية جداً في الماء بسبب طبيعتها المحبة للماء (< 600 ملغ / مل)<sup>37</sup> لهذا يحظى HP- $\beta$ -CD باهتمام كبير في المجال الصيدلاني<sup>20</sup>.

#### • مشتقات السلفوبوتيل (Sulfobutyl derivatives)

يتم إنتاج SBE- $\beta$ -CD (الشكل 8) على النطاق الصناعي تحت إسم Captisol له قابلية ذوبان عالية في الماء وقوة ذوبان كبيرة.

تطرح تنقية المنتجات الناتجة عن التعديل الكيميائي للدكستريين الحلقي كثير من المشاكل. في الواقع، حذف المواد المتفاعلة والنواتج الجانبية (Secondary products) المتضمنة في تجويف الدكستريين الحلقي ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{OPPh}_3$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ...) صعب جداً، وهو نفس الشيء بالنسبة للمذيبات شائعة الاستخدام في التفاعلات (DMAP, DMF, DMSO). من ناحية أخرى، يتم تنقية الدكستريينات الحلقية غير المحمية ذات القطبية العالية على السيليكا (Silica gel) وكروماتوغرافيا التبادل الأيوني فعالة.

### II-2-3- خصائص الدكستريين الحلقي

#### II-2-3-1- الكشف عن الدكستريين الحلقي

يتمتع الدكستريين الحلقي بخصوصية عدم تغيره عند درجة حموضة pH أقل من 12، مما يجعل اكتشافه وتحليله صعباً للغاية لهذا، تم تطوير العديد من الطرائق التي تسمح باكتشافه وكذلك تحليله. تعتمد أقدم طريقة للكشف عن الدكستريين الحلقي على الكشف المجهرى لبلورات اليود من  $\alpha$ -CD بعد إضافة محلول اليود إلى محلول النشاء CGTase<sup>38,37</sup>. منذ ذلك الحين، تم تطوير العديد من أساليب الكشف عن الدكستريينات الحلقية من بينها: الكشف عن طريق التحليل الطيفي<sup>39</sup>، بطريقة الاستقطاب<sup>40</sup>

<sup>36</sup> M.E. Davis, M.E. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 1023.

<sup>37</sup> E.B. Tilden, C. S. Hudson, *J. Bacteriol.*, **1942**, 43, 527.

<sup>38</sup> A.G. Lane, S.J. Pirt, *J. Appl. Chem Biotechnol.*, **1971**, 21, 330.

<sup>39</sup> M. Makela, T. Korpela, J. Puisto, S. Laakso, *J. Agric. Food. Chem.*, **1988**, 36, 83.

<sup>40</sup> S. Laakso, P. Leivo, M. Makela, T. Korpela, *Starch.*, **1984**, 36, 432.

كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة HPTLC<sup>41</sup>، طريقة الكشف بواسطة HPLC<sup>42,43</sup>. أظهرت كل هذه الطرائق كفاءتها في الكشف عن ( $\alpha$ -CD) و ( $\beta$ -CD) و ( $\gamma$ -CD) أو تحليلها.

### II-2-3-2- نوبانية الدكسترين الحلقي

إن موضع مجموعات الهيدروكسيل بالإضافة إلى الشكل المخروطي يجعل الدكسترين الحلقي برمائيًا مع منطقتين قطبيتين متميزتين. فالسطح الخارجي لدكسترين 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 كارهاً للماء. يوفر الجزء الداخلي من التجويف بيئة محبة للدهون حيث يمكن وضع الجزيئات غير القطبية. هذه الجزيئات المضيئة في حالة توازن ديناميكي بين حالتها الحرة والمعقدة. يسمح هذا التعقيد بهذا الشكل بإذابة جزيئات غير قابلة للذوبان في الطور المائي. وبالتالي فإن الدكستريينات الحلقية قادرة على التعقيد في وسط مائي وإذابة المركبات الكارهة للماء.

### II-2-3-3- مرونة الدكسترين الحلقي

بالإضافة إلى خاصية الذوبان، فإن ( $\alpha$ -CD) و ( $\beta$ -CD) و ( $\gamma$ -CD)، الأشكال الأكثر وفرة والأكثر استخدامًا، لها خصائص هيكلية خاصة بكل منها، حتى لو لم تكن مختلفة تمامًا. يمكن لهذه الخصائص الهيكلية، في بعض الحالات، أن تؤثر على اختيار الدكسترين الحلقي، وهذا لأن الضيف له خصائص هيكلية تجعل التضمين في التجويف ضيقًا بالنسبة لأبعاده، وهو أمر مستحيل بالنسبة له. إفتترضت العديد من الدراسات التي أجريت على بنية الدكسترين الحلقي أن هيكل الدكسترين الحلقي (6) و 7 و 8 وحدات ( $\alpha$ -D- Glucopyranose) صلب<sup>44,45</sup> واستمرت هذه الفرضية لفترة طويلة<sup>46,47</sup> لكن السهولة التي تتشكل بها معقدات الدكسترين الحلقي مع جزيئات الضيف من أشكال مختلفة<sup>48</sup>، تجعل هذه الفرضية غير معقولة، كما أن النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة (NMR) عند تضمين المركبات

<sup>41</sup> P.K. Zarzycki, J. Nowakowska, A. Chmielewska, H. Lamparczyk, *J. PlanarChromatogr.*, **1995**, 8, 227.

<sup>42</sup> D.Penninga, B. Strokopytov, H. J. Rozeboom, C.L. Lawson, B. W. Dijkstra, J. Bergsma, L. Dijkhuizen, *Biochemistry.*, **1995**, 34, 3368.

<sup>43</sup> P. Y. Grosse, F. Pinguet, J. M. Joulia, C. Astre, F. Bressolle, *J. Chromato.*, **1997**, 694, 219

<sup>44</sup> W. Saenger, *Angew. Chem.*, **1980**, 19, 344.

<sup>45</sup> K. Harata, J.L. Atwood, J. A. D. Davis, D.D. Macnicol, *Inclusion Compounds OxfordUniversity Press London.* **1991**. Vol 5. Chapeter 9.

<sup>46</sup> S. Li, W.C. Purdy, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1457.

<sup>47</sup> H. M. C. Marques, *Rev. pharm.*, **1994**, 44, 77.

<sup>48</sup> H. Dodziuk, *VCH, New York.*, **1995**, 10, 220.

العطرية داخل تجويف الدكسترين الحلقي، يتناقض مع هذه الصلابة بسبب عدم ملاحظة البروتونات من النوع (H-3) و (H-5) للإشارات المتعددة (multiple signals) التي تميز الهياكل الصلبة<sup>49</sup>. لا يدعم الفحص الدقيق لهيكل الدكسترين الحلقي فرضية صلابتها، على الرغم من أنها تتكون من وحدات  $\alpha$ -(D- Glucopyranose) صلبة نسبياً، والتي ترتبط ببعضها البعض بواسطة روابط من النوع (4  $\rightarrow$  1)  $\alpha$ ، هذا لأن طاقة الربط تكون في حدود 4 كيلوجول/مول، مما يجعل حاجز طاقة الدوران الداخلي منخفضاً جداً<sup>48</sup>. 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 الدكسترين الحلقي صلابة كاملة.

برهنت العديد من الدراسات التجريبية مرونة الدكسترين الحلقي. هذه الدراسات، التي تستند إلى حيود الأشعة السينية في درجات حرارة منخفضة، أظهرت بدقة موضع الهيدروجين ومن هناك، أشارت إلى التغيرات المختلفة 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 غليكوزيدية يبلغ  $\pm 30$  درجة مئوية، في حين تبلغ زوايا الالتواء لـ (Pyranose)  $\pm 7$  درجة مئوية، وهذا يشير إلى مرونة الروابط الغليكوزيدية مقارنة بالصلابة النسبية للروابط في Pyranose<sup>50</sup>. تتعارض كل هذه الدراسات مع فرضية صلابة الدكستريينات الحلقية في المجمعات، أضيف إلى هذه الدراسات بواسطة مطيافية رامان (Raman spectroscopy) والتي قدمت تأكيداً لمرونة الدكستريينات الحلقية في هذه المجمعات.

## II-2-3-4- كيرالية الدكسترين الحلقي

الدكستريينات الحلقية قادرة على التمييز بين إينانتيومرات (Enantiomer)، وبشكل عام، المركبات ذات الصلة من الناحية الهيكلية مثل الإيزوميرات (Isomers). تستخدم هذه الخاصية في مجال الكيمياء التحليلية وغير ذلك خاصة في طرائق الفصل<sup>51</sup>. تحتوي الدكستريينات الحلقية على العديد من المراكز الكيرالية (Chirals). في الواقع، كل وحدة من وحدات الجلوكوز تحتوي على 5 كربونات كيرالية (Asymmetric carbon)، وكلها مختلفة عن بعضها البعض. علاوة على ذلك، فإن شكل وحدات

<sup>49</sup> Y. Inoue, *NMR Spectrosc.*, **1993**, 27, 59.

<sup>50</sup> G.A. Jeffrey, W. Saenger. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, **1991**.

<sup>51</sup> E. Schneiderman, A. Stalcup, *J. Chromatogr.*, **2000**, 745, 83.

الغلوكوز ليس هو نفسه داخل الحلقة، فهي كذلك كلها مختلفة عن بعضها البعض<sup>52</sup>. لذلك يحتوي الدكسترين الحلقي على 30 أو 35 أو 40 مركزًا كراتيا مختلفا. إضافة إلى المراكز الكراتية الموجودة في مشتقات الدكسترين الحلقي.

## II-2-3-5- سمية الدكسترين الحلقي

الدكسترين الحلقي الطبيعي بأشكاله الثلاثة الأكثر شيوعًا وبعض المشتقات المعدلة كيميائيًا المحبة للماء بشكل عام قادرة على المرور عبر الأغشية البيولوجية المحبة للدهون، مثل القرنية أو الأغشية المخاطية أو الجلد، ولكن بصعوبة كبيرة<sup>53,54</sup> ويرجع هذا في معظم الأوقات إلى أوزانها الجزيئية التي تحد من هذا الاختراق. لطالما اتهمت الدكستريانات الحلقية بأنها تسبب تهيجًا عند وضعها على الجلد<sup>55</sup>، ويرتبط هذا ارتباطًا مباشرًا بقدرتها على تضمين المكونات المختلفة للأغشية البيولوجية. تم استبعاد هذا بسرعة لأن جميع دراسات السمية التي تلت ذلك أظهرت أن تناول الدكسترين الحلقي عن طريق الفم غير سام، ويرجع ذلك إلى الامتصاص المعدي والمعوي المنخفض للغاية (0.1 إلى 3%). إن طبيعة الحالة الانحلالية للدكسترين الحلقي معروفة جيدًا، في الواقع عند التركيز المنخفض (5 م مول لـ  $\alpha$ -CD و 10 م مول لـ  $\beta$ -CD) يحمي الدكسترين الحلقي خلايا الدم الحمراء من انحلال الدم التناضحي، الناتج عن الحرارة، بينما في التركيزات العالية تسبب انحلال الدم عن طريق تعقيد وإطلاق الكوليسترول من أغشية الخلايا<sup>56,57,58</sup>. هذا الإجراء الانحلالي ضعيف مع  $\gamma$ -CD ولكنه أقوى مع  $\alpha$ -CD و  $\beta$ -CD.

## II-2-4- تطبيقات الدكسترين الحلقي

لفترة طويلة كانت الدكستريانات الحلقية باهظة الثمن ومن المواد الكيميائية النادرة في المخابر العلمية ويرجع ذلك إلى ثلاثة عوامل: ارتفاع تكلفة إنتاجها، دراسات السمية الغير مكتملة، وأخيرًا الدراسات غير الكافية حول التطبيقات الدوائية. لكن مع مرور الوقت وتزايد عدد الدراسات حول الدكستريانات الحلقية والتي أثبتت أن سمية الدكسترين الحلقي تكاد تكون شبه معدومة سمحت كل هذه الدراسات

<sup>52</sup> Z. Juvancz, J. Szejtli, *Chem.*, **2002**, 21, 379.

<sup>53</sup> T. Loftsson and H. Friðriksdóttir, *Int. J. Pharm.*, **1998**, 163, 115.

<sup>54</sup> M.E. Brewster and T. Loftsson. P. Gupta and G. Brazeau, *Eds. Interpharm Press, Denver, USA.*, **1999**, 307.

<sup>55</sup> T. Loftsson, S. Byskov Vogensen, M. E. Brewster, F. Konráðsdóttir, *J. Pharm. Sci.*, **2007**, 96, 2532.

<sup>56</sup> T. Loftsson, *Pharm. Technol. Europe.*, **1999**, 11, 20.

<sup>57</sup> T. Loftsson, *Pharm. Technol. Europe.*, **1999**, 23, 40.

<sup>58</sup> T. Loftsson, *Cyclodextrin News.*, **2001**, 15, 23.

بتسويق العديد من مركبات التضمين<sup>59,60,61,62</sup>. على سبيل المثال، في الصناعة الصيدلانية، مجمعات  $\beta$ -CD البيروكسيكام (Piroxicam/  $\beta$ -CD) (وهي من العقاقير المضادة للالتهابات) المعروف باسم Cycladol أو Brexin، أو المعقد  $\beta$ -CD/ البروستاغلاندين (Prostaglandins/  $\beta$ -CD) المعروف تحت اسم Prostarmon، كما احتلت الدكستريانات الحلقية مكانًا مهمًا في مختلف القطاعات الصناعية (الجدول 4).

#### الجدول (4) : تطبيقات الدكسترين الحلقي.

الصناعة	أمثلة على التطبيقات
الغذائية	زيوت، دهون، فيتامينات، ملونات.
مستحضرات التجميل	العطور، الشامبو، الكريمات، المستحضرات.
الأدوية	المنشطات، الأدوية المضادة للالتهابات.
الكيمياء	المحفزات، التصنيع، الكروماتوغرافيا.
الكيمياء الزراعية	التبغ، مبيدات الآفات، مبيدات الفطريات.

#### II-2-4-1- التطبيقات الغذائية

تستخدم الدكستريانات الحلقية في صناعة المواد الغذائية خاصة في حفظ النكهات أثناء التخزين أو الاستعمال (الجدول 5)، كما تحمي من الأكسدة والتحلل الحراري، تساعد أيضًا في إزالة أو تخفيض الروائح غير المرغوب فيها والأذواق والتلوث الجرثومي، كما تتدخل في استقرار وتحسين طعم الأطباق المجففة، الدكسترين الحلقي يسمح بإطالة مدة طعم العلكة.

<sup>59</sup> M.L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer Verlag, Berlin, 1978.

<sup>60</sup> J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.

<sup>61</sup> M.Maury, *J. Roque, Biofutur.*, 1986, 49, 17.

<sup>62</sup> K.H. Frömring, J. Szejtli, *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994.

**الجدول (5) :** أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الغذائية.

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

#### II-2-4-2- تطبيقات مستحضرات التجميل

في صناعة مستحضرات التجميل (الجدول 6)، الدكسترين الحلقي يسمح بتثبيت الذوق ولون معجون الأسنان، والحد من تهيج العين عند استعمال الشامبو. تعمل الدكستريينات الحلقية على استقرار الفيتامينات الموجودة في بعض مستحضرات التجميل والشامبو.

**الجدول (6) :** أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في تطبيقات مستحضرات التجميل.

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

#### II-2-4-3- التطبيقات الصيدلانية

تعمل مرونة وتجفيف الدكسترين الحلقي على تغليف العديد من الجزيئات وتحريرها بسهولة وهذا ما سمح لدكسترين الحلقي باقتحام المجال الصيدلاني بكثير من معقدات التضمين لدرجة أن صناعة الأدوية أصبحت الصناعة الأولى التي تستخدم الدكستريينات الحلقية. ويرجع هذا النمو الكبير، من ناحية،



إلى عدم سميتها، ومن ناحية أخرى، إلى التقدم المحرز في إنتاجها وتصنيع مشتقاتها، والانخفاض الكبير في أسعارها. تكمن أهمية الدكستريونات الحلقية في مجال الصيدلة (الجدول 7) في تحسين إذابة المكونات النشطة، زيادة التوافر البيولوجي (Bioavailability) وانخفاض الآثار الجانبية كما أنه هنالك مركبات سائلة معينة يمكن تحويلها بفضل مجمعات التضمين إلى منتجات بلورية أكثر عملية لتحضير الأقراص. التعقيد يزيد من قابلية ذوبان الأدوية في الماء، مما يؤدي إلى مرور أفضل في الدم. إن مجمعات التضمين التي تم الحصول عليها باستخدام بوليمرات الدكسترين الحلقي تزيد من قابلية ذوبان بعض الأدوية مما يحث على تحسين التوافر البيولوجي وزيادة فعالية الدواء<sup>63</sup>. بعض الأدوية، غالباً ما تكون على شكل مخاليط راسيمية (Racemic)، غير صالحة للاستعمال لأي غرض علاجي بسبب الآثار الجانبية غير المرغوب فيها من أحد إينانتيومات (Enantiomer)<sup>61</sup>. حالياً عن طريق كروماتوغرافيا  $\beta$ -CD من الممكن فصل عدة منتجات راسيمية ذات فائدة علاجية (مهدئات، مدرات بول ... (Sedative, diuretic.....).

**الجدول (7) :** أمثلة على الخصائص المحسنة عن طريق استخدام الدكسترين الحلقي في التطبيقات الصيدلانية.

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

أظهرت الدراسات أن نفس الكمية من الدواء تعطي تأثيراً أكبر عندما يكون مضمن مع CD وهذا

<sup>63</sup> E. Fenyvesi, *J. Inclusion Phenom.*, **1988**, 537.

معناه الحصول على نفس التأثير العلاجي بكمية قليلة من الدواء<sup>61</sup>. كما تعمل التحسينات الإضافية على الكبسلة الدقيقة (Microencapsulation) على تقليل المرارة، وتقليل الروائح الكريهة والطعم المزعج للأدوية، وحماية الأغشية المخاطية للمعدة، وتحسين الخواص وزيادة التأثير العلاجي. مع إنتاج مشتقات الدكسرينات الحلقية ظهرت سوق صناعية جديدة، من التكنولوجيا الحيوية لسببين<sup>64, 65</sup>. الأول هو زيادة ذوبانية مشتقات الدكسرين الحلقية في درجة حرارة المحيط (خاصة الألكيلية)، ويفسر هذا بعدم وجود الروابط الهيدروجينية داخل الجزيء بسبب استبدال OH. السبب الثاني هو زيادة استقرار مجمع التضمين، بسبب زيادة مرونة الجزيء البديل بسبب عدم وجود روابط هيدروجينية، وبقاء مساهمة تفاعلات فان دير فالس.

### II-3- الجزيء الضيف (S)-2-isopropyl- 1-(o-nitrophenyl)sulfonylaziridine

الأزيريدين، حلقة مكونة من ذرتين كربون وذرة نيتروجين واحدة، هي أصغر حلقة أزا غير متجانسة (Aza-heterocycles) يمكن العثور عليها. ومع ذلك، فقد أثارت اهتمام العديد من فرق البحث، وذلك بفضل تعدد استخداماتها فالأزيريدينات معروفة بأنها لبنات بناء مهمة (Synthon) في التصنيع غير المتماثل (Enantioselective synthesis)<sup>66</sup> وتستخدم كمركبات طليعية (Precursor) في فتح الحلقات وتوسيعها<sup>67, 68, 69</sup> ويمكن أن تكون هذه المركبات مركبات وسطية (Intermediate) مثيرة للاهتمام بالنسبة لعدد كبير من التحولات المؤدية إلى مركبات نيتروجينية مختلفة<sup>70, 71</sup>. كما أن سهولة تحضيرها بالإضافة إلى قدرتها على التفاعل مع العديد من محبي النيوكليوفيلات تجعل هذه الحلقات الصغيرة مفيدة لتطوير استراتيجيات تركيبية جديدة، مما يؤدي إلى خلق أزا غير متجانسة متعددة الوظائف والمستبدلات<sup>72, 73</sup>. فضلاً عن وجودها في العمود الفقري للعديد من المنتجات الطبيعية النشطة بيولوجياً<sup>74</sup>.

<sup>64</sup> D. Duchêne, Éd. Santé, Paris. **1991**.

<sup>65</sup> J. Szejtli, *Carbohydr. Polym.*, **1990**, 12, 375.

<sup>66</sup> B. Olafsson, R. Wijtmans, P. Somfai, *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 5979.

<sup>67</sup> B.A. Bhanu Prasad, G. Sekar, V.K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4677.

<sup>68</sup> G. Sekar, V.K. Singh, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2537.

<sup>69</sup> A. Sheoran, J. Kaur, P. Kaur, J. Agarwal, & S. Singhal., **2021**.

<sup>70</sup> H. Pelissier, *Tetrahedron.*, **2010**, 8, 1509.

<sup>71</sup> (a) M. K. Ghorai, D. P. Tiwari, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 6173. (b) M.K. Ghorai, A.K. Sahoo, S. Kumar, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5972. (c) L.Wang, Q. Liu, D. Wang, X. Li, W. Han, W. Xiao, Y. Zhou, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1119.

<sup>72</sup> M.A. Tabarki, R. Besbes, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 1837.

<sup>73</sup> B. Moon Kim, S. Mog So, and Hye Jin Choi, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 6.

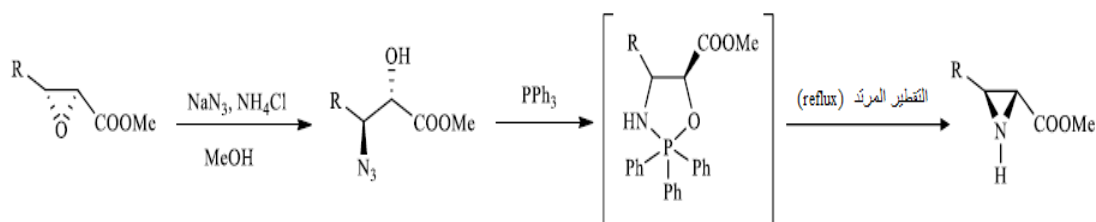
<sup>74</sup> (a) K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Ono, K. Yokoi, S. Ishizeki, T. Nakashima, *J. Antibiot.*, **1986**, 39, 1527. (b) S. Shizeki, M. Ohtsuka, K. Irinoda, K. Kukita, K. Nagaoaka, T. Nakashima, *J. Antibiot.*, **1987**, 40, 60.

## II-3-1-1- طرق تصنيع الأزيريدين

أنتجت الأبحاث حول مركب الأزيريدين العديد من أساليب تصنيع الأزيريدين ومشتقاته. نقدم فيما يلي بعض أحدث مناهج تصنيعه الموصوفة في كثير من المنشورات العلمية.

## II-3-1-1-1- التصنيع عن طريق الإيبوكسيد Epoxide

من بين المنشورات الأولى التي أبلغت عن تصنيع الأزيريدينات من نظيراتها الإيبوكسيدات، هو منشور Zwanenburg<sup>75</sup>. يبدأ التفاعل بفتح (Glycidic ester) بواسطة أزيد الصوديوم (Sodium azide) وفقاً لتفاعل استبدال نوكلوفيلي من الدرجة الثانية SN2 لتعطي الكحوليات الأزيدية (Azidoalcohols) في شكل خليط من اثنين من الأيزومرات (Isomers). يتم معالجة كحول الأزيدو المعزول على هذا النحو لاحقاً باستخدام ثلاثي فينيل فوسفين (Triphenylphosphine) لإعطاء الأزيريدينات المرغوبة عبر وسيط أوكسازوفوسفين (oxazophosphine). بهذه الطريقة، تم عزل النواتج مع انتقائية جيدة (Selectivity) (الشكل 9).



الشكل (9) : تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق الإيبوكسيد.

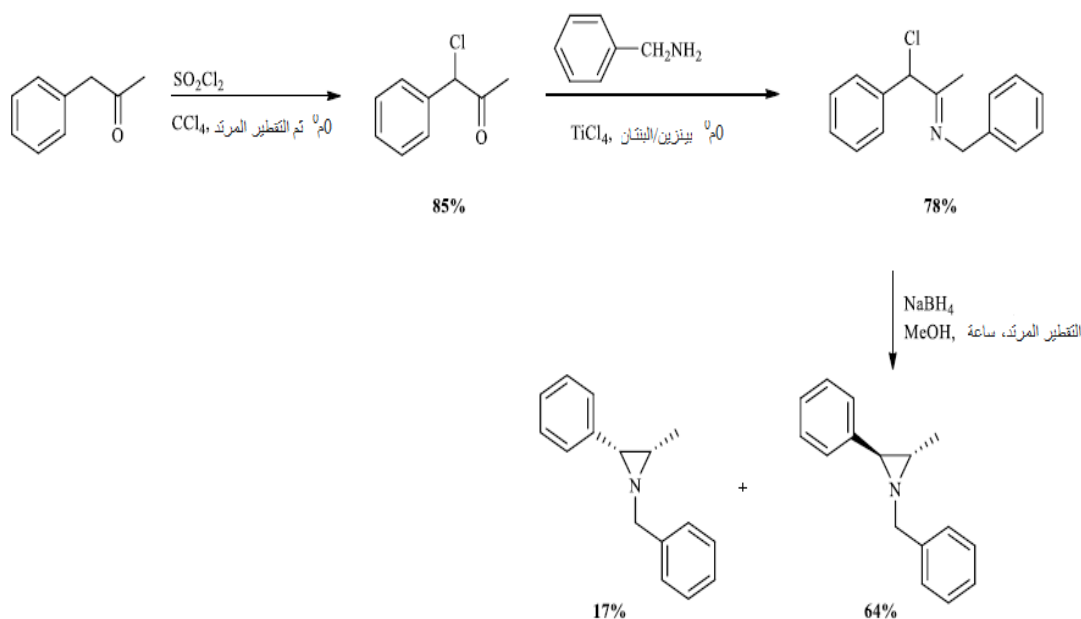
## II-3-1-2- التصنيع عن طريق المشتقات الكربونيلية Carbonyls derivative

طريقة تم نشرها من قبل De kimpe وزملاؤه<sup>76</sup> عام 2000، وهي عبارة عن سلسلة من التفاعلات: الكلورة-التكثيف-الاختزال (Chlorination-Condensation-Reduction). سمح هذا النهج بالوصول إلى خليط من أزيريدينات دياستيريومير (Diastereomers) مختلفة مستبدلة مع مردودية جيدة (الشكل 10). كما تمكن في وقت لاحق،<sup>77</sup>Lindsley من وصف بروتوكول بسيط لتخليق N-alkylaziridines عن طريق المشتقات الكربونيلية (الشكل 11).

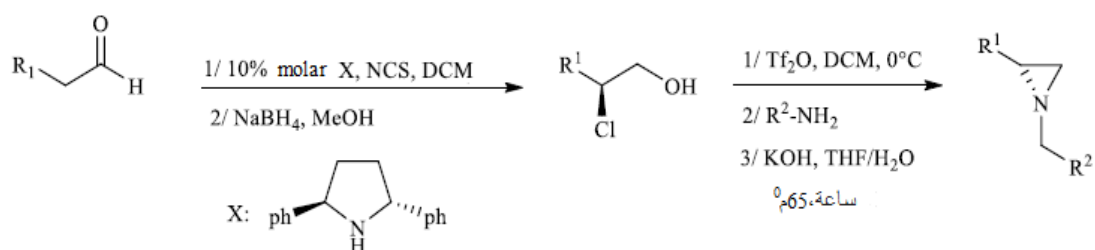
<sup>75</sup> B. Zwanenburg, *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 423.

<sup>76</sup> N.T. Nguyen Van, N. De Kimpe, *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 7299.

<sup>77</sup> T.J. Senter, MO'Reilly, K.M. Chong, G.A. Sulikowski, C.W. Lindsley, *Tetrahedron lett.*, **2015**, 56, 1276.



الشكل (10): تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق المشتقات الكربونيلية.

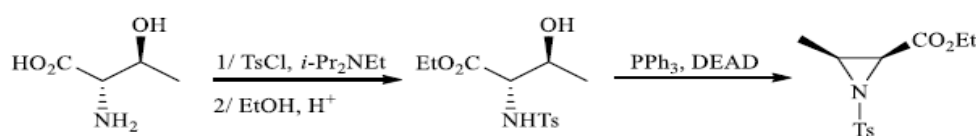


الشكل (11): تفاعل تصنيع الأزيريدين عن طريق المشتقات الكربونيلية.

### 3-1-3-II - التصنيع عن طريق الأحماض الأمينية ومشتقاتها Amino acids

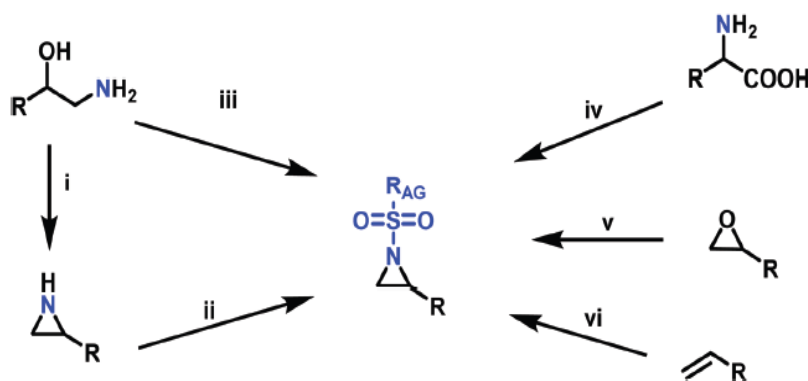
تشكل الأحماض الأمينية الطبيعية أو الإصطناعية مصدر مهم لتصنيع الأزيريدين، في عام 1998 طور Zwanenburg وزملاؤه<sup>78</sup> طريقة بسيطة لتصنيع الأزيريدين. يتكون البروتوكول الموصوف من تحويل (1S,2R)-ثريونين ((1S,2R)- Threonine) إلى أزيريدين-2-كربوكسيلات (2-Aziridine-carboxylate). يتضمن التفاعل تنشيط ذرة النيتروجين بواسطة 4-Toluenesulfonyl chloride في وجود i-Pr<sub>2</sub>Net متبوعاً بتفاعل Ethanolysis، قبل الانتقال إلى تشكيل الحلقة وفقاً لميتسوبو Mitsunobu cyclization (الشكل 12).

<sup>78</sup> W.A.J. Starmans, L. Thijis, B. Zwanenburg, *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 629.



الشكل (12): تفاعل تصنيع الأزيريدن عن طريق Threonine - (1S,2R).

تعتبر مشتقات N-sulfonylaziridines الاصطناعي من بين المركبات الازيريدينية ذات الأهمية العالية بسبب تفاعلها ونشاطها البيولوجي، هذه الأهمية دفعت بالعديد من الكيميائيين إلى تطوير صناعتها والتسابق للوصول إلى طرائق تصنيع سريعة وذات مردودية جيدة. الشكل رقم 13 يلخص أهم طرائق هذا التصنيع.



الشكل (13) : طرائق تصنيع مشتقات N-sulfonylaziridines.<sup>79</sup>

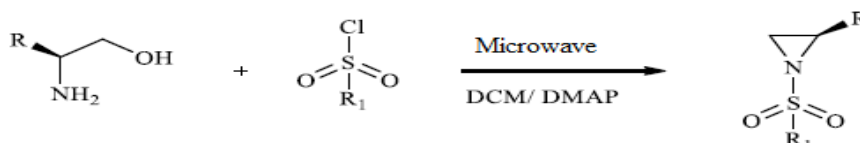
i: Wenker synthesis of aziridine: (1) vicinal amino alcohol derivate, sulfuric acid or sulfuric acid chloride (2) NaOH (aq.); ii: sulfonyl chloride, TEA, DCM; iii: sulfonic chloride, DCM, DMAP or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Microwave, 400 W); iv: (1) amino acid, NaOH (aq.), 0 °C, TsCl. (2) THF dry, BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, reflux. (3) DCM, TsCl, DMAP, Py; v: RSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, BnEt<sub>3</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, dioxane, 90 °C, MsCl, DCM, 0 °C to reflux; vi: (1) chloramine salts, ACN, PTAB, 12 h; (2) IPrCu(DBM), PhIvO, RSO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, chlorobenzene, r.t., 25 h; (3) Rh<sub>2</sub>(cap)<sub>4</sub>, TsNH<sub>2</sub>, NBS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

في الآونة الأخيرة<sup>80</sup>، أصبح من الممكن تحضير N-sulfonylaziridines الكيرالي في خطوة واحدة فقط

<sup>79</sup> T. Gleede, L. Reisman, E. Rieger, P. C. Mbarushimana, P. A. Rupar and F. R. Wurm, *Polym. Chem.*, **2019**, 10, 3257 .

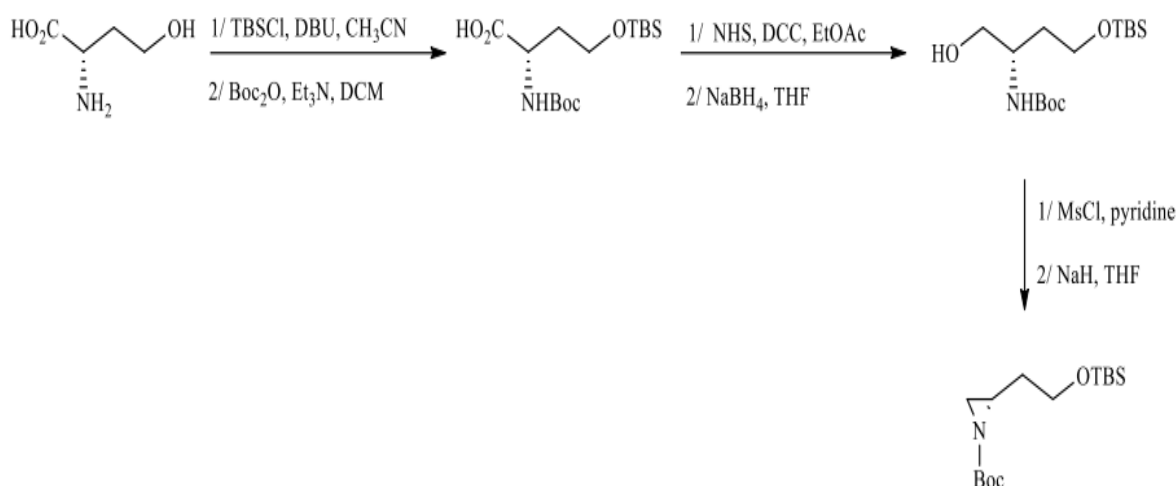
<sup>80</sup> H. Xu, H. Tian, L. Zheng, Q. Liu, L. Wang, S. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 33, 6267.

وذلك انطلاقاً من الكحولات الأمينية الكيرالية في وجود كلوريد السلفونيك عن طريق التعرض للإشعاع الموجة الميكروية (Microwave irradiation). تم تعميم هذا التفاعل على الكحولات الأمينية التي تحمل مجموعة مانحة للإلكترون أو مجموعة جاذبة. هذه الطريقة أتاحت الحصول على الأزيديدين في فترة زمنية قصيرة للغاية وبمردودية جيدة. تعتبر هذه التقنية واحدة من أكثر الطرائق التركيبية كفاءة (الشكل 14).



الشكل (14): تفاعل تصنيع مشتق N-sulfonylaziridines الكيرالي عن طريق إشعاع الموجة الميكروية.

طور Feng وزملاؤه<sup>81</sup> طريقة لتصنيع الأزيديدينات الكيرالية مع مردودية جيدة انطلاقاً من L-هوموسيرين (L-Homoserine) باتباع مسار تفاعل بسيط. يبدأ التوليف بحماية وظيفة الكحول ل- Homoserine متبوعة بحماية وظيفة الأمين في شكل NHBoc في ثنائي كلورو ميثان في وجود ثلاثي إيثيل أمين و Di-tert-butyl dicarbonate (Boc<sub>2</sub>O). تم تكثيف الحمض الأميني N-Boc الناتج باستخدام N-Hydroxysuccinimide (NHS) لتكوين الكحول. أخيراً فإن الأزيديدين يتشكل فوراً في وجود Methanesulfonyl chloride (Mesyl chloride) (الشكل 15).



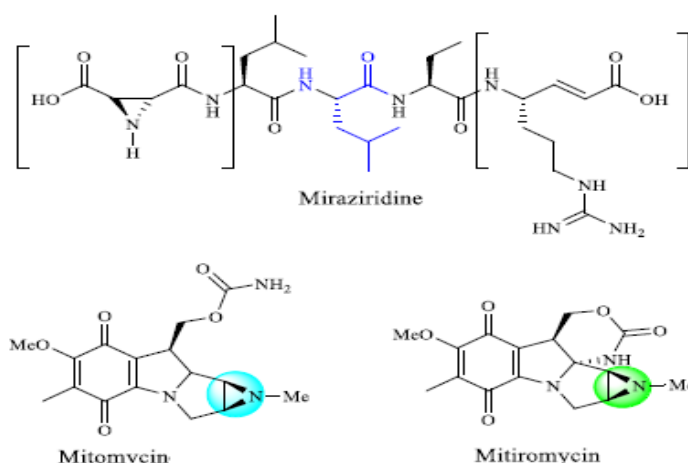
الشكل (15): تفاعل تصنيع الأزيديدين عن طريق L-هوموسيرين.

<sup>81</sup> X. Pan, X. Li, Q. Lu, W. Yu, W. Li, Q. Zhang, F. Deng, Feng. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6807.

## II-3-2- تطبيقات الأزيرودين

## II-3-2-1- الخصائص البيولوجية لأزيرودين

- يوجد الأزيرودين في كثير من المنتجات الطبيعية والاصطناعية مع نشاط بيولوجي متعدد، مفيد ومعروف (مضاد للسرطان، كلوكيميا الدم، مضاد حيوي... الخ). نذكر على سبيل المثال:
- Mitosans<sup>82</sup> جزيئات معزولة لها نشاط مضاد للأورام. نذكر كمثال ميتومييسين (Mitomycin) والمصنف من بين الأدوية الأكثر مضادة للأورام السرطانية، كسرطان الامعاء الغليظة، حيث يستخدم في العلاج الكيميائي بفضل آلية أكلة الحمض النووي (مثبط الحمض النووي) (الشكل 16).
  - تعرف الأزيرودينات التي تحمل وظيفة كربوكسيلية واحدة أو أكثر بنشاط بيولوجي قوي. على سبيل المثال، يحتوي Diacid، المعزول من المتسلسلة (بكتيريا) (Streptomyces)، على نشاط مضاد للبكتيريا Aeromonas Salmonicida<sup>83</sup> يعمل Miraziridine كمثبط لسيسيتين بروتياز (Cysteine proteases)، بينما يعمل Peristol و Mitiromycin كمضاد للسرطان<sup>84</sup> (الشكل 16).



الشكل (16): أمثلة عن بعض المركبات الأزيرويدينية النشطة بيولوجياً.

## II-3-2-2- الأزيرودين كمركبات طليعية لتصنيع العضوي

نظراً لقدرة الأزيرودين على التفاعل والخضوع للعديد من التحولات، مثل تفاعلات غلق الحلقة و تفاعلات فتح الحلقة و تمدد الحلقة<sup>67, 68, 69</sup>، يتم استخدام الأزيرودين كمركبات طليعية للعديد من المركبات

<sup>82</sup> (a) D.V. Lefemine, M. Dann, F. Barbatschi, W.K. Hausmann, V. Zbinovsky, P. Monnikendam, J. Adam, N. Bohnos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3184. (b) M. Kasai, M. Kono, *Synlett.*, **1992**, 778.

<sup>83</sup> M.E. Tanner, S. Miao, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4073.

<sup>84</sup> S. Singh, M.G. D'Hooghe, N.De Kimpe, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2080.

النشطة بيولوجياً. على سبيل المثال نجح Feng<sup>81</sup> في تخليق أزيريدين كيرالي انطلاقاً من L-هوموسيرين. يعتبر الأخير وسيطاً رئيسياً لتخليق Sitagliptin phosphate جزيء حيوي يُظهر نشاطاً مثبطاً ضد دي ببتيل ببتيداز-4 (Dipeptidyl peptidase-4). يستخدم الأزيريدين أيضاً في تحضير الحلقات غير المتجانسة مثل بيتا لاكتام<sup>85</sup> والبيروليدين<sup>86</sup>.

### II-3-3- سمية الأزيريدين

تعتمد سمية كل أزيريدين محدد على هيكله ونشاطه الذي يشارك في الخصائص العامة لمجموعة الأزيريدين. لذلك يحظر الاستنشاق والاتصال المباشر مع الأزيريدين. تشير بعض التقارير إلى أنه حتى القفازات المستخدمة عادة في الكيمياء لا تمنع تسلسل الأزيريدين إلى الجلد، لذلك من المهم أن يقوم المستخدمون بفحص أوقات نزع القفازات وتوخي الحذر الشديد لتجنب التلوث عند نزع القفازات. قامت الوكالة الدولية لأبحاث السرطان بمراجعة مركبات الأزيريدين وتصنيفها على أنها مادة مسرطنة محتملة للإنسان، أخذ الفريق العامل التابع للوكالة الدولية لبحوث السرطان في الاعتبار أن الأزيريدينات هي عوامل أكلة مباشرة تتسبب في حدوث طفرات في مجموعة متنوعة من أنظمة الاختبار وتشكل مقاربات الحمض النووي. يسبب الأزيريدين تأثيرات مهيجة للأغشية المخاطية مثل العين والأنف والجهاز التنفسي وحتى الجلد. الأزيريدين يخرق الجلد بسرعة عند ملامسته. يمكن أن تسبب الأزيريدينات أمراض الجلد التحسسية أو تؤدي إلى الربو المهني.

### II-4- معقدات التضمين

#### II-4-1- عموميات حول معقدات التضمين

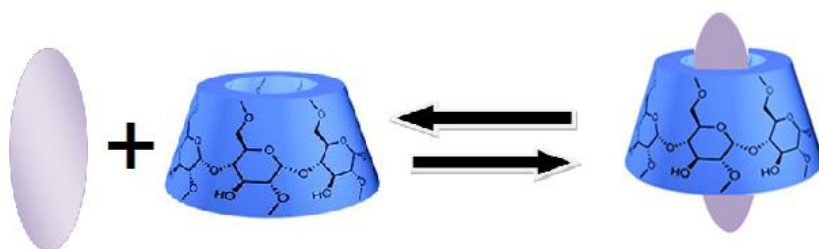
مركب التضمين هو ارتباط جزيئي بين جزيء واحد أو أكثر، أحدهما هو المضيف (المستقبل) والآخر المضيف (الركيزة) تحت تأثير التفاعلات غير التساهمية مثل القوى الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية والتأثيرات الكارهة للماء وقوى فان دير فالس... الخ والتي تسمح بتفكك سهل ومرن للمركب المتكون. تشكل جزيئات الدكستريانات الحلقية "القفص" معقدات تضمين مع عدد كبير من الجزيئات المتنوعة (محايدة، مشحونة، قطبية أو غير قطبية) كانت المركبات صلبة أو سائلة أو غازية، وذلك كما

<sup>85</sup> D. Tanner, P. Somfai, *Bio org. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 2415.

<sup>86</sup> M.A. Lowe, M. Ostovar, S. Ferrini, C.C. Chen, P.G. Lawrence, F. Fontana, A.A. Calabrese, V.K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2011**, 23, 6494.



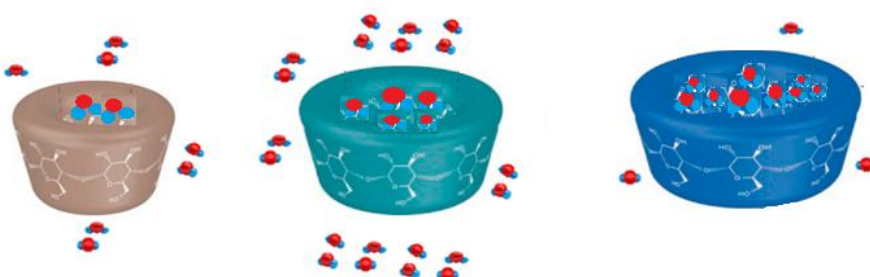
ذكرنا سابقا لهيكلها وتجويفها، الغير قابل للتشوه ومضاد للماء (الشكل 17) مما يسمح لها بحبس أو تغليف الجزيئات الأخرى.



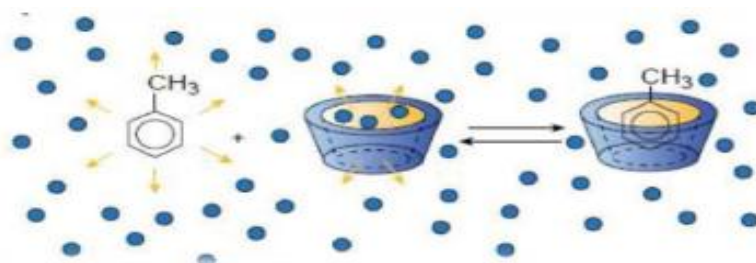
الشكل (17): تمثيل لتكوين معقد تضمين بين الدكسترين الحلقي وجزيء ضيف.

يعتمد مبدأ تضمين الضيف في تجويف الدكسترين الحلقي على اكتساب الطاقة الذي يحققه نظام الضيف - المضيف أثناء عملية التعقيد. في الواقع، في المحلول المائي، تشغل جزيئات الماء التجويف غير القطبي لدكسترين الحلقي الذي يولد تفاعلات طاقة غير مواتية من النوع القطبي/غير القطبي<sup>87</sup>. لذلك يمكن بسهولة استبدال جزيئات الماء هذه بـ "جزيء ضيف" مناسب، أقل قطبية من الماء<sup>88</sup>. (الشكلين 18-

19)



الشكل (18): الكثافات الاحتمالية لوجود جزيئات الماء في المنطقة المجاورة لدكسترين الحلقي.



الشكل (19)<sup>89</sup>: مثال على تكوين معقد تضمين.

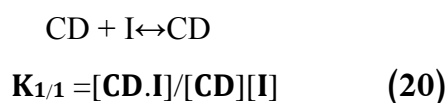
<sup>87</sup> S. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M.A. Martyn, *Ars.Pharm.*, **1995**, 36, 187.

<sup>88</sup> 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.

<sup>89</sup> E. BilensoyI, *John Wiley & Sons.*, **2011**, p25.

يخضع ارتباط وتفكك معقد التضمين المتكون بين الدكستريين الحلقي والضيف للتوازن الديناميكي

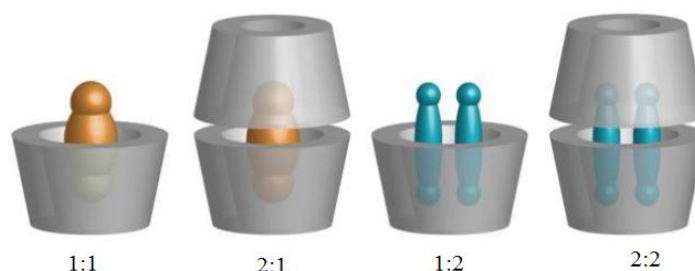
الحراري التالي:



حيث

- CD : يمثل جزيء المضيف الدكستريين الحلقي.
  - I : جزيء الضيف.
  - $K_{1/1}$  : هو ثابت الاستقرار للمركب التضمين بين الدكستريين الحلقي وجزيء الضيف<sup>90</sup>.
- إن التفاعلات التي تعمل على استقرار المجمع هي في الأساس قوى كارهة للماء. لا يحدث أي تفاعل تساهمي أثناء التعقيد<sup>91,92</sup>. وهكذا، تتعايش العديد من القوى بين الجزيئات في وقت واحد من أجل تعزيز استقرار المجمع والحفاظ عليه. تعتمد الأهمية النسبية لكل من القوى على طبيعة جزيء الضيف والمذيب. إن أهم هذه القوى بين الجزيئات التي تضمن استقرار نظام الضيف - المضيف إضافة إلى القوى كارهة للماء هي تفاعلات فان دير فالس<sup>93</sup>.

إن تضمين الدكستريين 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<sup>94</sup>. فالقياس المتكافئ (Stoichiometry) واستقرار وهيكلي المعقد تعتمد على نوع الدكستريين الحلقي. لذلك، فإن العامل المهم هو حجم وتجويف الدكستريين الحلقي. يلخص الشكل رقم 20 بعض أمثلة لمجمعات ضيف و CD، بترتيبات هيكلية مختلفة.



الشكل (20): تمثيل تخطيطي لبعض أنواع القياس المتكافئ.

<sup>90</sup> H. Connors, *J.Pharm.Sci.*, **1995**, 84, 843.

<sup>91</sup> E. Schneiderman, A.M. Stalcup, *J.Chromatogr B.*, **2000**, 745, 83.

<sup>92</sup> K. Surendra, N.S. Krishnaveni, R. Sridhar, K. Rama Rao, *J. Org.Chem.*, **2006**, 71, 5819.

<sup>93</sup> L. Liu, Q-X. Guo, *J.Chem.Inf.Comput.Sci.*, **1999**, 39, 133.

<sup>94</sup> W. An, H. Zhang, L. Sun, A. Hao, J. Hao, F. Xin, *Carbohydrate Research.*, **2010**, 345, 914.

أكثر مجمعات التضمين شيوعاً هي من النوع 1:1. أي أن جزيء الدكسترين الحلقي واحد يتوافق مع جزيء ضيف مشمول كلياً أو جزئياً<sup>95</sup>. إذا كان الجزيء أكبر من أن يتسلل بالكامل داخل التجويف، فإن نهايته الأخرى، التي تُترك خالية، يمكن بدورها تغليفها بجزيء آخر من الدكسترين الحلقي. في هذه الحالة، ننتهي بتكوين مركب من النوع 2:1<sup>96</sup>. كما يجب أن يكون التجويف كبيراً بما يكفي لاحتواء جزيء الضيف أو على الأقل جزء منه ولكن ليس كبيراً جداً بحيث لا يمر هذا الجزيء فقط عبر التجويف دون إنشاء تفاعلات. كما قلنا سابقاً أن الدكستريانات الحلقية الثلاثة بها تجاويف بأحجام مختلفة. وينتج عن هذا الاختلاف أن  $\alpha$ -CD يضمن المزيد من الجزيئات ذات الكتل الجزيئية المنخفضة أو التي تحتوي على سلسلة أليفاتية، و  $\beta$ -CD يشكل مجمعات تضمين مع الجزيئات العطرية أو الجزيئات الحلقية غير متجانسة بينما  $\gamma$ -CD يشكل مجمعات تضمين مع جزيئات أكبر تحتوي على عدة حلقات، مثل البيرين<sup>97</sup>.

يمكن أن يحدث التغليف الجزيئي في كل من الحالة السائلة والصلبة حيث يعطي تكوين معقد التضمين الدكسترين الحلقي وجزيء ضيف معقدات تضمين بخصائص فيزيائية وكيميائية جديدة ومختلفة عن تلك التي كانت قبل التعقيد<sup>98</sup>: كالتغير في الذوبانية التغير في التفاعل الكيميائي تعديل الخصائص الطيفية للمضيف والضيف (الانزياح 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 لاكتشاف وتحليل التضمين على قياس هذه الخصائص. من المهم التأكيد على أن التحليل الكامل والفعال لمركب التضمين المحتمل يجب أن يقدم إجابات تتعلق بواقع التضمين، والقياس 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.

<sup>95</sup> M. Kodaka, *J.Phys.Chem.A.*, **1998**, 102, 8101.

<sup>96</sup> M. Kikuchi, Y. Uemura, F. Hirayama, M. Otagiri, K. Uekama, *J. Incl.Phenom.*, **1984**, 2, 623.

<sup>97</sup> Del Valle, E.M. Martin, *Proc. Biochem.*, **2004**, 39, 1033.

<sup>98</sup> Elise DEUNF : Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines. Université Pierre et Marie Curie. **2010**, P 21.

- تقنيات تحليل الحالة الصلبة.

- تقنيات Spectrophotometry<sup>99, 100</sup>.

- الرنين المغناطيسي النووي.

يتم التضمين من خلال عدة أنواع من الروابط الغير تساهمية، بما في ذلك القوى الكهروستاتيكية وتفاعلات فان دير فالس والتفاعلات الهيدروجينية والتفاعلات الكارهة للماء... الخ والتي نقترح وصفها في العنصر التالي.

#### II-4-2- الفوى المشاركة فى مجمعات تضمين الدكسترين الحلقى

إن فهم التفاعلات غير التساهمية له أهمية كبيرة فى كيمياء الجزيئات الضخمة (Supramolecular Chemistry) والكيمياء الحيوية. على عكس الأنظمة الطبيعية، يمكن وصف أنظمة المضيف-الضيف الاصطناعية وتحليلها تجريبيا ونظريا بطريقة دقيقة. الدكستريانات الحلقية هي من بين الجزيئات المضيفة الأكثر استخدامًا فى كيمياء الجزيئات الضخمة، وذلك لأن لديها تجويفًا كارهًا للماء بأبعاد مناسبة، اذ يمكن لدكسترين الحلقى أن يشكل مجمعات مع عدد معتبر من جزيئات الضيف، وكما ذكرنا سابقا فإنه يتم استخدام هذه الخاصية على نطاق واسع فى العلوم الصيدلانية وتكنولوجيا الفصل..... الخ. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر مجمعات التضمين نموذجًا مثاليًا لتقليد تفاعلات الركيزة الإنزيمية (Enzyme substrate). ظاهرة التعقيد هي نتيجة العديد من التفاعلات المتبادلة بين جزيء المضيف وجزيء الضيف والمذيب، فى حالة التضمين فى محلول، وتؤدي هذه التفاعلات إلى الحالة الديناميكية الحرارية الأكثر استقرارًا. وعلى الرغم من العدد الكبير من الدراسات فإن القوى الدافعة (Guiding forces) الناتجة أثناء التعقيد لم يتم تحديدها جيدًا حتى الآن وغالبًا ما تكون النتائج المنشورة مثيرة للجدل. القوى الدافعة الأكثر مناقشة هي التالية:

#### II-4-2-1- التفاعلات الكهروستاتيكية

الطاقة الكهروستاتيكية هي التفاعل المشترك المتبادل بين توزيعات شحنة اثنين من الجزيئات. يشمل التفاعل جميع القوى الكهروستاتيكية المنتجة بواسطة الشحنات الدائمة، وثنائيات الأقطاب والأقطاب المتعددة الكبيرة الموجودة فى النظام. يمكن تقسيم التفاعلات الكهروستاتيكية إلى ثلاثة أنواع:

<sup>99</sup> Song Song Li, William, C. Purdy, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1457.

<sup>100</sup> P. Le Thuaud, B. Martel, *Int. J. Pharm.*, **1988**, 175, 205.

التفاعل الأيوني، التفاعل الأيوني-ثنائي القطب، -تفاعل ثنائي القطب-ثنائي القطب الدكسترين الحلقي عبارة عن جزيئات متعادلة، في حين أن التفاعل الأيوني-الأيوني لا يمكن أن يحدث في ظاهرة التعقيد، إلا في حالة استبدال الدكسترين الحلقي بطريقة مناسبة<sup>101</sup>. في المقابل، غالبًا ما يكون التفاعل الأيوني-ثنائي القطب موجودًا للسبب الواضح المتعلق بقطبية CD. وهذا يعني أنه كلما زادت شحنة الأيونات يزداد التفاعل الأيوني-ثنائي القطب وكمثال الأيونات ثنائية التكافؤ مثل:  $NO_3^{-2}$  و  $SO_4^{-2}$  أكثر ارتباطًا بالدكسترين الحلقي من الأيونات  $NO_3^{-3}$  و  $ClO_4^{-4}$ . ومع ذلك، يتم ملاحظة المجمعات مع  $NO_3^{-3}$  و  $ClO_4^{-4}$  تجريبيًا، على عكس المجمعات مع  $NO_3^{-2}$  و  $SO_4^{-2}$ ، والتي لم يتم اكتشافها<sup>102</sup>. في الواقع، ليس بالضرورة أن يكون هناك تفاعل أيوني-ثنائي القطب قوي في محلول مائي مناسب أثناء عملية التعقيد لأنه في ظل هذه الظروف، يكون التفاعل بين الركائز والماء قويًا أيضًا. ومع ذلك، فقد لوحظت المجمعات الناتجة عن تعقيد الدكسترين الحلقي مع الأيونات الجزيئية لبعض الأنواع في الطور الغازي، باستخدام مطياف الكتلة.

## II-4-2-2- تأثير عزم ثنائي القطب لدكستريينات الحلقيّة

قدم الحساب الشبه التجريبي CNDO/2 الذي أجراه Chujo<sup>103, 104</sup> قيمًا عالية لعزم ثنائي القطب لدكسترين الحلقي تتراوح من 10 D إلى 20 D. ومع تزايد الأبحاث وجد أن عزم ثنائي القطب لدكسترين الحلقي حساس للغاية للبيئة الكيميائية، وحتى القيم الصغيرة تم الحصول عليها. عادة، حساب عزم ثنائي القطب، مع طريقة Ab-initio، لدكسترين الحلقي يعطي قيمًا منخفضة تتراوح من 2 إلى 4 D<sup>105</sup>. مع ملاحظة أن العزم ثنائي القطب لدكسترين الحلقي يمر من الجانب الأعرض (الوجه الثانوي) إلى الجانب الأضيق (الوجه الأولي) للمخروط. هذا يعني أن عزم ثنائي القطب يلعب دورًا كبيرًا في ظاهرة التضمين.

تم توضيح مساهمة هذه الخاصية في أعمال مختلفة، نذكر على سبيل المثال، الدراسة التي

أجراها Hamai، والتي منها زيادة حموضة بعض المشتقات الفينولية مثل:

<sup>101</sup> (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.

<sup>102</sup> M. SuzuKi, K. Ito, C. Fushimi, T. KoNDo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 942.

<sup>103</sup> M. Kitagawa, H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inoue, R. Chûjô, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 163, c1.

<sup>104</sup> M. Sakurai, M. Kitagawa, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chûjô, *Chem. Lett.*, **1988**, 17, 895.

<sup>105</sup> X. S. Li, L. Liu, T. W. Mu, Q. X. Guo, *Monatsh. Chem.*, **2000**, 131, 849.

4- cyanophenol و 4- nitrophenol و 4-bromophenol، بعد التعقيد مع  $\alpha$ -CD<sup>106</sup>. في عمل آخر تم تطويره بواسطة Chujo، أظهر تعقيد CD مع العديد من البنزين غير المستبدل مثل حمض البنزويك وحمض Para Monohydroxybenzoic acid، والمعالجة بطريقة 2 / CNDO، أن عزم ثنائي القطب في المجمعات والمضيف وجزيئات المضيف مضادة للتوازي يزيد اتساع عزم ثنائي القطب لجزيء المضيف مثل جزيء المضيف (CD) ولكن في الاتجاه المعاكس<sup>106</sup>. فكان الملخص لهذه الأبحاث، أن تفاعل "ثنائي القطب - ثنائي القطب" يلعب دوراً ضرورياً في تثبيت المجمع، وفي تحديد الاتجاه.

## II-4-2-3- تفاعل فان دير فالس

قوى فان دير فالس (VDW)، التي سميت على اسم الهولندي يوهانس ديدريك 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 وفقاً لقانون الغاز المثالي. كان من الضروري انتظار اكتشاف معادلة شرودينغر لنمذجة هذه القوى بشكل أكثر دقة. قوى فان دير فالس هي في الأساس مزيج من ثلاثة أنواع مختلفة من القوى الناتجة عن تأثيرات مختلفة:

### • قوة Keesom

قوة كيسوم عندما لا تتطابق المراكز الثنائية للشحنة الموجبة والسالبة في الجزيء المحايد، يُقال إن الجزيء قطبي وله عزم كهربائي ثنائي القطب موجه من الشحنة السالبة نحو الشحنة الموجبة. يمكن لجزيئين قطبيين مع عزم ثنائي قطب مختلف عن الصفر إيجاد مواضع مواتية لزيادة التجاذب بينهما.

### • قوة Debye

يتسبب الجزيء القطبي ذو العزم الدائم في حدوث تشوه في السحابة الإلكترونية للجزيئات غير القطبية المجاورة تحت تأثير المجال الكهربائي الخاص به. يتميز هذا التشوه للسحابة الإلكترونية باستقطاب الجزيء الذي يزيد مع عدد إلكترونات الجزيء. وبالتالي يكتسب هذا الجزيء غير القطبي عزمًا مستحثًا ثنائي القطب. يتفاعل هذا ثنائي القطب مع ثنائي القطب الدائم للجزيء الأول ويجذب الجزيئين بعضهما البعض.

<sup>106</sup> (a) M. Kitagawa, H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inoue, R. Chûjô, *Bull.Chem.Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 4225.

(b) M. Sakurai, M. Kitagawa, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chûjô, *Carbohydr.*, **1990**, 198, 181.

## • قوة London

في حالة الجزيئات غير القطبية، يمكن لحركة إلكترونات الجزيء أن تخلق عزمًا فوريًا ثنائي القطب يمكن أن يستقطب الجزيئات المجاورة وينتج عزمًا ثنائي القطب. يتغير هذان القطبان الأنيان بسرعة كبيرة بمرور الوقت ويمكنهما التفاعل مع بعضهما البعض. قوى لندن ضعيفة للغاية، لكن العدد الكبير من (Interatomic) في الأنظمة فوق الجزيئية قوى لندن تلعب دورًا مهمًا في تحديد توافقها. في الواقع، كشفت العديد من الدراسات عن وجود هذه التفاعلات فان دير فالس في تجاوبف الكستريينات الحلقية. الأكثر إثارة للاهتمام، في بعض الأحيان تفاعلات فان دير فالس تم الحكم على أنها أقوى من التفاعلات الكارهة للماء في الحالة التي يكون فيها جزء كبير من جزيء الضيف داخل التجويف. بالإضافة إلى حقيقة أنه يمكن أن تشكل الكستريينات الحلقية مجمعات مستقرة بها جزيئات الضيف في المذيبات العضوية النقية مثل DMF و DMSO وحتى هيبتان، وهذا يوضح أن تفاعلات فان دير فالس مهمة بشكل أساسي في عملية التعقيد<sup>107</sup>.

يمكن أيضًا الإشارة إلى أن تفاعلات فان دير فالس موجودة أيضًا بين جزيئات المذيب والضيف والمضيف، هذا النوع من التبادل هو السبب في أن تفاعل "ثنائي القطب - الأيوني" ليس مهمًا أثناء التعقيد. ومع ذلك، نظرًا لأن استقطاب الماء أضعف من استقطاب المركبات العضوية في تجويف الكسترين الحلقي، فمن المؤكد أن تفاعلات فان دير فالس يمكن أن تكون أقوى بين الكسترين الحلقي والضيف من تلك الموجودة بين الماء والضيف والمضيف. وبالتالي، فإن تفاعلات فان دير فالس ستقدم مساهمة إيجابية في استقرار المجمعات. تم إثبات نفس التأثير من خلال تعقيد الكسترين الحلقي مع أيونات غير عضوية مثل  $\text{ClO}_4^-$  و  $\text{NO}_3^-$ . على ما يبدو، لا يمكن للتفاعل الكاره للماء أن يعطي أي مساهمة في هذه الأنظمة. نظرًا لأن تفاعل "الأيونات ثنائي القطب" بين الماء والأيونات يمكن أن يكون أقوى من ذلك بين الكسترين الحلقي والأيونات، فإن القوة الدافعة الوحيدة الممكنة في تكوين المركب هي تفاعل فان دير فالس<sup>108</sup>.

## II-4-2-4- الروابط الهيدروجينية

تنتج الرابطة الهيدروجينية من التفاعل الكهروستاتيكي بين ذرة الهيدروجين المرتبطة تساهميًا

<sup>107</sup> A. Gafni, Y. Cohen, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 120.

<sup>108</sup>(a) A. Buvari, L. Barcza, *J. Incl. Phenom.*, **1989**, 7, 379. (b) Y. Matsui, M. Fujie, K. Hanaoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 1451.

بذرة أكثر كهروسلبية (المانح) (O, N, S) 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 دورًا كبيرًا في استقرار هياكل البروتينات والأحماض النووية، وفي تبادل البروتونات. غالبًا ما تكون الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات و يمكن أن تكون داخل الجزيئات إذا سمحت بذلك طبيعة الذرات وهندسة الجزيء. في كيمياء الدكستريين الحلقي، تم تحديد أهمية الترابط الهيدروجيني جيدًا في معقد التضمين في الطور الصلب. أظهر عدد من الهياكل البلورية لمجمعات الدكستريين الحلقي بوضوح وجود روابط هيدروجينية بين الضيف وهيدروكسيل الدكستريين الحلقي، كما أظهرت الدراسات الحسابية أيضًا هذه الروابط الهيدروجينية في المجمع.

في كثير من الأحيان، تتضمن الرابطة الهيدروجينية الضيف - المضيف فقط الهيدروكسيل الأولي (OH-6) لدكستريين الحلقي لأنها مرنة ويمكن أن تدور حول الرابطة (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) على عكس ذرات الهيدروكسيل الثانوية والتي تعتبر صلبة بسبب هندسة الوحدات الغليكوزيدية. ومع ذلك، فقد تمت بعض التفاعلات<sup>109,110,111</sup> بين جدار تجويف الدكستريين الحلقي وجزيئات الضيف، تم تقدير الطاقة (من 0.7 إلى 1.1 كيلو كالوري / مول). على الرغم من أن القيمة أقل بكثير من قيمة رابطة الهيدروجين التقليدية، فهي أعلى بكثير من طاقات فان دير فالس<sup>112</sup>. من ناحية أخرى، لا يزال دور الرابطة الهيدروجينية في التعقيد مثيرًا للجدل. السبب الرئيسي لهذه المشكلة هو أن الماء يتنافس مع الدكستريين الحلقي لتكوين روابط هيدروجينية مع جزيئات الضيف. الحسابات الديناميكية الجزيئية التي أجريت على مركبات التضمين 4-Hydroxybenzoic acid /  $\alpha$ -CD و 4-chlorophenol /  $\alpha$ -CD في وسط مائي تشير بوضوح إلى أن الروابط الهيدروجينية نادرًا ما تتشكل بين الضيف والدكستريين الحلقي<sup>113</sup>.

وهكذا، خلصوا إلى أن الترابط الهيدروجيني يلعب دورًا ثانويًا في التعقيد. بالإضافة إلى ذلك، في دراسة مركب التضمين 4-fluorophenol /  $\alpha$ -CD الصلب، يتم تضمين مجموعة الهيدروكسيل في الضيف بالكامل داخل تجويف الدكستريين الحلقي، بينما في المحلول المائي، يتم توطينها بالخارج، مما يشير إلى تكوين الهيدروجين روابط مع جزيئات الماء. ومع ذلك، هناك أمثلة على وجود روابط هيدروجينية في

<sup>109</sup> T. Nakagawa, S. Immel, F.W. Lichtenthaler, H.J. Linder, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 324, 141.

<sup>110</sup> T. Aree, J. Jacob, W. Saenger, H. Hoier, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 307, 191.

<sup>111</sup> T. Steiner, W. Saenger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 20, 2087.

<sup>112</sup> E.B. Starikov, W. Saenger, T. Steiner, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 307, 343.

<sup>113</sup> S.P. Van Helden, B.P. Van Eijck, L.H.M. Janssen, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **1992**, 9, 1269.



المعقد مع الدكسترين الحلقي في محلول مائي، على سبيل المثال المركب Pamoic acid/ $\gamma$ -CD، الناتج عن إنشاء رابطة هيدروجينية بين كربوكسيلات الضيف ومجموعة OH الثانوية الدكسترين الحلقي<sup>114</sup>.

#### II-4-2-5- التفاعلات الكارهة للماء

غالبًا ما تُعتبر التأثيرات الكارهة للماء بمثابة مظهر من مظاهر استبعاد الجزيئات الكبيرة أو الجزيئات من المذيبات القطبية (غالبًا الماء). تلعب هذه التأثيرات دورًا مهمًا جدًا في تعقيد الجزيئات العضوية بواسطة المضيف في الماء ويمكن تقسيمها إلى مكونين: القصور الحراري ومحتوى حراري.

• تأثير المحتوى الحراري (Enthalpy) الكاره للماء يتكون من تثبيت جزيئات الماء التي لم تعد تحل المضيف بعد التعقيد مع الضيف.

• تأثير القصور الحراري (Entropy) الكاره للماء يتكون من أكبر استمرارية في بنية المذيب بعد التعقيد بين جزيء المضيف وجزيء الضيف.

#### II-4-3- تطبيقات مجمعات التضمين

تستفيد المجالات الرئيسية لتطبيق معقدات التضمين المكونة من الدكسترين الحلقي بشكل أساسي من الطبيعة المتوافقة حيويًا (Biocompatibility) لدكسترين الحلقي وتعديلات السلوك الفيزيائي والكيميائي لضيف عن طريق تضمين ضيف في التجويف الجزيئي للمضيف. وبالتالي هناك عدد كبير جدًا من التطبيقات في المجال الصيدلاني (الإذابة، التثبيت، زيادة التوافر البيولوجي للمكونات النشطة) والأغذية الزراعية (مثبتات الروائح والأصباغ والروائح) هذه المركبات موجودة أيضًا بشكل كبير في الكيمياء التحليلية والتحفيز الكيميائي مع تطبيقات كمثبتات للمواد الحساسة للضوء أو الأكسجين أو محفزات كيميائية أو كروماتوجرافيا الغاز أو كروماتوجرافيا سائلة عالية الأداء<sup>115</sup>.

#### II-5- خاتمة

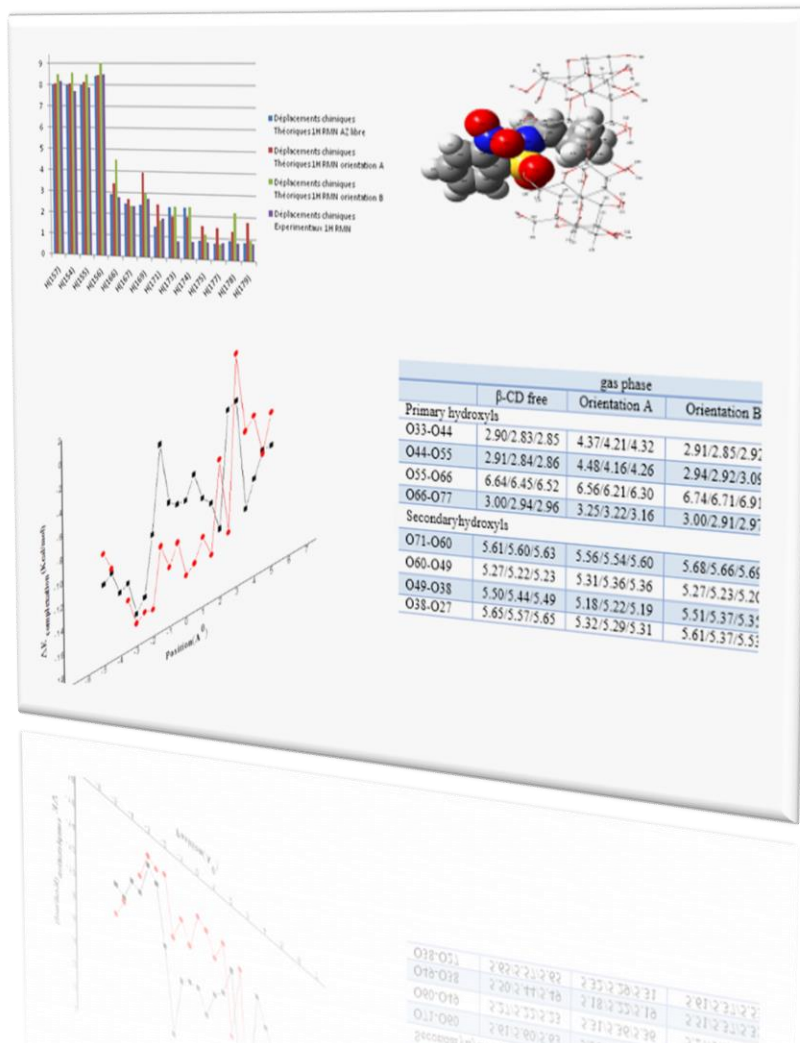
في ضوء الدراسة البيليوغرافية خلال هذا الفصل، المتعلق بمعقد التضمين المكون من المضيف والضيف: بيتا دكسترين الحلقي/ أزيريدين ودراسة هيكلها وخصائصها وتوسع مجال تطبيقاتها، بدأ لنا من المهم محاولة مساهمتنا في التحقيق في عملية تضمين أزيريدين في تجويف  $\beta$ -CD من خلال دراسة نظرية مفصلة سيتم تحليل ومناقشة جميع نتائجها في الفصل التالي.

<sup>114</sup> K. Kano, M. Tatsumi, S. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6579.

<sup>115</sup> G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *l'actualité chimique.*, **2001**, 11, 18.

# الفصل الثالث

## النتائج والمناقشة



## III-1- مقدمة

في بحثنا، تم إجراء دراسة نظرية لمعقد التضمين المضيف/المضيف للجزيء الضيف-2-(S) isopropyl- 1-(o-nitrophenyl)sulfonyl)aziridine مع الجزيء المضيف  $\beta$ -Cyclodextrin باستخدام حسابات PM3 الشبه التجريبية<sup>1</sup>، ونظرية الكثافة الوظيفية DFT بدمج الدوال الوظيفية الهجينة التبادلية-ارتباط المختلفة: B3LYP<sup>3,2</sup> و WB97X-D<sup>4</sup> و B97D3<sup>6,5</sup> مع الأساس 6-31G (d) في الطورين الغازي والمائي وفي الاتجاهين A و B.

في هذه الدراسة تأكدنا من تكوين وطريقة إدراج جزيء الضيف AZ في تجويف  $\beta$ -CD عن طريق تحديد الهياكل الهندسية الأكثر استقرار لمعقد التضمين AZ/ $\beta$ -CD من خلال حساب طاقات التعقيد والتفاعل وطاقات التشوه، كذلك حساب المعلمات الديناميكية الحرارية، المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO وتحليل الشحنات الذرية. المقارنة بين الانزياحات الكيميائية الحسابية و التطبيقية<sup>7</sup>، عن طريق دراسة الرنين المغناطيسي النووي <sup>1</sup>H NMR لمجمع التضمين باستخدام طريقة المدار الذري الثابت (GIAO). أخيرًا، بحثنا في تحليل NBO، NCI لتقييم التفاعلات بين الجزيئات.

## III-2- المواد والطرائق

أجريت الحسابات الميكانيكية الكمومية في هذا العمل الحالي بواسطة نظرية الكثافة الوظيفية DFT باستخدام الوظائف B3LYP<sup>1,2</sup> و WB97X-D<sup>3</sup> و B97D3<sup>4,5</sup> مع الأساس 6-31G (d) في الاطوار الغازية والمائية باستخدام البرنامجين Gaussian 09<sup>8</sup> و Gaussian 16<sup>9</sup> و MOPAC 2016<sup>10</sup>. تم استخراج الهياكل الأولية لـ AZ و  $\beta$ -CD من قاعدة البيانات للمركبات PubChem<sup>11</sup> و Chem (office3D Ultra (version10, Cambridge Software)<sup>12</sup>. كما انشئ مجمع AZ/ $\beta$ -CD باستخدام برنامج

<sup>1</sup> J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209.

<sup>2</sup> K. Kim, K. D. Jordan, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 10089.

<sup>3</sup> M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623.

<sup>4</sup> Head-Gordon, C., *J. Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, 10, 6615.

<sup>5</sup> S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerick, *J. Comput. Chem.*, **2011**, 32, 1456.

<sup>6</sup> A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1997**, 107, 8554.

<sup>7</sup> A. Keniche, M. Z. Slimani, J. I. Miranda, J. M. Aizpurua, *Mediterr. J. Chem.*, **2014**, 2, 620.

<sup>8</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, and al. Gaussian 09, Revision C.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, USA, **2010**.

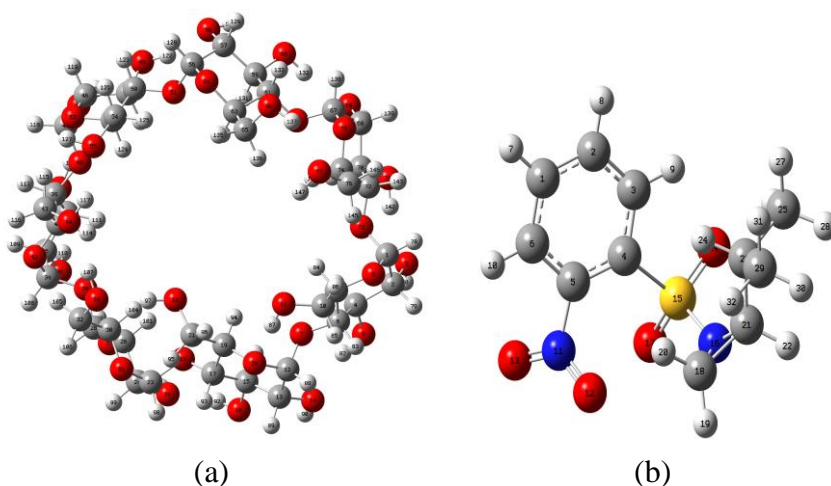
<sup>9</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, and al. Gaussian Version ES64L-G16, Revision C.01, Inc. Wallingford, CT. **2019**.

<sup>10</sup> James J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, MOPAC **2016**, CO, USA.

<sup>11</sup> E.E. Bolton, Y. Wang, P.A. Thiessen, S.H. Bryant, R.A. Wheeler, D.C. Spellmeyer, *Annual Reports in Computational Chemistry*, 4, Elsevier., **2008**, 4, 217.

<sup>12</sup> Chem-Office 3D Ultra, Version 10 Cambridge Software **2006**.

Hyperchem 7.5 للنمذجة الجزيئية<sup>13</sup>. كذلك تم تحسين كل من هياكل AZ و  $\beta$ -CD بواسطة طريقة PM3 شبه التجريبية<sup>14</sup>. اجريت الحسابات الشبه التجريبية بواسطة MOPAC 2016<sup>10</sup>، والتصور ومعالجة النتائج تم بواسطة الواجهة الرسومية Gauss view 5.0<sup>14</sup> يتم عرض هياكل المضيف والضيف المحسنة في الشكل رقم 21.



الشكل (21): الهياكل الهندسية لـ  $\beta$ -CD (a) و AZ المحسنة بطريقة PM3.

نظام الإحداثيات المستخدم لوصف عملية التعقيد ممثل في الشكل رقم 22. لإدراج جزيء الضيف AZ داخل تجويف المضيف  $\beta$ -CD، اتبعنا الطريقة الموضحة في الأدبيات<sup>15,16,17,18,19</sup>. يتم وضع مضيف  $\beta$ -CD على المستوى XY ويتم تعريف مركزه على أنه أصل إحداثيات الأنظمة. يتم توجيه مجموعات الهيدروكسيل الثانوية  $\beta$ -CD نحو الاتجاه الإيجابي للمحور Z، ثم يتم وضع مركز كتلة جزيء الضيف

<sup>13</sup> Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercub. Inc.

<sup>14</sup> Roy D. Dennington II, Todd A. Keith et John M. Millam. Gauss view 5.0, Revision C.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT 0642, USA, 2010.

<sup>15</sup> L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2004**, 50, 95.

<sup>16</sup> S.M.R. De Sousa, L. Guimarães, J.L. Ferrari, W.B. De Almeida, C.S. Nascimento Jr, *Chem. Phys.*, **2016**, 652, 123.

<sup>17</sup> M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A.E. Bouhadibaa, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, *J. Mol. Liq.*, **2014**, 199, 501.

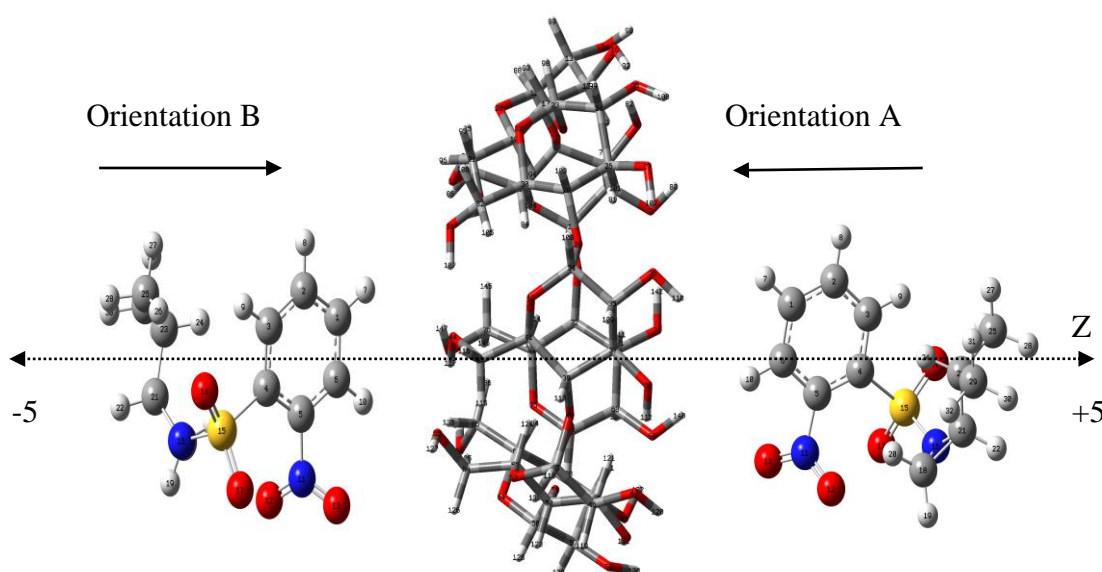
<sup>18</sup> I. Djilani, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahe.m, M. Rahim, D.E. Khatmi, A. Bouhadiba, *C. R. Chim.*, **2015**, 18, 170.

<sup>19</sup> A. Guendouzi, S.M. Mekelleche, H. Brahim, K. Litim, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2017**, 89, 143.

AZ في المركز المرجعي XYZ، بحيث يقع مركز المضيف  $\beta$ -CD في المبدأ (0,0,0). تم تثبيت جزيء  $\beta$ -CD في موضع ثابت. ثم يتم نقل المضيف AZ نحو تجويف المضيف على طول المحور Z من  $-5A^0$  إلى  $+5A^0$ .

لقد درسنا اتجاهين لإدراج جزيء المضيف في جزيء المضيف  $\beta$ -CD (الشكل 22) وهذا للسماح لنا برؤية تأثير نوعي الهيدروكسيل:

- الاتجاه A: الحلقة العطرية موجهة نحو الهيدروكسيل الثانوي  $\beta$ -CD.
- الاتجاه B: الحلقة العطرية موجهة نحو الهيدروكسيل الاولي  $\beta$ -CD.



الشكل (22): نظام الإحداثيات المستخدم لوصف عملية التعقيد.

لتحديد التفاعل بين المضيف والمضيف في الأشكال الهندسية الأمثل (Geometry optimization)

تم استخدام العديد من تعبيرات الطاقة: طاقة التعقيد<sup>20</sup> وطاقة التفاعل<sup>22,21</sup> وطاقة التشوه<sup>23</sup>.

- تُعرّف طاقة التعقيد على أنها الفرق بين طاقة النظام وطاقة المكونات الفردية في حالته الأكثر استقرار (المعادلة 21).

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CD free}} + E_{\text{AZ free}}] \quad (21)$$

<sup>20</sup> L. Nouar, S. Haiahem, B. Abdelaziz, M. Fatiha, *J. Mol. Liq.*, 2011, 160, 8.

<sup>21</sup> A. Bouhadiba, Y. Belhocine, M. Rahim, I. Djilani, L. Nouar, DE. Khatmi, *Journal of Molecular Liquids*, **2017**, 233, 358.

<sup>22</sup> S. Himri, I. Laffi, A. Guendouzi, M. Cheriet, L. Nouar, F. Madi, *Journal of Molecular Liquids*, **2019**, 280, 218.

<sup>23</sup> L. Nouar, S. Haiahem, B. Abdelaziz, M. Fatiha, *Mol. Liq.*, **2011**, 160, 1.

حيث يمثل  $E_{\text{complex}}$  طاقة المجمع، يمثل  $E_{\beta\text{-CD free}}$  طاقة  $\beta\text{-CD}$  قبل التعقيد ويمثل  $E_{\text{AZ free}}$  طاقة جزيء الضيف AZ قبل التعقيد.

- تمثل طاقة التفاعل بين الجزيء المضيف والجزيء الضيف في مجمعات التضمين بالمعادلة رقم 22.

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CD sp}} + E_{\text{AZ sp}}] \quad (22)$$

حيث يمثل  $E_{\text{complex}}$  طاقة المجمع، يمثل  $E_{\beta\text{-CD sp}}$  طاقة  $\beta\text{-CD}$  بعد التعقيد، ويمثل  $E_{\text{AZ sp}}$  طاقة جزيء الضيف بعد التعقيد.

- الطاقة الأخيرة هي طاقة التشوه لكل مكون المضيف والضيف أثناء تكوين المجمع تم تعريفها على أنها الفرق بين طاقة المكون الفردي بعد وقبل (المعادلتين 23 و 24).

$$E_{\text{deformation}}(\beta\text{-CD}) = E_{\beta\text{-CD sp}} - E_{\beta\text{-CD free}} \quad (23)$$

$$E_{\text{deformation}}(\text{AZ}) = E_{\text{AZ sp}} - E_{\text{AZ free}} \quad (24)$$

يسمح تقييم مصطلح التشوه بمعرفة إذا ما احتفظ الجزيء الضيف بشكله أو لا، وإذا كان الجزيء المضيف يتكيف لاستقبال هذا الأخير.

### III-3-النتائج والمناقشة

#### III-3-1-الطاقة

ينتج عن الرسم البياني لتغيرات الطاقة لإدراج الضيف AZ في تجويف المضيف  $\beta\text{-CD}$  منحنيين، كما هو موضح في الشكل رقم 23. من هذه المنحنيات، لاحظنا أن الحد الأدنى من الطاقة للهياكل الأكثر استقراراً يقع على التوالي عند  $Z = -3 A^0$  و  $Z = -3 A^0$  للاتجاهين A و B. طاقات التعقيد المقابلة هي  $16.260 \text{ kcal/mol}$  و  $17.063 \text{ kcal/mol}$  للاتجاهين A و B على التوالي (الجدول رقم 8).

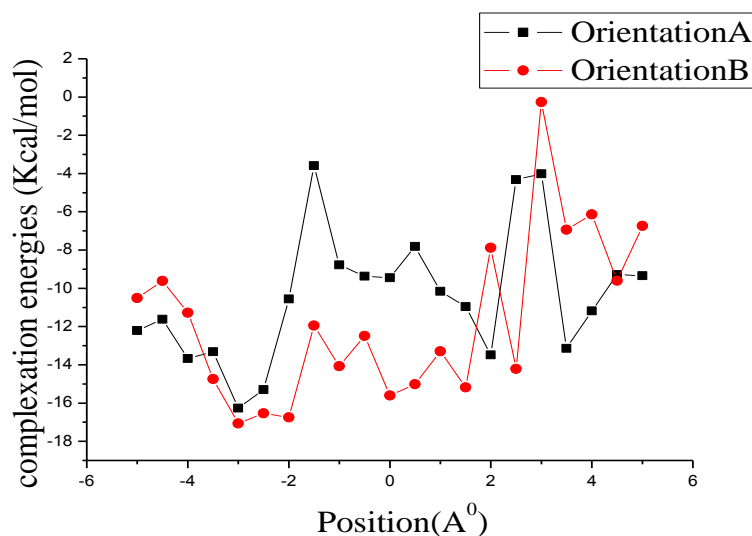
تم تحسين المعقد الناتج على مستوى عالٍ من الحساب باستخدام الوظائف التالية:

B3LYP/6-31G (d) و WB97X-D/6-31G (d) و B97D3 / 6-31G(d) في الطورين الغازي والمائي تم

تلخيص حساب الطاقات المختلفة لهذا المجمع في الجدول رقم 9.

الجدول (8) : طاقات التعقيد لمجمع AZ/ $\beta$ -CD في الاتجاهين A و B.

Z(A <sup>0</sup> )	$\Delta E_{\text{complexation A}}$	$\Delta E_{\text{complexation B}}$	Z(A <sup>0</sup> )	$\Delta E_{\text{complexation A}}$	$\Delta E_{\text{complexation B}}$
+5	-9,343384	-6,739068	0	-9,447632	-15,608312
+4,5	-9,289376	-9,600864	-0,5	-9,36976	-12,494688
+4	-11,177772	-6,131792	-1	-8,7763	-14,071596
+3,5	-13,135248	-6,941284	-1,5	-3,583996	-11, 954608
+3	-4,014804	-0,262504	-2	-10,558564	-16,753784
+2,5	-4,316244	-14,218548	-2,5	-15,296196	-16,535868
+2	-13,47688	-7,885796	-3	<b>-16,260176</b>	<b>-17,063388</b>
+1,5	-10,954832	-15,183156	-3,5	-13,316112	-14,746068
+1	-10,1579	-13,297272	-4	-13,6747	-11,271344
+0,5	-7,804784	-15,013596	-4,5	-11,616744	-9,612796
0	-9,447632	-15,608312	-5	-12,207064	-10,505184
AZ	-0,037023	-0,037023	BCD	-2,318769	-2,318769



الشكل (23): الرسم البياني لتغيرات الطاقة أثناء عملية تضمين AZ في  $\beta$ -CD لمواقع Z مختلفة.

وفقاً للجدول رقم 9، على عكس حسابات PM3 شبه التجريبية، فإن المعقد أكثر استقراراً في الاتجاه A منه في الاتجاه B. كما نلاحظ أن قيم طاقات التعقيد والتفاعل سالبة، مما يشير إلى أن إدراج AZ في  $\beta$ -CD مواتية من الناحية الديناميكية الحرارية، وعمليات التغليف وحساباتنا متوافقة جيداً مع البيانات التجريبية<sup>7</sup>.

**الجدول (9):** الطاقات المختلفة لمركب AZ/  $\beta$ -CD في الطور الغازي والمائي محسوبة باستخدام

الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) و WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3 / 6-31G (d).

	Gas phase		Aqueous phase	
	Orientation A	Orientation B	Orientation A	Orientation B
<b>B3LYP/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-19.60	-6.80	-11.37	-3.52
$\Delta E_{\text{interaction}}$	<b>-25.58</b> (-12.01)	-8.74 (0.31)	<b>-14.82</b>	-4.42
$E_{\text{DEF(Host)}}$	<b>9.52</b>	1.38	5.79	0.53
$E_{\text{DEF(Guest)}}$	-3.54	0.56	-2.34	0.36
<b>WB97X-D/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-41.06	-37.02	-31.85	-31.38
$\Delta E_{\text{interaction}}$	<b>-52.35</b> (-39.24)	-46.56 (-32.00)	<b>-40.37</b>	-38.67
$E_{\text{DEF(Host)}}$	<b>12.84</b>	6.74	9.05	4.53
$E_{\text{DEF(Guest)}}$	-1.53	2.80	-0.52	2.75
<b>B97D3/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-41.66	-37.85	-33.41	-33.89
$\Delta E_{\text{interaction}}$	<b>-52.15</b> (-36.65)	-47.22 (-30.38)	<b>-40.86</b>	-39.77
$E_{\text{DEF(Host)}}$	<b>12.20</b>	6.66	8.17	3.77
$E_{\text{DEF(Guest)}}$	-1.70	2.70	-0.71	2.10

يتم الحصول على أعلى قيم  $\Delta E_{\text{interaction}}$  باستخدام طريقة WB97X-D (-52.35 kcal mol) وطريقة

WB97X-D مقارنة باستخدام طريقة B3LYP. بالنسبة لهاتين الطريقتين WB97X-D و B97D3 (-40.86 kcal / mol)

و B97D3، يعد تأثير التشتت (Dispersion effect) عاملاً مهماً مع مراعاة الأنظمة فوق الجزيئية، بمجرد

زيادة قوى التشتت الضعيفة مع زيادة عدد الذرات يزداد الوزن الجزيئي<sup>16</sup>. تلعب تأثيرات الارتباط

الإلكتروني دوراً مهماً في طبيعة التفاعل بين الجزيئات وربما يكون لها مساهمة كبيرة من قوى التشتت<sup>16</sup>.

يشير فرق الطاقة بين الطورين الغازي والمائي إلى تأثير المذيب.

تظهر نتائج طاقات التشوه في الطورين الغازي والمائي في الجدول رقم 9 مع الوظائف الثلاث أن

طاقة التشوه لجزيء  $\beta$ -CD دائماً أكبر من جزيء AZ في كلا الاتجاهين A و B، وهذا يؤكد أن مرونة

بنية  $\beta$ -CD تلعب دوراً مهماً في زيادة التفاعل بين الجزيئات واستقرار النظام بأكمله عند التعقيد<sup>22</sup> وأن

التشوه في المركب كان على مستوى الجزيء  $\beta$ -CD أكثر من جزيء AZ. نلاحظ أيضاً أن طاقة التشوه

للجزيء المضيف  $\beta$ -CD بالطريقة الكلاسيكية B3LYP (9.52 kcal/mol) أقل مقارنة بالطريقتين

الوظيفيتين WB97X-D (12.84 kcal/mol) و B97D3 (12.20 kcal / mol) والتي لا تزال تشير إلى



أن الوظائف WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3/6-31G(d) تتنبأ بهياكل هندسية محسنة أكثر (الأمثل) من طريقة B3LYP التقليدية.

لتحسين دقة نتائجنا النظرية من أجل الحصول على أشكال هندسية أمثل، تم تصحيح طاقة التفاعل بواسطة (BSSE) Basic set superposition error<sup>24</sup> باستخدام طريقة counterpoise<sup>25</sup>.

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CD sp}} + E_{\text{AZ sp}}] + \text{BSSE} \quad (25)$$

الطاقات المصححة BSSE واردة في الجدول رقم 9 بين قوسين.

الجدول (10) : قيم BSSE في الاتجاهين A و B.

Orientation A	
B3LYP	Counterpoise corrected energy = -5511.182225980358 BSSE energy = 0.021644501682
WB97XD	Counterpoise corrected energy = -5509.826753865556 BSSE energy = 0.020799715210
B97D3	Counterpoise corrected energy = -5508.250430585039 BSSE energy = 0.024693208946
Orientation B	
B3LYP	Counterpoise corrected energy = -5511.169086465923 BSSE energy = 0.014397458350
WB97XD	Counterpoise corrected energy = -5509.818001269858 BSSE energy = 0.023113232284
B97D3	Counterpoise corrected energy = -5478.179420848198 BSSE energy = 0.060259825882

### III-3-2- البنية الفراغية المهيبة Geometry Optimization

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في معظم المعلمات الهندسية في الطور الغازي أن لها نفس القيم تقريباً كما في الطور المائي، بالنظر إلى هذه النتائج فهي تقودنا إلى إجراء تفسير واحد. يحتوي الجدولين 11 و 12 بعض أطوال الروابط وزوايا التكافؤ وزوايا ثنائية السطح لجزيء AZ و  $\beta$ -CD قبل وبعد التعقيد، وهي الهياكل الأكثر استقراراً التي تم الحصول عليها باستخدام الوظائف:

B97D3 / 6-31G (d) / B3LYP / 6-317G (d) / WB97X-D / 6-31G(d). كما هو مبين في الجدول

رقم 11 تشير النتائج التي تم الحصول عليها في الاتجاه A إلى أن الضيف AZ غير هندسته الأولية

<sup>24</sup> F.B. van Duijneveldt et al, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 1873.

<sup>25</sup> S.F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*, **1970**, 19, 553.

Bond lengths (Å <sup>0</sup> )	Gas phase		
	AZ free	OrientationA	OrientationB
S162-N163	1.68533/1.65750/1.70223	1.68112/1.65715/1.69477	1.69319/1.66463/1.71185
<b>S162-O164</b>	<b>1.45743/1.44610/1.46705</b>	<b>1.47020/1.45629/1.47679</b>	<b>1.45870/1.44765/1.46869</b>
S162- O161	1.46626/1.45281/1.47390	1.47259/1.45989/1.48091	1.47040/1.45730/1.47917
S162-C151	1.83528/1.81415/1.83341	1.81780/1.79808/1.81689	1.83322/1.81767/1.83841
N163- C165	1.45920/1.45030/1.46495	1.482351/1.47311/1.48522	1.46552/1.45552/1.47303
N158-C152	1.47780/1.47340/1.48795	1.47158/1.46630/1.47807	1.47630/1.46804/1.47784
N158-O160	1.22698/1.21710/1.23119	1.22277/1.21232/1.22640	1.22732/1.21163/1.22674
N158-O159	1.22703/1.21821/1.23217	1.23432/1.22599/1.24220	1.22751/1.22600/1.24247
<b>Bond angles <sup>(0)</sup></b>			
S162-N163-O164	33.20858/33.32424/33.54393	33.15066/33.34177/33.50891	33.18244/33.22970/33.43585
S162-N163-O161	34.01644/34.20759/33.87474	30.83691/30.68916/30.16744	33.24486/33.16152/32.53187
C170-C172-C176	34.50108/34.41051/34.35516	34.78914/34.51077/34.35747	34.77135/34.58358/34.42303
N158-O159-O160	27.31243/27.18033/27.00923	27.39896/27.26431/27.07071	27.33109/27.44670/27.34700
<b>Dihedral angles <sup>(0)</sup></b>			
S162-O164 – O161 – N163	29.42244/29.12510/29.08409	26.27647/26.35349/25.65453	29.16483/28.66806/28.37705
<b>S162-N163-O161- C151</b>	<b>39.31551/39.86245/39.14013</b>	<b>46.47501/47.45518/47.97080</b>	<b>39.45268/39.85353/39.74485</b>
C170-C172-C176- C168	34.00432/34.12508/34.01451	34.13218/35.11948/35.03659	34.28066/35.72488/35.92938
N158-O159-O160-C152	-2.04908/-2.42876/-2.46196	2.37838/2.57936/2.76262	-2.09480/-1.40003/-1.40641

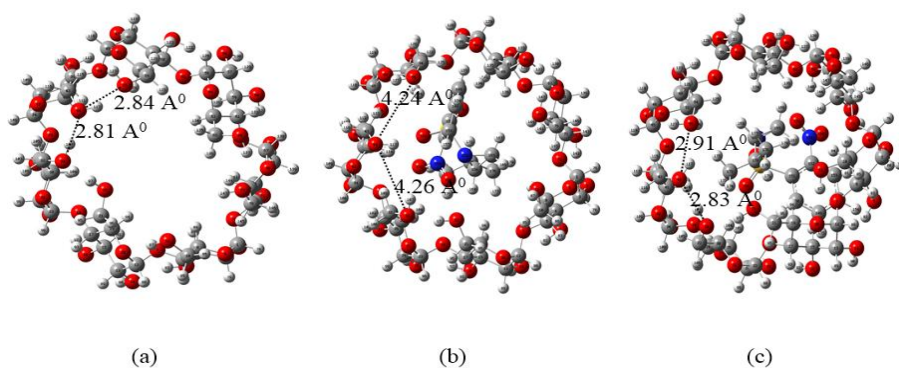
الجدول (11): أطوال الروابط وزوايا التكافؤ وزوايا ثنائية السطح لـ AZ قبل وبعد التضمين محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6- و B3LYP / 6-31G (d)

في الطور الغازي. B97D3 / 6-31G (d) و 31G (d)

تمامًا مقارنة بالنتائج في الاتجاه B حيث تغيرت قيم المعلمات الهندسية قبل وبعد التعقيد بشكل طفيف. بداية في الطور الغازي لاحظنا أن هناك تغيرًا طفيفًا في أطوال الروابط: AZ (O164-S162:  $1.45/1.44/1.46 \text{ \AA}$ ) قبل وبعد التعقيد في: الاتجاه A (O164-S162:  $1.47/1.45/1.47 \text{ \AA}$ ) والاتجاه B (O164-S162:  $1.45/1.44/1.46 \text{ \AA}$ ) لكن التغير الحقيقي لوحظ من خلال الفرق بين قيم زوايا التكافؤ وزوايا ثنائية السطح للجزيء الضيف ( $39.14^\circ / 39.86^\circ / 39.31^\circ$ ) S162-N163-O161-C151 قبل وبعد التعقيد في :

- الاتجاه A الفرق بين الزوايا ثنائية السطح لجزيء AZ قبل التعقيد وزوايا ثنائية السطح من AZ في المجمع فرق ملحوظ ومهم. ( $46.47^\circ / 47.45^\circ / 47.97^\circ$ ) S162-N163-O161-C151
- في الاتجاه B ( $39.45^\circ / 39.85^\circ / 39.74^\circ$ ) S162-N163-O161-C151 بالنظر إلى نتائج نفس الزوايا ثنائية السطح في الاتجاه A والزوايا ثنائية السطح لجزيء AZ قبل التعقيد فإن هذا الفرق طفيف. مما يعني أن الضيف AZ في الاتجاه A متطابق مع تجويف المضيف لتشكل مجمع تضمين أكثر استقرارًا. تم تأكيد هذه النتيجة من خلال طاقات التشوه (الجدول 9).

من جهة أخرى، توضح المسافات بين الأكسجين للهيدروكسيل الأولي والثانوي لـ  $\beta$ -CD قبل وبعد التعقيد مع AZ (الجدول 12) تشوه كبيرًا في تجويف  $\beta$ -CD عند مقارنته بهندسته الأولية (الشكل 24). في الاتجاه A، أصبحت المسافات ( $2.83 \text{ \AA}$ ) O33-O44 و ( $2.84 \text{ \AA}$ ) O44-O55 أطول ( $4.16 - 4.21 \text{ \AA}$ ) على التوالي، وهذه الزيادة ناتجة عن تشكل تفاعلات بين O164 لضيف AZ و H117 المرتبط بالأكسجين O44 وبين O159 لضيف AZ و H107 المرتبط بالأكسجين O33، هذه التجاذبات موجودة في الاتجاه A ولكن غائبة في الاتجاه B، وهذا يفسر سبب كون طاقة التفاعل للتضمين في الاتجاه A ( $-52.35 \text{ kcal/mol}$ ) أقل من الاتجاه B ( $-46.56 \text{ kcal/mol}$ ) في كلا الطورين مع جميع الوظائف الثلاثة.



الشكل (24): الهياكل الهندسية لمجمع  $\beta$ -CD قبل وبعد التعقيد (a, b, c) في الاتجاهين A و B

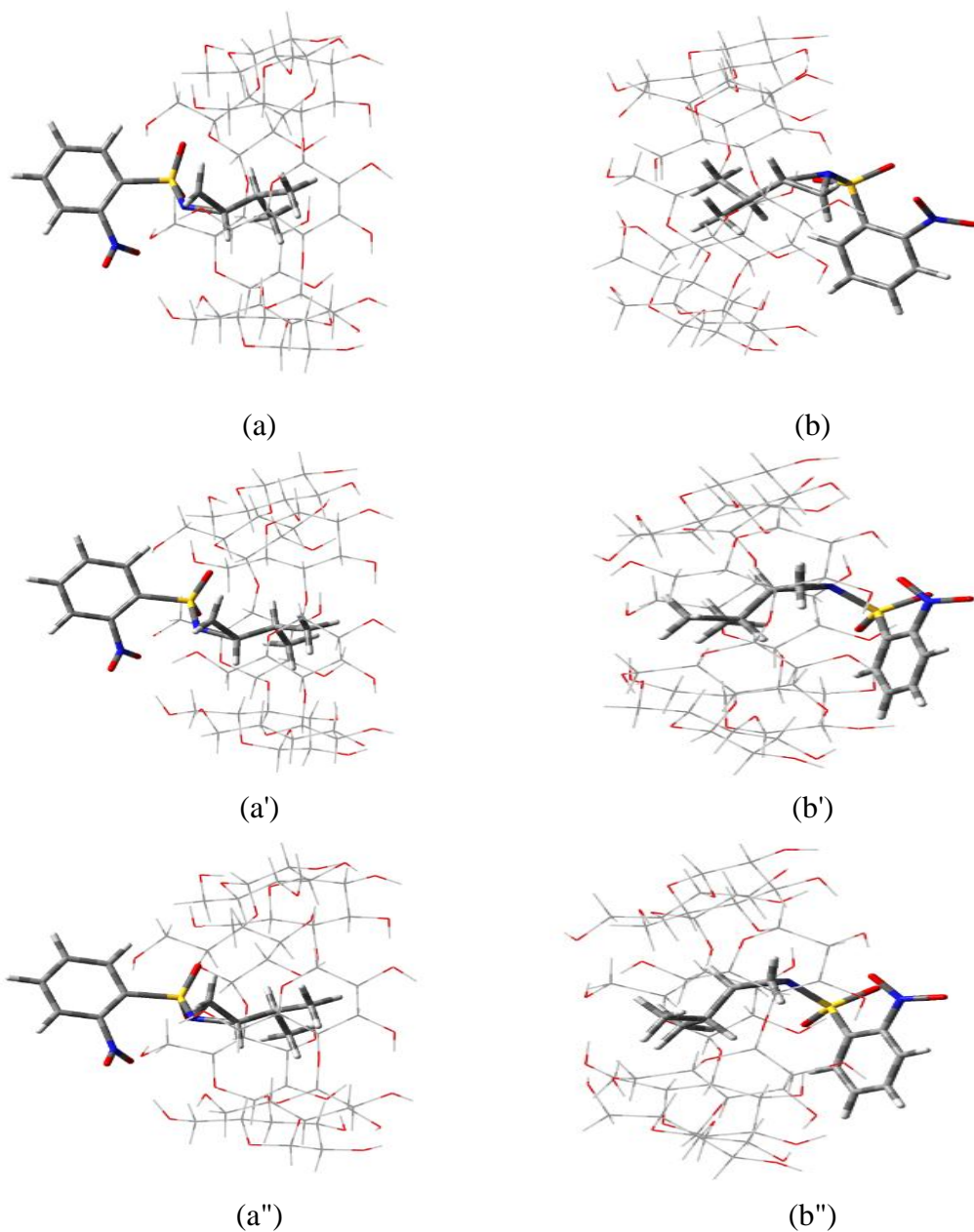
محسوبة باستخدام طريقة (d) WB97X-D / 6-31G في الطور الغازي.

	$\beta$ -CD free	Orientation A	Orientation B
<b>Primary hydroxyls</b>			
O33-O44	2.90283/2.83951/2.85477	4.37789/4.21047/4.32601	2.91158/2.85620/2.92105
O44-O55	2.91598/2.84070/2.86453	4.48229/4.16410/4.26629	2.94114/2.92605/3.09938
O55-O66	6.64604/6.45276/6.52267	6.56562/6.21324/6.30827	6.74980/6.71265/6.91025
O66-O77	3.00495/2.94197/2.96995	3.25139/3.22140/3.16881	3.00437/2.91224/2.97620
O77-O11	5.42044/4.73093/4.91430	4.11672/4.04929/4.08965	5.80021/5.41315/5.64692
O11-O22	4.32643/4.29921/4.28407	5.00948/4.68822/4.73642	4.09010/4.25804/4.30595
O22-O33	2.80088/2.77544/2.78820	2.76559/2.74107/2.76019	2.77979/2.73998/2.76990
<b>Secondary hydroxyls</b>			
O71-O60	5.61539/5.60332/5.63442	5.56752/5.54523/5.60421	5.68449/5.66255/5.69660
O60-O49	5.27160/5.22476/5.23753	5.31969/5.36046/5.36581	5.27119/5.23585/5.20089
O49-O38	5.50448/5.44637/5.49611	5.18635/5.22280/5.19147	5.51887/5.37530/5.35151
O38-O27	5.65356/5.57953/5.65959	5.32647/5.29720/5.31853	5.61842/5.37530/5.53507
O27-O16	5.55475/5.54197/5.57506	5.38797/5.31728/5.36824	5.56897/5.55156/5.55910
O16-O5	5.24709/5.13946/5.18804	5.32438/5.35133/5.37246	5.19497/4.83387/4.82159
O5-O71	5.31875/5.41006/5.42860	5.26031/5.19209/5.21157	5.19475/5.24939/5.24462
<b>Glycosidic oxygens</b>			
O29-O40	4.38697/4.32858/4.35743	4.44632/4.38157/4.40000	4.37759/4.27811/4.30500
O40-O51	4.41192/4.34352/4.38052	4.40036/4.37239/4.39002	4.43871/4.40150/4.44080
O51-O62	4.53971/4.49404/4.51474	4.49089/4.40830/4.44384	4.46673/4.41876/4.43564
O62-O73	4.32027/4.30222/4.30697	4.45725/4.43010/4.45748	4.35166/4.24035/4.24832
O73-O7	4.30375/4.23090/4.26841	4.38709/4.33634/4.35288	4.31315/4.30360/4.36073
O7-O18	4.55260/4.48338/4.52048	4.45963/4.37477/4.40460	4.51279/4.31508/4.34687
O18-O29	4.43932/4.40220/4.42052	4.46792/4.41116/4.44938	4.48947/4.46704/4.47374

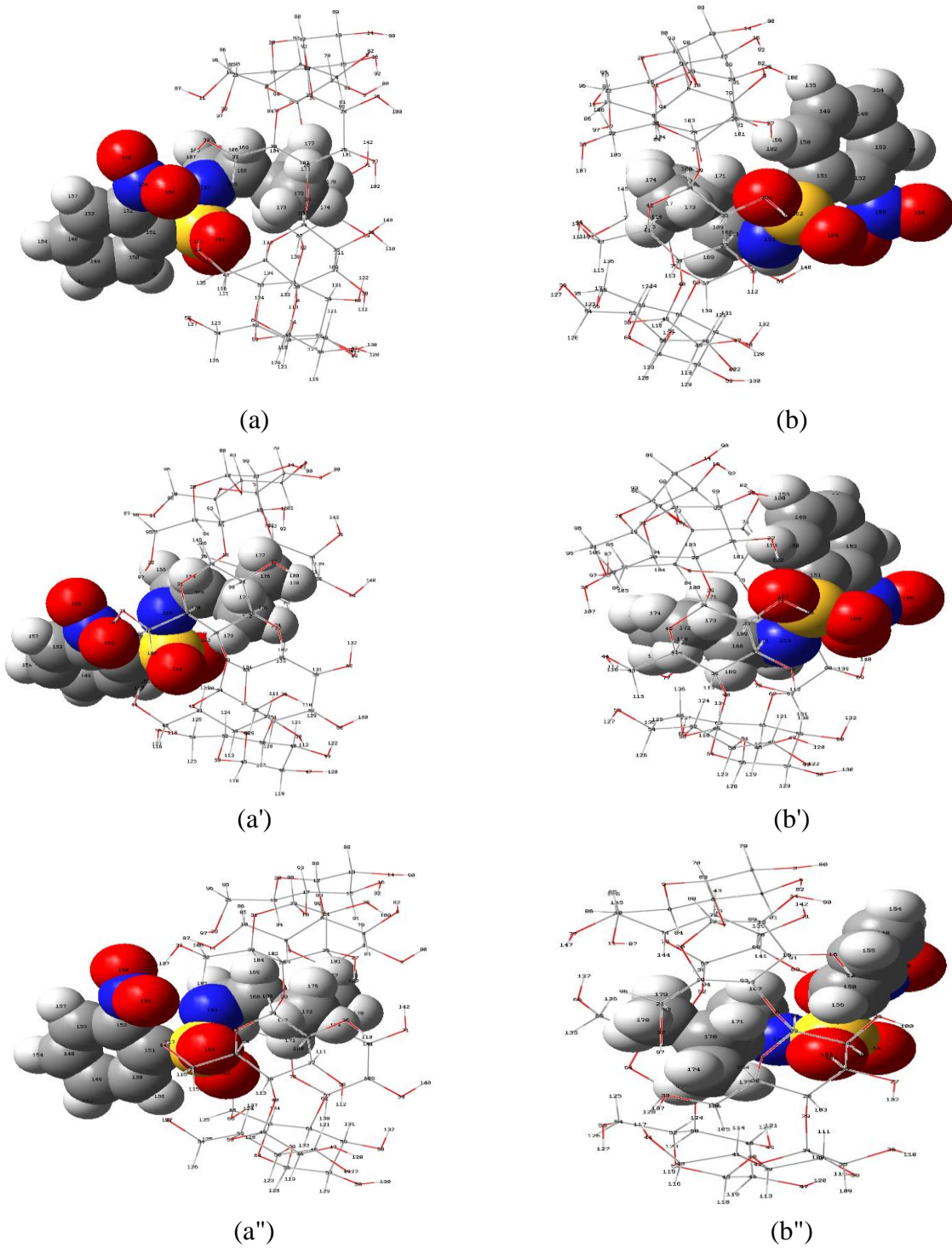
الجدول (12): أطوال الروابط لـ  $\beta$ -CD قبل وبعد التعقيد محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) / WB97X-D / 6-3G (d) / B97D3 / 6-31G (d) في

الطور الغازي.

يمثل الشكلين 25 و 26 الهياكل الهندسية للمجمعات الأكثر استقرارًا التي تم الحصول عليها من حسابات B3LYP (a, b) و WB97X-D (a', b') و B97D3 (a'', b'') في الطور المائي والغازي في الاتجاهين A و B.



**الشكل (25):** الهياكل الهندسية للمجمعات الأكثر استقرارًا التي تم الحصول عليها من حسابات B3LYP (a, b) و WB97X-D (a', b') و B97D3 (a'', b'') في الطور المائي والاتجاهين A و B.



الشكل (26): الهياكل الهندسية للمجمعات الأكثر استقرارًا التي تم الحصول عليها من حسابات B3LYP (a, b) و WB97X-D (a', b') و B97D3 (a'', b'') في الطور الغازي والاتجاهين A و B.

## III-3-3- الخصائص الديناميكية الحرارية

تم إجراء حسابات المعلمات الديناميكية الحرارية القياسية باستخدام تحليل هزاز التوافقي<sup>26</sup> (Harmonic frequency analysis) في الطور الغازي وفي الطور المائي عند ضغط 1 atm ودرجة حرارة 298.15 كلفن باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6-3G (d) / B97D3 / 6-31G (d)، يتم تلخيص الكميات الديناميكية الحرارية لمركب AZ/ $\beta$ -CD، مثل المحتوى الحراري ( $\Delta H^0$ )، وتغير المحتوى الحراري الحر ( $\Delta G^0$ ) والإنتروبيا ( $\Delta S^0$ ) في الجدول رقم 13. من الجدول أدناه، لاحظنا أن قيم المحتوى الحراري ( $\Delta H^0$ ) سالبة في كلا الاتجاهين، وتشير هذه الاختلافات إلى أن عملية التضمين مواتية من الناحية الحرارية، ومن ناحية أخرى، فإن المحتوى الحراري في الاتجاه A ( $\Delta H^0 = -48.67 \text{ kcal / mol}$ ) أكثر سلبية من الاتجاه B ( $\Delta H^0 = -42.89 \text{ kcal B / mol}$ )، والذي يرجع إلى تفاعلات Vander Waals الأقوى<sup>22</sup> بين AZ و $\beta$ -CD والاختراق الأعمق لجزيء الضيف في المضيف الكاره للماء. القيم السالبة لـ  $\Delta G^0$  تشير إلى أن عملية إدراج AZ في  $\beta$ -CD هي عملية تلقائية بطبيعتها بينما يتم ترتيب النظام جيدًا، نتائج حساباتنا النظرية  $\Delta G^0 < 0$  تتفق جيدًا مع النتائج التطبيقية<sup>7</sup>.

يمكن أيضًا ملاحظة أن تغير الإنتروبيا ( $\Delta S^0$ ) في كلا الاتجاهين سالب. يشير هذا إلى أن تكوين مجمع التضمين AZ/ $\beta$ -CD عملية طاردة للحرارة ناتجة عن المحتوى الحراري<sup>17</sup>. التغير في الإنتروبيا سالب ( $\Delta S^0$ ) بسبب الحاجز الفراغي الناجم عن الشكل الهندسي الجزيئي ومحدودية تجويف  $\beta$ -CD لدرجة الحرية الانتقالية والدورانية لجزيء AZ<sup>17</sup>.

**الجدول (13):** قيم المصطلحات الديناميكية الحرارية لمركب AZ و  $\beta$ -CD و AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6-3G (d) / B97D3 / 6- 31G (d) في الطورين الغازي والمائي.

Gas Phase	$\beta$ -CD free	AZ free	Orientation A	Orientation B
$\Delta H^0$ (kcal/mol)	-	-	<b>-48.67</b> /-48.35	<b>-42.89</b> /-44.71
$\Delta G^0$ (kcal/mol)	-	-	-30.70/-32.97	-24.80/-26.43
$\Delta S^0$ (cal/mol.K)	-	-	-60.01/-52.81	-60.54/-59.04
HOMO	-0.32/-0.19	-0.35/-0.22	-0.32/-0.19	-0.33/-0.20
LUMO	0.11/0.01	-0.02/-0.11	-0.02/-0.12	-0.03/-0.13

<sup>26</sup> S. Haiahem, L. Nouar, I. Djilani, A. Bouhadiba, F. Madi, D. E. Khatmi, C. R. Chim., 2013, 16, 372.

$\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$	-0.44/-0.20	-0.32/-0.11	<b>-0.291/-0.06</b>	<b>-0.297/-0.07</b>
$\mu$ (eV)	-0.10/-0.09	-0.1868/-0.174	-0.175/-0.16	-0.1862/-0.171
$x$ (eV)	0.10/0.09	0.1868/0.174	0.175/0.16	0.1862/0.171
$\eta$ (eV)	0.22/0.10	0.16/0.05	0.145/0.032	0.148/0.036
$\omega$ (eV)	0.02/0.04	0.106/0.27	0.105/0.39	0.11/0.40
<b>Aqueous Phase</b>				
	$\beta$ -CD free	AZ free	Orientation A	Orientation B
$\Delta H^0$ (kcal/mol)	-	-	-37.05/-39.25	-34.91/-36.29
$\Delta G^0$ (kcal/mol)	-	-	-21.60/-18.84	-19.65/-16.76
$\Delta S^0$ (cal/mol.K)	-	-	-51.64/-66.23	-50.95/-65.52
HOMO	-0.33/-0.20	-0.35/-0.23	-0.33/-0.20	-0.33/-0.20
LUMO	0.12/0.01	-0.02/-0.12	-0.03/-0.13	-0.04/-0.13
$\Delta$ (HOMO-LUMO)	-0.46/-0.22	-0.32/-0.10	-0.295/-0.06	-0.290/-0.07
$\mu$ (eV)	-0.10/-0.09	-0.19/-0.180	-0.182/-0.168	-0.188/-0.171
$x$ (eV)	0.10/0.09	0.19/0.180	0.182/0.168	0.188/0.171
$\eta$ (eV)	0.23/0.11	0.16/0.05	0.147/0.033	0.145/0.036
$\omega$ (eV)	0.02/0.03	0.111/0.29	0.113/0.41	0.12/0.43

### III-3-4- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO

تلعب المدارات الجزيئية الحدودية HOMO المشغولة والمدارات الجزيئية الحدودية غير المشغولة

LUMO دوراً مهماً في فهم تأثير التغليف لجزيء الضيف داخل المضيف.<sup>27</sup>

تم تجميع نتائج طاقات HOMO و LUMO و  $\Delta E$  (HOMO-LUMO)، التي تم الحصول عليها

بواسطة الطرائق WB97X-D / 6-3G (d) / B97D3 / 6-31G (d) في الطورين الغازي والمائي في الجدول

رقم 13. فجوة الطاقة  $\Delta E$  (HOMO-LUMO) هي مقياس استقرار مهم، تميل قيم  $\Delta E$  (HOMO-

LUMO) الكيميائية العالية إلى الحصول على ثبات أعلى وتفاعلية أقل<sup>28,29,30</sup>. قيم  $\Delta E$  (HOMO-

LUMO) التي تم الحصول عليها بالطريقة WB97X-D / 6-3G (d) في الطور الغازي للمجمع للاتجاه

<sup>27</sup> P. SenthilRaj, S. Periandy, S. Xavier, M. I. Attia, *Springer, Cham.*, **2017**, 655.

<sup>28</sup> N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Incl. Phenom. Macro*, **2019**, 95, 307.

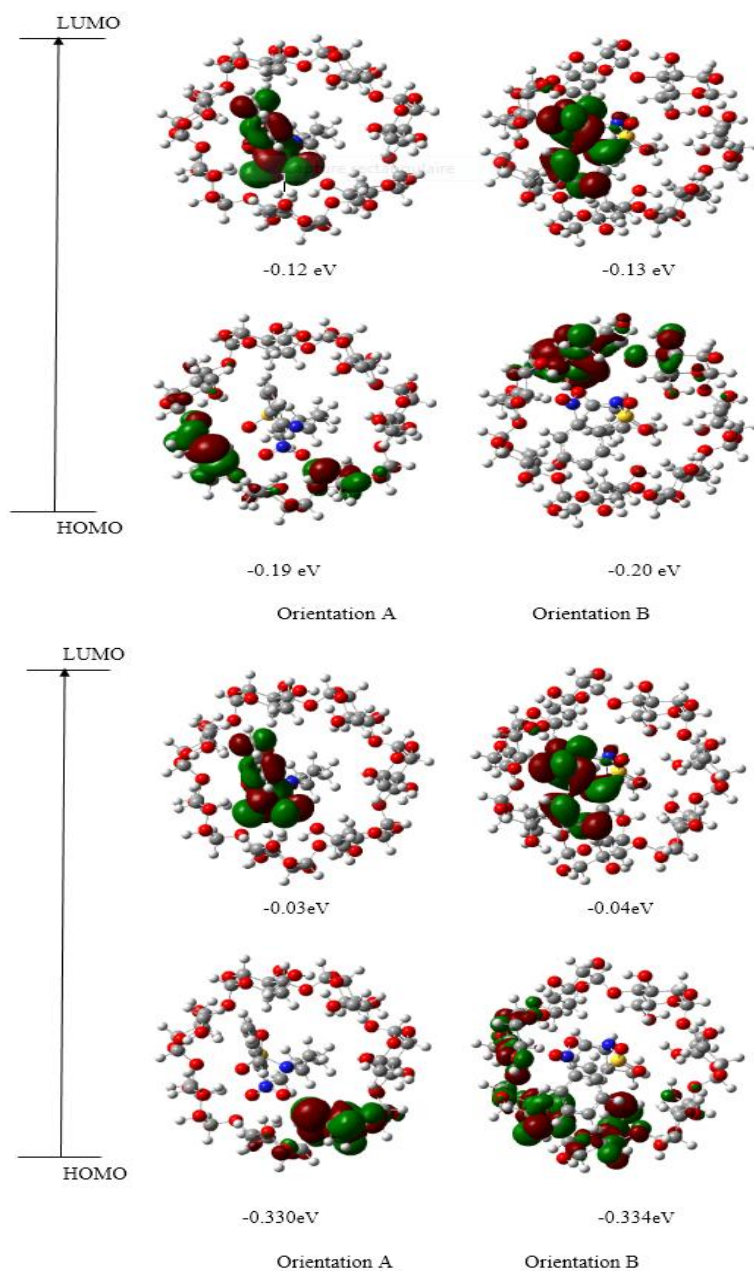
<sup>29</sup> S. Ramalingam, S. Periandy, M. Karabacak, N. Karthikeyan, *Spectrochim. Acta A.*, **2013**, 104, 337.

<sup>30</sup> M. Karelson, V. S RLobanov, A. R. Katrizky, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1027.



A والاتجاه B هي على التوالي:  $-0.291 \text{ eV}$  و  $-0.297 \text{ eV}$ ، والتي تعني أن المجمع في الاتجاه A أكثر استقراراً من الاتجاه B.

هذه النتائج تتفق جيداً مع نتائج طاقة التعقيد الخاصة بالاتجاه (-41.66 kcal / mol) A والاتجاه B (-37.85 kcal / mol). المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمركب AZ/ $\beta$ -CD باستخدام الطرائق B97D3 / 6-31G (d) في الطور الغازي و WB97X-D/ 6-3G (d) في الطور المائي موضحة في الشكل 27.



الشكل (27): المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمركب AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام الطرائق: B97D3 / 6-31G (d) في الطور الغازي و WB97X-D/ 6-3G (d) في الطور المائي.

III-3-5- The Global Indices ( $\chi, \mu, \eta, \omega$ )

يمكن استخدام فجوة الطاقة بين HOMO و LUMO في تحديد قيم The Global Indices مثل الكمون الكيميائي ( $\mu$  Potential Chemical) والكهروسلبية ( $\chi$  Electronegativity) والصلادة الكيميائية ( $\eta$  Hardness) و ( $\omega$  Electrophilicity).

يرتبط الكمون الكيميائي ( $\mu$  Potential Chemical) ب ( $\omega$  Electrophilicity) والكثروفيلية الجزيء. وقيم الكمون الكيميائي معاكسة لقيم الكهروسلبية ( $\chi$ ). تعبر الصلادة الكيميائية ( $\eta$  Hardness) عن مقاومة الجزيء لنقل الشحنات سواء كان هذا الجزيء يفقد أو يكتسب، لذلك فهي تقيس استقرار الجزيء. بالإضافة إلى ذلك، فإن ( $\omega$  Electrophilicity) هو مصطلح مهم يحدد قدرة الجزيء على استقبال و/ أو منح الإلكترونات، حيث تشير القيمة العالية ل ( $\omega$ ) إلى إلكتروفيل جيد (مستقبل)، بينما القيمة الصغيرة ل ( $\omega$ ) تشير إلى نيكليوفيل جيد (مانح)<sup>31</sup>. بمعنى آخر، إنها القدرة على اكتساب الإلكترونات لتحقيق الاستقرار. تم حساب ( $\chi, \mu, \eta, \omega$ ) The Global Indices في الطورين الغازي والمائي باستخدام المعادلات التالية:

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (26)$$

$$\chi = -\mu = -(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (27)$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2 \quad (28)$$

$$\omega = \mu^2 / 2 \eta \quad (29)$$

من الجدول رقم 13 الذي يعرض  $\chi, \mu, \eta, \omega$ ، لاحظنا أن قيم الكمون الكيميائي  $\mu$  سالبة في الطورين والاتجاهين، وهذا يشير إلى أن تعقيد AZ في تجويف  $\beta$ -CD هو ظاهرة عفوية. الكمون الكيميائي  $\mu$  باستخدام حسابات WB97X-D / 6-31G (d) في الطور الغازي (وفي الطور المائي) لجزيء AZ الحر أقل من تلك الخاصة ب  $\beta$ -CD الحر، ويسمح هذا الاختلاف بنقل شحنة من  $\beta$ -CD ذو الكمون الكيميائي العالي (-0.10 eV) إلى AZ ذو الكمون الكيميائي منخفض (-0.18 eV). وفقاً للقيم الواردة في الجدول أعلاه، فإن الصلادة الكيميائية لمركب AZ/ $\beta$ -CD مهمة في كلا الاتجاهين، مما يؤكد نقل الشحنة. بالنسبة ل ( $\omega$  Electrophilicity) انطلقاً من النتائج في الجدول أعلاه، يمكننا أن نستنتج أن معقد التضمين AZ/ $\beta$ -CD هو عبارة عن الكثروفيل.

<sup>31</sup> G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am SC Chem Soc.*, **1983**, 105, 7512.

## III-3-6- الشحنات الذرية

تم تحليل توزيع الشحنات في المجمع AZ/ $\beta$ -CD باستخدام طريقتين الشحنات الذرية لمulliken (Mulliken Population Analysis MPA) و (Natural Population Analysis NPA)، وهدفنا هو تقييم توزيع الشحنات الذرية والمقارنة بين الطريقتين MPA و NPA.

أولا تم إجراء تحليل Mulliken Atomic Charge لتحديد الشحنات الذرية التي تسمح بفهم نوعي

الهيكل الجزيئية وتفاعلها. توزيع الشحنات الذرية المحسوبة باستخدام NBO مبين في الجدول 14.

**الجدول (14):** الشحنات الذرية لمulliken لـ AZ قبل وبعد التضمين في  $\beta$ -CD محسوبة باستخدام

الطرائق: WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3 / 6-31G (d) في الطور الغازي.

	AZ free	Orientation A	Orientation B
C 148	-0.173/-0.142	-0.174/-0.141	-0.162/-0.130
C 149	-0.144/-0.111	-0.144/-0.111	-0.147/-0.126
C 150	-0.188/-0.172	-0.138/-0.139	-0.191/-0.189
C 151	-0.221/-0.194	-0.193/-0.173	-0.229/-0.205
C 152	0.239/0.239	0.251/0.254	0.249/0.259
C 153	-0.154/-0.122	-0.153/-0.122	-0.166/-0.137
H 154	0.200/0.164	0.199/0.165	0.203/0.169
H 155	0.198/0.162	0.200/0.166	0.191/0.171
H 156	0.234/0.203	0.221/0.208	0.236/0.219
H 157	0.223/0.184	0.220/0.183	0.228/0.196
<b>N 158</b>	<b>0.396/0.352</b>	<b>0.405/0.360</b>	0.414/0.365
O 159	-0.373/-0.344	-0.396/-0.368	-0.405/-0.379
<b>O 160</b>	<b>-0.367/-0.340</b>	<b>-0.356/-0.331</b>	-0.352/-0.330
O 161	-0.546/-0.508	-0.564/-0.531	-0.548/-0.512
<b>S 162</b>	<b>1.300/1.211</b>	<b>1.361/1.285</b>	1.298/1.213
<b>N 163</b>	-0.514/-0.482	-0.577/-0.540	-0.524/-0.493
O 164	-0.512/-0.476	-0.561/-0.530	-0.513/-0.478
C 165	-0.225/-0.205	-0.275/-0.270	-0.250/-0.263
H 166	0.212/0.187	0.233/0.211	0.224/0.230
H 167	0.191/0.178	0.216/0.213	0.182/0.174
<b>C 168</b>	<b>-0.001/0.009</b>	<b>-0.029/-0.02</b>	-0.007/-0.013
H 169	0.194/0.169	0.248/0.234	0.191/0.187
<b>C 170</b>	<b>-0.145/-0.116</b>	<b>-0.155/-0.128</b>	-0.129/-0.105
<b>H 171</b>	0.145/0.135	0.177/0.164	0.153/0.145
C 172	-0.515/-0.478	-0.521/-0.504	-0.531/-0.536
H 173	0.213/0.201	0.201/0.199	0.201/0.197
<b>H 174</b>	<b>0.160/0.143</b>	<b>0.162/0.145</b>	0.191/0.184
H 175	0.163/0.147	0.172/0.167	0.134/0.141

C 176	-0.494/-0.456	-0.522/-0.505	-0.513/-0.493
H 177	0.166/0.152	0.175/0.170	0.149/0.135
H 178	0.171/0.154	0.168/0.151	0.220/0.209
H 179	0.168/0.152	0.173/0.174	0.154/0.151
<b>Charge transfer</b>	0.000/-0,004	0.036/0.056	-0.049/-0.045

استخدامنا الطرائق WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3/ 6-31G (d) لدراسة AZ قبل وبعد التعقيد في طور الغازي وفي الاتجاهين. انطلاقاً من نتائج الجدول 14، يمكن ملاحظة أن جميع الشحنات الذرية لـ AZ قبل التغليف تختلف عن تلك التي بعد التغليف.

أظهرت النتائج أن الشحنات الموجبة موجودة على: ذرات الهيدروجين (H 171: 0.177 / 0.164) والكبريت (S 162: 1.361 / 1.285)، أما الشحنات السالبة فهي موجودة على: الأكسجين (O 160: -0.356 / -0.331) وذرات الكربون (C 170: -0.155 / -0.128). يمكن أن تكون ذرات النيتروجين إما: موجبة (N 158: 0.405 / 0.360)، بسبب وجود ذرات أكسجين عالية الكهروسلبية (O 159: -0.396 / -0.368) و (O 160: -0.356 / -0.331) في الموضع المجاور، أو سالبة (N 163: -0.577 / -0.540)، بسبب ارتباط ذرة الكبريت موجبة الشحنة (S 162: 1.361 / 1.285).

يمكننا أيضاً أن نرى أنه في كلا الاتجاهين، تتفاعل ذرات (H 166, H 167, H 171, H 174) من AZ مع الجزء الداخلي لـ  $\beta$ -CD مما يزيد من شحناتها الذرية. من الجدول ادناه نلاحظ ان التغيير الكبير في الشحنة الذرية كان في الاتجاه A (-0.029/-0.02)  $\rightarrow$  (C 168: -0.001/0.009) كما تُظهر الحسابات أن نقل الشحنة في الاتجاه (0.036) A أكبر مما هو عليه في الاتجاه (-0.049) B، لذلك يكون مجمع AZ/  $\beta$ -CD أكثر استقراراً في الاتجاه A منه في الاتجاه B.<sup>32</sup>

تم تطوير طريقة تحليل لحساب الشحنات الذرية والتجمعات المدارية لوظائف الموجة الجزيئية في مجموعات الأساس المداري الذري العام.<sup>33</sup> بالنسبة لمجمع AZ/ $\beta$ -CD تم حساب الشحنات الذرية الصافية بواسطة تحليل NPA. تم الحصول على قيم الشحنات الذرية الطبيعية المحسوبة من تحليل NBO وهي مدرجة في الجدول رقم 15. يعد تحليل NPA بديلاً لـ Mulliken ويبدو أنه يُظهر استقراراً عددياً محسناً لوصف التوزيعات الإلكترونية بشكل أفضل في مجمع AZ/  $\beta$ -CD.

<sup>32</sup> M. V. De Almeida et al, *MagnReson Chem.*, **2012**, 50, 608.

<sup>33</sup> A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1985**, 83, 735.

الجدول (15): الشحنات الذرية لمجمع AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام طريقة Mulliken و NPA في الطور الغازي.

	Orientation A		Orientation B	
	Mulliken charges	NPA	Mulliken charges	NPA
C 148	-0.174	-0.210	-0.162	-0.211
C 149	-0.144	-0.212	-0.147	-0.218
C 150	-0.138	-0.175	-0.191	-0.216
C 151	-0.193	-0.307	-0.229	-0.329
C 152	0.251	0.088	0.249	0.077
C 153	-0.153	-0.223	-0.166	-0.218
H 154	0.199	0.260	0.203	0.266
H 155	0.200	0.261	0.191	0.255
H 156	0.221	0.278	0.236	0.287
H 157	0.220	0.275	0.228	0.281
N 158	0.405	0.560	0.414	0.560
O 159	-0.396	-0.405	-0.405	-0.417
O 160	-0.356	-0.345	-0.352	-0.341
O 161	-0.564	-0.978	-0.548	-0.973
S 162	1.361	2.405	1.298	2.403
N 163	-0.577	-0.761	-0.524	-0.735
O 164	-0.561	-0.964	-0.513	-0.931
C 165	-0.275	-0.268	-0.250	-0.261
H 166	0.233	0.271	0.224	0.257
H 167	0.216	0.240	0.182	0.226
C 168	-0.029	-0.065	-0.007	-0.055
H 169	0.248	0.283	0.191	0.251
C 170	-0.155	-0.293	-0.129	-0.281
H 171	0.177	0.260	0.153	0.249
C 172	-0.521	-0.698	-0.531	-0.696
H 173	0.201	0.251	0.201	0.253
H 174	0.162	0.240	0.191	0.249
H 175	0.172	0.233	0.134	0.207
C 176	-0.522	-0.694	-0.513	-0.692
H 177	0.175	0.234	0.149	0.223
H 178	0.168	0.244	0.220	0.272
H 179	0.173	0.236	0.154	0.228

### III-3-7- تحليل NBO

يهدف تحديد الروابط داخل الجزيئات وبين الجزيئات<sup>34</sup> بين ضيف ومضيف وتحديد وقياس

<sup>34</sup> R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, *J. Chem. Phys.*, **1978**, 68, 3801.

التفاعلات المختلفة من نوع مانح-مستقبل للشركاء المضيف/الضيف، استخدمنا معادلة الطاقة الاستقرار  $E^{(2)}$  (معادلة 30) والتي كلما كانت أكبر، كانت التفاعلات بين الجزيئات مانح-مستقبل للإلكترونات<sup>35</sup> أكثر. انتقال الكثافة الإلكترونية بين المدارات المشغولة (الرابطة أو غير الرابطة) والمدارات الشاغرة (المضادة لترابط) يتوافق مع استقرار تفاعل مانح-مستقبل<sup>36</sup>.

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (30)$$

حيث أن:

- $q_i$  is the donor orbital occupancy.
- $\epsilon_i$  and  $\epsilon_j$  are diagonal elements.
- $F(i,j)$  is the off diagonal NBO Fock matrix element.

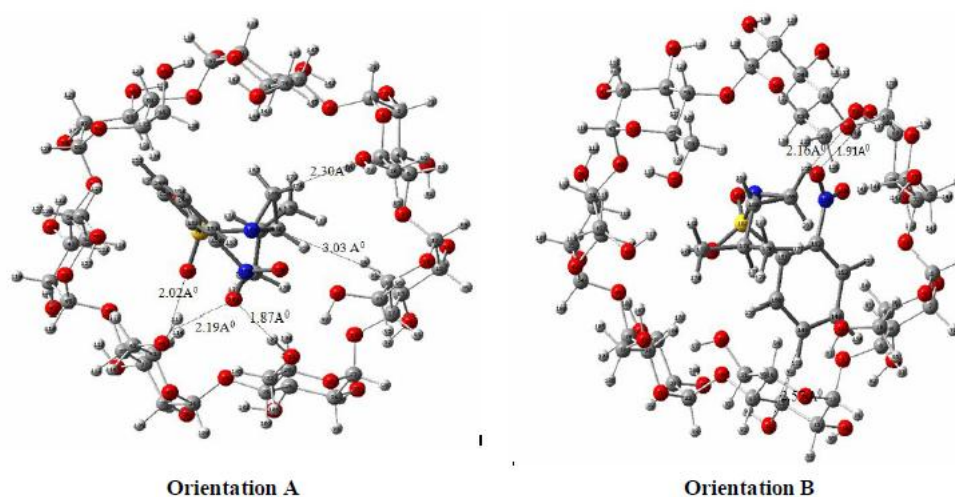
تم سرد بعض التفاعلات مانح-مستقبل لمعقد AZ /  $\beta$ -CD وطاقاتهم  $E^{(2)}$  في الجدول رقم 16. كما هو موضح في الجدول، تعطي طريقة WB97X-D أهم قيم  $E^{(2)}$ . لاحظنا من أجل الاتجاه A، تفاعل بين free doublet(LP) للمدار المانح لذرة الأكسجين (O159) من AZ والمدار المستقبل المضاد لترابط (O33 - H 107)  $\sigma^*$  لـ  $\beta$ -CD الموجود عند  $1.87 \text{ A}^0$  مع طاقة استقرار تبلغ  $12.06/10.62 \text{ kcal mol}^{-1}$ . في الطور الغازي، لوحظ كذلك تفاعل آخر بين free doublet(LP) من المدار المانح لذرة الأكسجين (O164) والمدار المستقبل المضاد لترابط (O44 - H117)  $\sigma^*$  المتمركز عند  $2.02 \text{ A}^0$  مع طاقة استقرار  $E^{(2)}$  تبلغ  $4.89/3.43 \text{ kcal mol}^{-1}$ . بالنسبة للاتجاه B لاحظنا تفاعل بين الزوج LP للمدار المانح (O159) مع المدار المستقبل المضاد لترابط (O69 - H 140)  $\sigma^*$  المتمركز عند  $1.91 \text{ A}^0$ . لاحظنا كذلك ان اعلى قيمة لطاقة الاستقرار ( $6.68/6.21 \text{ kcal/mol}$ ) في الاتجاه B اقل مقارنة بطاقة الاستقرار في الاتجاه A ( $12.06/10.62 \text{ kcal mol}^{-1}$ )، كما ان المعقد في الاتجاه A أكثر استقرارا من خلال تكوين روابط هيدروجينية مقارنة بالاتجاه B. توجد روابط هيدروجينية بين الجزيئات في الهياكل الهندسية لكلا الاتجاهين (الشكل 28). من نتائج حسابات NBO، يمكننا أن نؤكد أن الترابط الهيدروجيني بين الجزيئات ونقل الشحنة بين المدارات المشغولة والشاغرة مضيفة/ضيفة هي المساهم الرئيسي في استقرار المجمع.

<sup>35</sup> L. Liu, K.S. Song, X.S. Li, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2001**, 40, 35.

<sup>36</sup> L. Abdelmalek, F. Madi, L. Nouar, M. Cherait, N. Merabet, D.E. Khatmi, *Journal of Molecular Liquids.*, **2016**, 224, 62.

**الجدول (16):** طاقة الاستقرار  $E^{(2)}$  (kcal / mol) لأهم تفاعلات مانح-مستقبل محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6-31G (d) و B97D3/ 6-31G (d) في الطورين للاتجاهين.

Orbital donor	Orbital acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol) Gas phase.	$E^{(2)}$ (kcal/mol) Aqueous phase.	d(A <sup>0</sup> )
<b>Orientation A</b>				
$\sigma(1)$ (O161-S162)	$\sigma^*(1)$ (C63-H134)	0.61/0.47	0.61/0.36	2.34
LP(2) (O11)	$\sigma^*(1)$ (C165 – H166)	3.76/2.37	4.12/2.01	2.30
LP(1) (O159)	$\sigma^*(1)$ (O44 - H117)	3.01/1.48	2.87/1.64	2.19
<b>LP(2) (O159)</b>	<b><math>\sigma^*(1)</math> (O33 - H 107)</b>	<b>12.06/10.62</b>	<b>13.84/11.73</b>	<b>1.87</b>
<b>LP(1) (O164)</b>	$\sigma^*(1)$ (O44 - H117)	4.89/3.43	5.33/3.44	2.02
Total		24.33/18.37	26.77/19.18	-
<b>Orientation B</b>				
LP(2) (O16)	$\sigma^*(1)$ (C149 – H155)	1.25/0.79	1.17/0.81	2.57
LP (1) (O62)	$\sigma^*(1)$ (O165 - H166)	5.1/4.56	4.81/2.7	2.16
LP (1) (O159)	$\sigma^*(1)$ (O69 - H 140)	5.53/4.31	5.98/4.09	1.91
<b>LP(2) (O159)</b>	<b><math>\sigma^*(1)</math> (O69 - H140)</b>	<b>6.68/6.21</b>	<b>6.41/4.64</b>	<b>1.91</b>
Total		18.56/15.87	18.37/12.24	-



**الشكل (28):** الهياكل الهندسية للاتجاهين A و B لمعقد التضمين AZ/ $\beta$ -CD المُحسَّن بطريقة NBO، محسوبة باستخدام WB97X-D/ 6-31G (d) في الطور الغازي.

III-3-8-تحليل  $^1\text{H NMR}$ 

يعد التحليل الطيفي NMR أحد أكثر التقنيات فائدة لدراسة أنظمة المضيف-الضيف، لأنه يوفر معلومات مجهرية مثيرة جداً للاهتمام حول بنية المركب المتكون وتوجه جزيء المضيف المدمج إذا أردنا معرفة طريقة إدخال جزيء المضيف داخل تجويف جزيء المضيف، وذلك عن طريق حساب الانزياحات الكيميائية ( $\delta$ ) .

في هذا الجزء، تمت دراسة التباين في الانزياحات الكيميائية NMR باستخدام The Gauge Including Atomic Orbital (GIAO)<sup>37</sup> . تم تنفيذ منهجية (P, 2d) + G (2d) B3LYP/6-311 باستخدام حسابات النقطة الواحدة (Single-point calculations) على الأشكال الهندسية المحسنة باستخدام الطرائق WB97X-D/ 6-G(d) و B97D3/ 6-31G (d)، وذلك لأنها مناسبة لحساب أطياف البروتون النظرية للجزيئات العضوية<sup>38,39</sup>. تُحسب الانزياحات الكيميائية للرنين المغناطيسي النووي البروتوني ( $\delta$ ) عن طريق طرح الانزياحات الكيميائية للجزيئات قيد الدراسة من الانزياحات الكيميائية لرباعي ميثيل سيلان، TMS (كمراجع). يتم حساب الانزياحات الكيميائية ( $\delta$ ) من خلال العلاقة:

$$\delta = \sigma_{TMS} - \sigma \quad (31)$$

تم عرض التغيرات في الانزياحات الكيميائية لضيف AZ قبل وبعد التعقيد في الجدول 17 والشكل 29. يتضح إدراج AZ في تجويف  $\beta$ -CD من خلال التغير في الانزياحات الكيميائية للبروتونات الأخيرة المغلفة قبل التعقيد، وقيم الانزياحات الكيميائية لنفس البروتونات التجريبية<sup>7</sup> والحسابية بعد التعقيد. مثلاً قيم الانزياحات الكيميائية التجريبية ( $\delta$  H166: 2.80ppm) قريبة من قيم الانزياحات الكيميائية النظرية في الاتجاه A ( $\delta$  H166: 3.42ppm) أين الفرق لا يتجاوز في معظم القيم 1ppm عكس الاتجاه B ( $\delta$  H166: 4.55ppm). لوحظ أكبر انزياح كيميائي بين الانزياحات الكيميائية الحسابية و التجريبية في البروتون ( $\delta$  H156: 9.04 ppm) في الاتجاه B. يجب أن نتذكر أن البنيتين النظريتين اللاتين تظهران الحد الأدنى للطاقة هما الاتجاهان، ولكنهما يعتمدان على نتائجنا النظرية و النتائج التجريبية ومنه يمكن اعتبار التوجه A هو الهيكل الأكثر ملاءمة.

<sup>37</sup> M. Zaboli, H. Raissi, *StructChem.*, **2015**, 26, 1059.

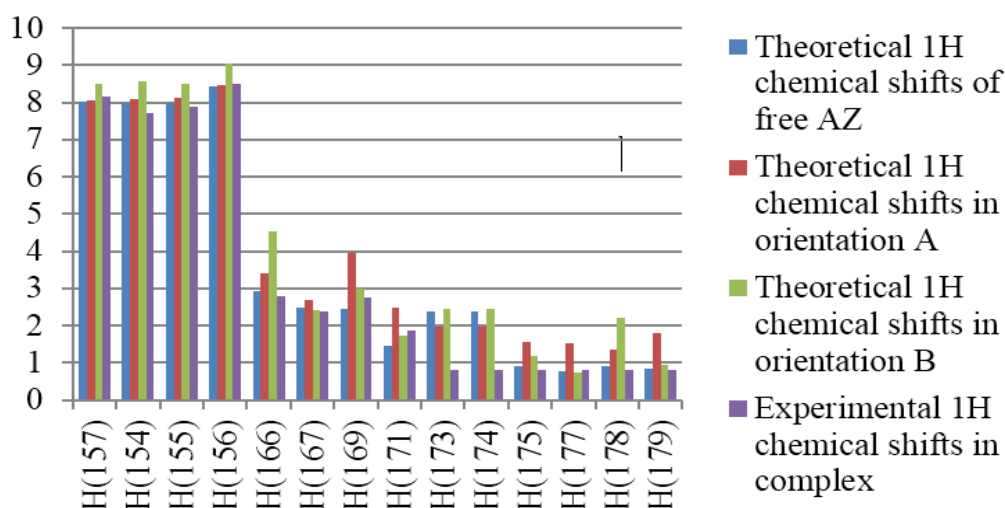
<sup>38</sup> Y. Erdogdu, D. Manimaran, M. T. Güllüolu, M. Amalanathan, I. Hubert Joe, S. Yurdakul, *J Optics Spectro.*, **2013**, 114, 525.

<sup>39</sup> H. Yuksek, *J.Mol.Sci.*, **2005**, 6, 219.



الجدول (17): الانزياحات الكيميائية التجريبية والنظرية لـ AZ قبل وبعد التعقيد و  $\beta$ -CD/AZ بمقاربة GIAO محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D و B97D3 في الطور المائي.

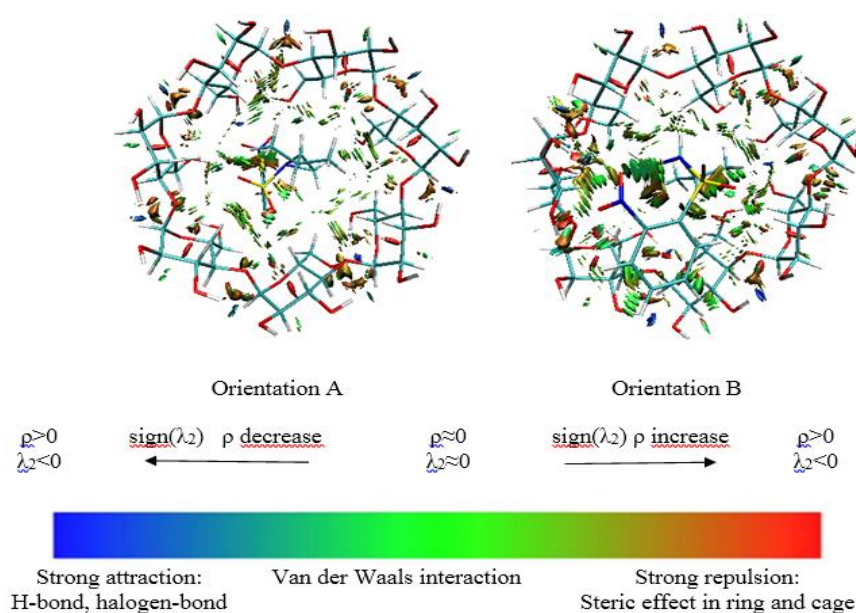
Protons	Calculated			Experimental	
	AZ free	AZ in complex Orientation A	AZ incomplex Orientation B	AZ free	AZ in complex
H (157)	8.04/ 0.85	8.07/8.20	8.50/ 8.71	8.52	8.17
H (154)	7.99/ 8.18	8.08/ 8.24	8.58/ 8.72	8.14	7.71
H (155)	7.99/ 8.17	8.13/ 8.28	8.49/8.75	8.02	7.90
H (156)	8.42/ 8.54	8.48/8.50	9.04/8.87	7.68	8.50
<b>H (166)</b>	<b>2.93/ 3.10</b>	<b>3.42/3.18</b>	<b>4.55/ 4.41</b>	<b>1.50</b>	<b>2.80</b>
H (167)	2.50/ 2.61	2.70/ 2.86	2.40/ 2.60	1.50	2.38
H(169)	2.46/ 2.58	3.95/3.94	2.99/2.86	1.59	2.75
H (171)	1.47/1.70	2.50/ 2.66	1.74/ 1.77	1,98	1.87
H(173)	2.38/ 2.47	1.98/2.24	2.44/ 2.56	0.88	0.82
H(174)	1.05/ 1.21	1.36/1.56	2.15/ 2.04	0.88	0.82
H(175)	0.90/ 1.05	1.57/1.48	1.19/1.30	0.88	0.82
H (177)	0.78/ 0.94	1.51/ 1.45	0.74/1.00	0.84	0.82
H (178)	0.92/1.08	1.36/1.56	2.21/1.98	0.84	0.82
H(179)	0.85/ 0.98	1.80/ 1.79	0.96/ 1.11	0.84	0.82



الشكل (29): الانزياحات الكيميائية التجريبية والنظرية لبروتونات AZ قبل وبعد التعقيد و بروتونات  $\beta$ -CD/AZ محسوبة باستخدام طريقة WB97X-D.

## III-3-9-تحليل (NCI) Non-covalent interaction

توفر طريقة تحليل التفاعل غير التساهمي تصوراً بيانياً للمناطق التي تحدث فيها التفاعلات غير التساهمية مثل الروابط الهيدروجينية وتفاعلات فان دير فالس والتفاعلات الفراغية<sup>41,40</sup> في الفضاء الحقيقي. في الآونة الأخيرة، يمكن لتحليل NCI التعرف على التفاعلات الضعيفة أحسن من تحليل<sup>43,42</sup> AIM. في التصور المكاني ثلاثي الأبعاد لسطح متساوي NCI الموضح في الشكل 30، يكون مخطط ترميز الألوان على النحو التالي: يشار إلى تفاعلات Van der Waals بواسطة بقعة خضراء، وتظهر تفاعلات رابطة الهيدروجين القوية بواسطة بقعة زرقاء ويتم تصور قوى steric بواسطة البقعة الحمراء. من تحليل (NCI) (الشكل 30)، لاحظنا وجود بقع خضراء، بين AZ و CD في كلا الاتجاهين A و B، مما يشير إلى جاذبية ضعيفة بسبب تفاعل van der Waals، وهناك أيضاً بعض البقع الزرقاء للهيدروجين والتي تمثل تفاعلات الروابط الهيدروجينية بين الضيف والمضيف. كما لاحظنا أيضاً ظهور ضعيف لتفاعلات فان دير فالس، وتفاعلات رابطة الهيدروجين الجزئية الضعيفة في  $\beta$ -CD بين الهيدروكسيل الأولي والثانوي والتنافر الفاصل في الحلقة العطرية لـ AZ وحلقات  $\beta$ -CD.



الشكل (30): تحليل NCI لمركب تضمين AZ/ $\beta$ -CD محسوبة باستخدام طريقة WB97X-D في الطور الغازي.

<sup>40</sup> E. Zahedi, S. Shaabani, A. Shiroudi, *J. Phys Chem. A.*, **2017**, 121, 8504.

<sup>41</sup> N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Liq.*, **2018**, 49, 454.

<sup>42</sup> N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, *J. Mol. Graph Model.*, **2018**, 81, 50.

<sup>43</sup> N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Graph. Model.*, **2017**, 78, 48.

## III-4- خاتمة

في نهاية هذا الفصل يمكننا تأكيد تضمين AZ داخل تجويف  $\beta$ -CD (1:1) في كلا الاتجاهين A و B و الطورين الغازي والمائي.

طاقة التعقيد في الاتجاه A أكثر سلبية من طاقة التعقيد في الاتجاه B، لذلك كان الاتجاه A أكثر ملاءمة من الاتجاه B.

الأشكال الهندسية المحسنة بواسطة الطرائق B3LYP و WB97X-D و B97D3 مع الأساس (d) 6-31G في الطورين الغازي والمائي والاتجاهين A و B توضح ان AZ مغلف جزئياً في تجويف  $\beta$ -CD. كما تشير نتائج الهياكل الهندسية ان جزيء AZ، قد خضع مقارنةً بهندسته الأولية لتعديلات في المعلمات الهندسية بعد التعقيد. تم الحصول على أفضل النتائج من خلال حسابات WB97X-D و B3LYP / 6-31G (d) مقارنة بـ B97D3 / 6-31G (d).

بين فرق الطاقة ( $\Delta E$  (HOMO-LUMO)) ان الاتجاه A في كلا الطورين هو المفضل مقارنة بالاتجاه B. هذه النتائج تتفق جيداً مع نتائج طاقة التعقيد.

قيم الطاقة الحرة  $\Delta G^0$  سالبة مما يعني أن عملية إدراج AZ في  $\beta$ -CD هي عملية تلقائية، كما أن قيم المحتوى الحراري  $\Delta H^0$  والإنتروبيا  $\Delta S^0$  سالبين في كلا الاتجاهين وهذا يعني ان عملية التضمين AZ تجويف  $\beta$ -CD هي عملية طاردة للحرارة.

تم إجراء تحليل NBO و NCI لتحديد التفاعلات المختلفة الموجودة بين الضيف والمضيف، والتي تشير إلى أن الروابط الهيدروجينية بين AZ وجزيء  $\beta$ -CD تلعب دوراً هاماً في عملية التضمين واستقرار المجمع.

أخيراً، أكدت الخصائص الطيفية المحسوبة NMR تكوين مجمع التضمين  $\beta$ -CD / AZ و ذلك عن طريق مقارنة نتائجنا النظرية التي تم الحصول عليها مع النتائج التجريبية.

خاتمة عامة

خلال هذا العمل، أجرينا دراسة نظرية على المستوى الجزيئي لعملية تضمين AZ في  $\beta$ -CD، بناءً على النتائج التجريبية التي تظهر تضمين القياس المتكافئ 1:1.

من أجل إعادة إنتاج البيانات التجريبية والتنبؤ بالروابط غير التساهمية المختلفة المشاركة في تكوين مجمع التضمين هذا، تم استخدام العديد من الأساليب النظرية وتنفيذها. استخدمنا بعض طرائق ميكانيكا الكم مثل: الطريقة شبه التجريبية PM3، ونظرية الكثافة الوظيفية DFT بدمج الدوال الوظيفية الهجينة التبادل-ارتباط المختلفة: B3LYP، WB97X-D و B97D3 مع الأساس 6-31G (d) في الطورين الغازي والمائي وفي الاتجاهين A و B.

سمح لنا التحقيق النظري الذي تم إجراؤه بتسليط الضوء على تشكل معقد التضمين AZ/ $\beta$ -CD، بالإضافة إلى طريقة إدخال جزيء الضيف في تجويف جزيء المضيف  $\beta$ -CD. بناءً على نتائج جميع الحسابات التي تمت مناقشتها سابقاً في هذا البحث، توصلنا إلى ما يلي:

يُظهر فحص الهياكل الهندسية الأكثر استقراراً لمجمعات التضمين والتفاعلات المسؤولة عن تكوينها في الطور الغازي والمائي أن جزيء AZ قد تم دمج جزئياً في تجويف  $\beta$ -CD في الاتجاهين، وأكثرها تفضيلاً هو الاتجاه A. تم الحصول على أفضل النتائج من خلال حسابات WB97X-D و B3LYP / 6-31G (d) مقارنة بـ B97D3 / 6-31G (d).

تلعب طاقة التشوه، سواء كانت لـ  $\beta$ -CD لاحتواء AZ في تجويفه أو جزيء الضيف AZ من أجل التكيف مع تجويف المضيف، دوراً مهماً في استقرار النظام بأكمله أثناء التعقيد. لذلك يبدو أنها أحد العوامل المحددة في تكوين مجمعات التضمين.

تشير نتائج الهيكلة الهندسية إلى أنه، مقارنةً بهندسته الأولية، يخضع جزيء AZ بعد التعقيد لتعديلات في المعلمات الهندسية، إما عن طريق ضغط أو استطالة الروابط أو عن طريق تشوه زوايا التكافؤ وزوايا ثنائية السطح هذه الأخيرة التي كان ملحوظاً بدرجة كبيرة تشوهاً. وهذا مما سمح بتكوين مركب تضمين مستقر في كلا الطورين الغازي والمائي.

قيم طاقة غيبس الحرة  $\Delta G^0$  في الطورين سالبة مما يعني إلى أن عملية إدراج AZ في  $\beta$ -CD هي عملية تلقائية بطبيعتها، كما أن المحتوى الحراري  $\Delta H^0$  والإنتروبيا  $\Delta S^0$  سالبين في كلا الاتجاهين مما يعني تكوين مجمع التضمين هو عملية طاردة للحرارة.

فرق الطاقة  $\Delta E$  (HOMO-LUMO) للاتجاه A (في الطورين الغازي والمائي) أكبر من فرق الطاقة في الاتجاه B. هذه النتائج تتفق جيداً مع نتائج طاقة التعقيد.

يشير توزيع الشحنات الذرية لـ AZ المحسوبة باستخدام NBO إلى أنه عندما يتفاعل جزيء الضيف مع  $\beta$ -CD فإن توزيع الشحنات الذرية قبل التغليف تختلف عن تلك التي بعد التغليف. تم إجراء تحليل NBO و NCI لتأكيد وتقدير وتحديد التفاعلات المختلفة الموجودة بين الضيف ومجموعات الهيدروكسيل الاولية والثانوية الخاصة بـ  $\beta$ -CD، والتي تشير إلى أن الروابط الهيدروجينية بين جزيء الضيف وجزيء المضيف تلعب دورًا مهمًا في عملية التعقيد واستقرار المجمع. أخيرًا، أكدت الخصائص الطيفية المحسوبة NMR تكوين مجمع التضمين AZ/ $\beta$ -CD. سمح لنا هذا بمقارنة نتائجنا النظرية التي تم الحصول عليها مع النتائج التجريبية. جميع النتائج الحسابية التي تحصلنا عليها في هذا البحث تتفق بشكل جيد مع البيانات التجريبية. تعكس هذه النتائج الدور التكميلي والتوافقي بين الكيمياء الحاسوبية والتجريبية.

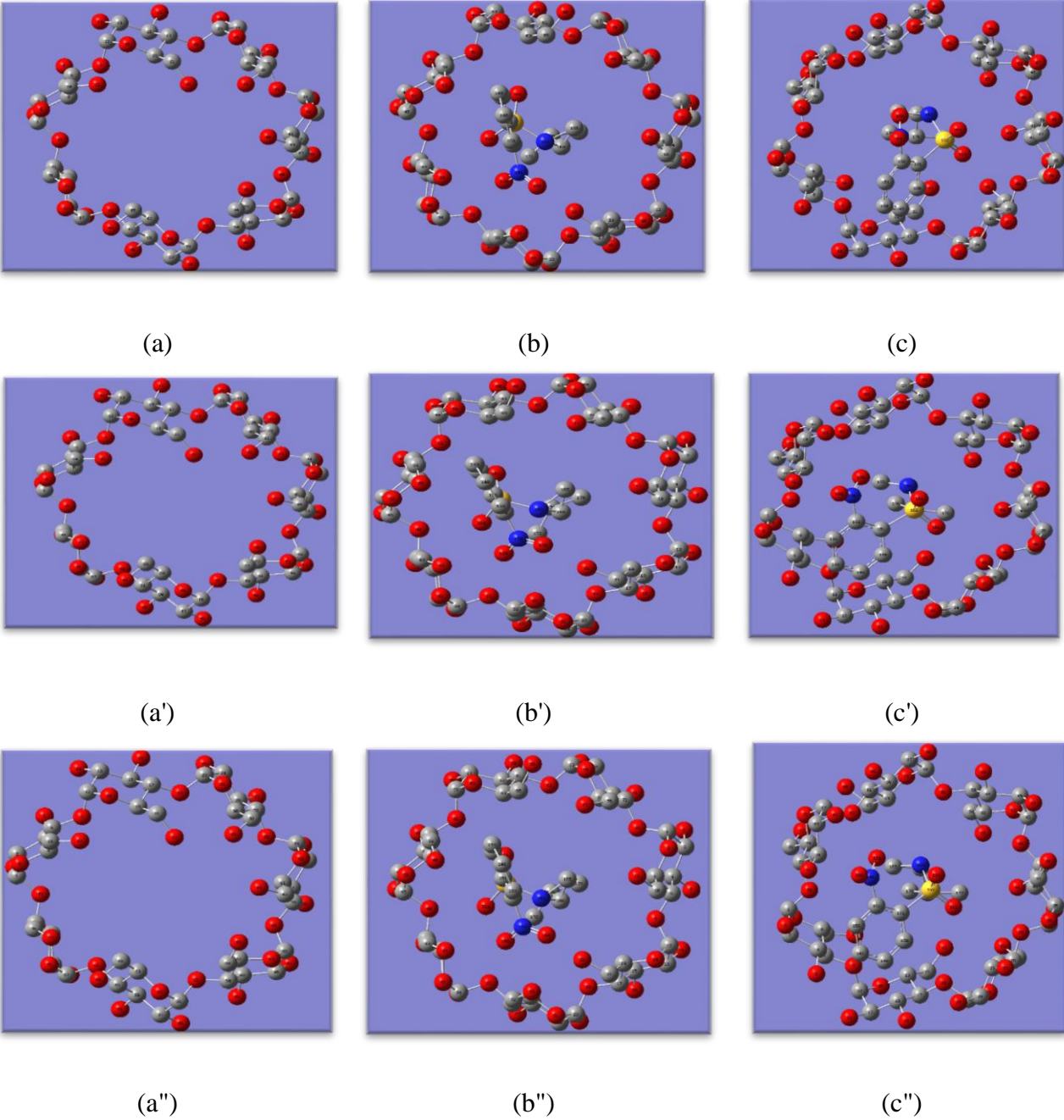
### أفاق الدراسة

من خلال هذه الدراسة يمكننا اقتراح المواضيع التالية التي من الممكن ان تشكل امتداد وتكملة لهذا الموضوع:

- دراسة تعقيد الضيف AZ مع مشتقات  $\beta$ -CD أو مضيفات اخرى.
- دراسة تعقيد  $\beta$ -CD مع متماكب من متماكبات الضيف AZ ونجري المقارنة بين الاثنين.
- استخدام طرائق أخرى جديدة في الكيمياء الحاسوبية.
- دراسة حسابات نظرية أخرى مثل: ONIOM calculations، Local reactivity descriptors، AIM analysis ..... Molecular electrostatic potential (MESP) analysis
- دراسة عملية تضمين  $\beta$ -CD مع مركبات دوائية جديدة كالتى تستخدم في الامراض السرطانية وكوفيد-19.
- دراسة النشاط البيولوجي لمركب التضمين AZ/ $\beta$ -CD.

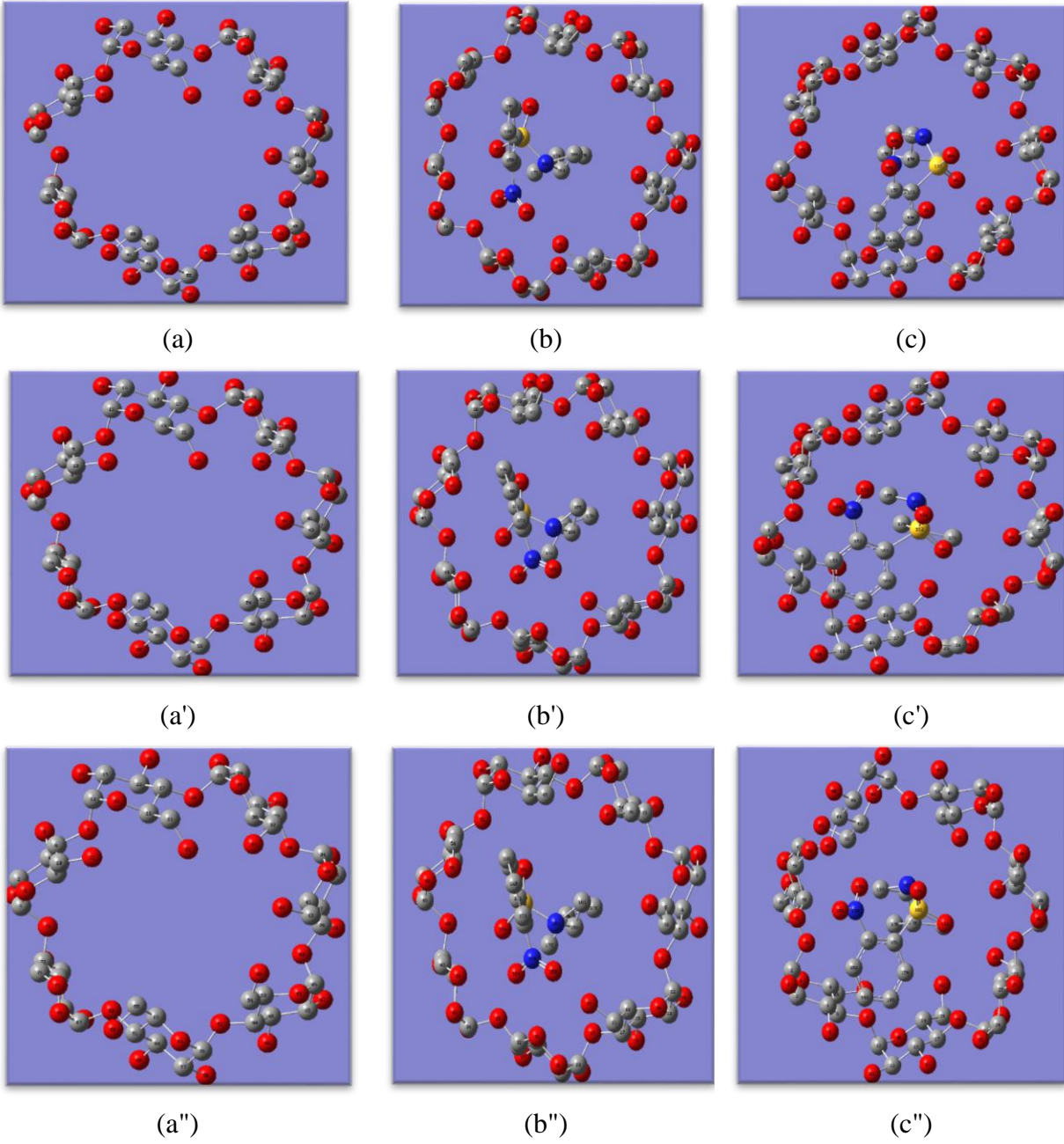
الملاحق

الملحق الأول: الحسابات النظرية  
1-1- البنية الفراغية



الشكل (1): الهياكل الهندسية لمجمع  $\beta$ -CD قبل (a) وبعد التعقيد (b, c) في الاتجاهين A و B محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP (a, b, c) و WB97X-D (a', b', c') و B97D3 (a'', b'', c'') مع الاساس (d) 6-31G في الطور الغازي.





الشكل (2): الهياكل الهندسية لمجمع  $\beta$ -CD قبل (a) وبعد التعقيد (b, c) في الاتجاهين A و B محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP (a, b, c) و WB97X-D (a', b', c') و B97D3 (a'', b'', c'') مع الاساس (d) 6-31G في الطور المائي.

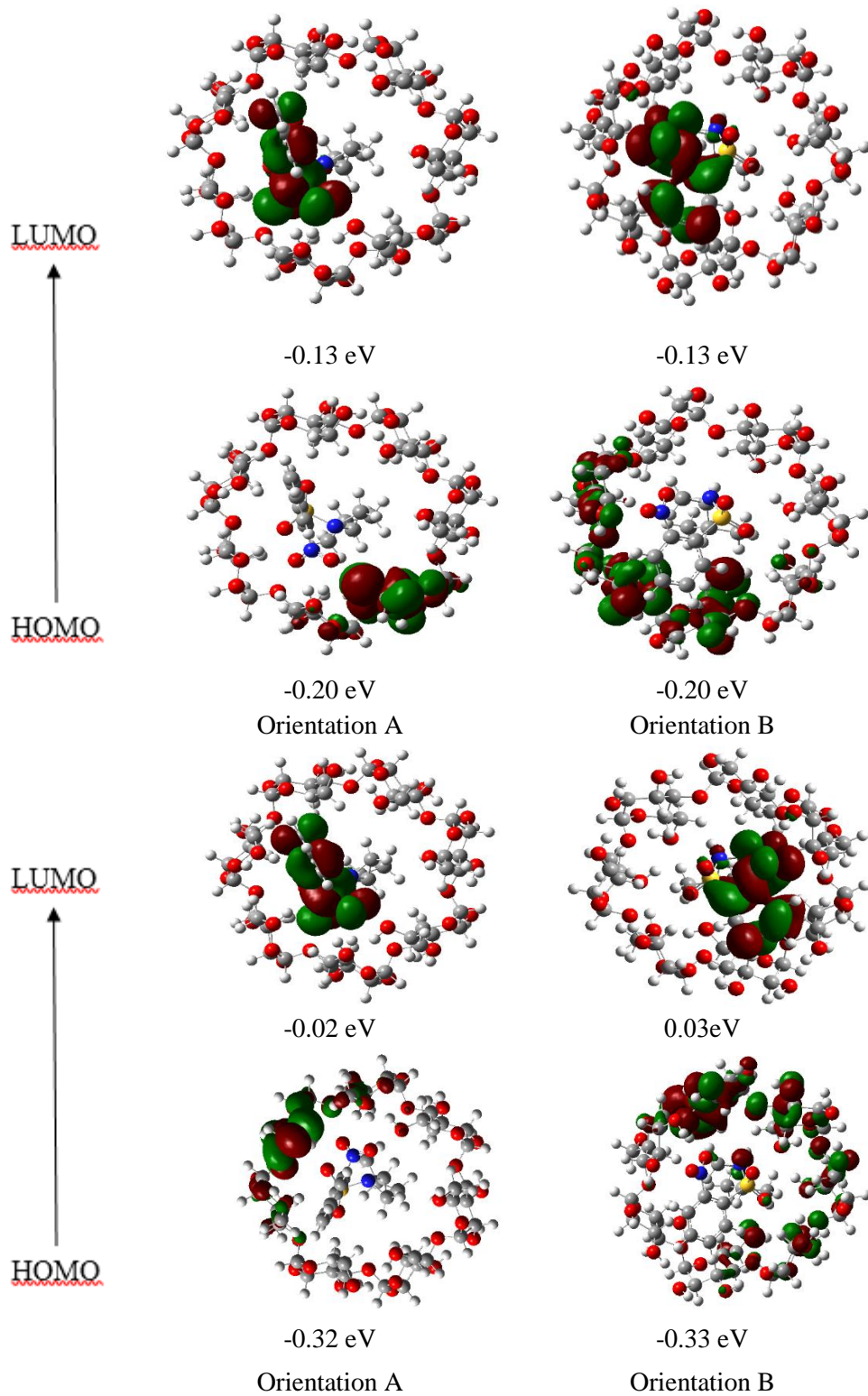
bond lengths (Å <sup>0</sup> )	Aqueous Phase		
	AZ free	OrientationA	OrientationB
<b>S162-N163</b>	1.68273/1.65295/1.69716	1.67923/1.65960/1.69699	1.69039/1.66132/1.70028
<b>S162-O164</b>	1.46614/1.45449/1.47507	1.47358/1.45917/1.47975	1.46619/1.45482/1.47516
<b>S162- O161</b>	1.46972/1.45653/1.47751	1.47349/1.45982/1.48063	1.47173/1.45844/1.47950
<b>S162-C151</b>	1.82401/1.80249/1.82278	1.81353/1.79412/1.81394	1.82429/1.81054/1.83319
<b>N163- C165</b>	1.46979/1.45979/1.47411	1.48326/1.47484/1.48659	1.47222/1.45924/1.46937
<b>N158-C152</b>	1.47150/1.46921/1.48145	1.46752/1.46340/1.47332	1.47007/1.46522/1.47461
<b>N158-O160</b>	1.22962/1.21949/1.23471	1.22386/1.21293/1.22780	1.22977/1.21372/1.22990
<b>N158-O159</b>	1.22898/1.21923/1.23359	1.23635/1.22769/1.24384	1.22939/1.22741/1.24396
<b>bond angles (°)</b>			
<b>S162-N163-O164</b>	33.61497/33.75817/33.89177	33.26348/33.58586/33.59052	33.57369/33.64639/33.78096
<b>S162-N163-O161</b>	33.83960/34.16348/33.82968	30.62882/30.61003/30.16924	33.25075/33.29984/33.31826
<b>C170-C172-C176</b>	34.55478/34.46378/34.40072	34.77418/34.45766/34.39909	34.80691/34.68896/34.66835
<b>N158-O159-O160</b>	27.76198/27.58205/27.48107	27.66842/27.50450/27.36847	27.76994/27.79304/27.80875
<b>dihedral angles (°)</b>			
<b>S162-N163-O164- O161</b>	30.70788/30.48280/30.41600	26.61385/26.63182/26.00036	30.26594/29.82251/29.96993
<b>S162-N163-O161- C151</b>	38.13283/38.49055/37.98900	46.02482/46.78452/47.08488	38.46223/38.62168/38.11945
<b>C170-C172-C176- C168</b>	34.14723/34.24542/34.12439	34.21629/35.00111/34.90168	34.44519/35.66608/35.02687
<b>N158-O159-O160- C152</b>	-1.35747/-1.75408/-1.68627	1.83827/1.98142/2.26811	-1.26092/-0.87462/-0.97790

**الجدول (1):** أطوال الروابط وزوايا التكافؤ وزوايا ثنائية السطح لـ AZ قبل وبعد التضمين محسوبة باستخدام الطرائق: WB97X-D / 6- و B3LYP / 6-31G (d) في الطور المائي.

$\beta$ -CD libre	Orientation A	Orientation B	
<b>Primary hydroxyls</b>			
<b>O33-O44</b>	2.87745/2.81748/2.82988	4.47497/4.26138/4.38600	2.88499/2.83656/2.87684
<b>O44-O55</b>	2.91385/2.84490/2.86830	4.48139/34.24357/4.1077	2.92081/2.91342/2.92434
<b>O55-O66</b>	6.52148/6.32391/6.42392	6.74295/6.25426/6.48181	6.59053/6.52657/6.67998
<b>O66-O77</b>	2.93043/2.87780/2.91839	3.33250/3.28846/3.14683	2.92799/2.85705/2.90019
<b>O77-O11</b>	5.68356/5.36901/5.40219	4.19293/4.03776/4.05816/	5.92537/5.47382/5.83931
<b>O11-O22</b>	4.01959/3.88556/3.98790	5.08010/4.77522//4.90229	3.86616/4.17089/3.72865
<b>O22-O33</b>	2.80874/2.77578/2.78973	2.79025/2.76628//2.78196	2.80642/2.76101/2.85841
<b>Secondary hydroxyls</b>			
<b>O71-O60</b>	5.65762/5.66042/5.66479	5.55368/5.53618/5.63453	5.70898/5.67784/5.73510
<b>O60-O49</b>	5.30086/5.27200/5.27510	5.24720/5.33409/5.27065	5.27818/5.26078/5.14032
<b>O49-O38</b>	5.49229/5.41074/5.47040	5.24420/5.23360/ 5.22150	5.50225/5.36287/5.43023
<b>O38-O27</b>	5.64389/5.57631/5.63669	5.26248/5.28113/5.29042	5.63213/5.45008/5.57788
<b>O27-O16</b>	5.56535/5.56129/5.58631	5.36603/5.25637/5.34041	5.56804/5.61999/5.55217
<b>O16-O5</b>	5.26304/5.18641/5.21466	5.33973/5.36360/5.34380	5.22621/4.89608/4.89831
<b>O5-O71</b>	5.27077/5.26756/5.32252	5.22360/5.16000/5.19366	5.18510/5.25145/5.19062
<b>Glycosidic oxygens</b>			
<b>O29-O40</b>	4.39088/4.35035/4.35875	4.43646/4.37455/4.40031	4.39509/4.27142/4.39606
<b>O40-O51</b>	4.41750/4.34961/4.39744	4.39126/4.36367/4.38577	4.43682/4.40190/4.44992
<b>O51-O62</b>	4.52815/4.45517/4.50084	4.50557/4.41315/4.44390	4.47062/4.42274/4.36086
<b>O62-O73</b>	4.31184/4.30791/4.29044	4.44092/4.42730/4.43839	4.33083/4.24519/4.23917
<b>O73-O7</b>	4.32716/4.26426/4.30132	4.38026/4.31327/4.35330	4.32718/4.30890/4.38118
<b>O7-O18</b>	4.53433/4.45691/4.50088	4.46711/4.38498/4.41183	4.52009/4.31318/4.42107
<b>O18-O29</b>	4.45448/4.42114/4.43573	4.47212/4.41854/4.45144	4.47775/4.47633/4.39282

الجدول (2): أطوال الروابط لـ  $\beta$ -CD قبل وبعد التعقيد محسوبة باستخدام الطرائق: B3LYP / 6-31G (d) / WB97X-D / 6-3G (d) / B97D3 / 6-31G (d) في الطور المائي.

## 2-1- المدارات الجزيئية الحدودية HOMO-LUMO



الشكل (3): المدارات الجزيئية الحدودية HOMO و LUMO لمركب AZ /  $\beta$ -CD محسوبة باستخدام الطرائق: B97D3 / 6-31G (d) في الطور المائي و WB97X-D/ 6-3G (d) في الطور الغازي.

## I-3- الشحنات الذرية

الجدول (3): الشحنات الذرية لمulliken لـ AZ قبل وبعد التضمين في  $\beta$ -CD محسوبة باستخدام

B97D3/ 6-31G (d) في الطور المائي.

	AZ B97D3	Complex A	Complex B
1C	-0,142131	-0,143305	-0,1276
2C	-0,109303	-0,11456	-0,123135
3C	-0,173208	-0,156861	-0,177531
4C	-0,189003	-0,176672	-0,201115
5C	0,248466	0,256094	0,26652
6C	-0,121045	-0,119468	-0,140212
7H	0,193262	0,193949	0,194484
8H	0,190904	0,190067	0,19615
9H	0,213017	0,217283	0,222109
10H	0,203116	0,205211	0,209049
11N	0,348885	0,363108	0,364432
12O	-0,361138	-0,378928	-0,393459
13O	-0,367655	-0,350569	-0,356978
14O	-0,528745	-0,527894	-0,525861
15S	1,185524	1,275398	1,199846
16N	-0,507821	-0,547953	-0,508797
17O	-0,523281	-0,541014	-0,519063
18C	-0,212565	-0,26569	-0,24825
19H	0,199766	0,209395	0,216595
20H	0,200712	0,219166	0,199414
21C	0,004412	-0,026813	-0,012617
22H	0,188935	0,225585	0,197276
23C	-0,117304	-0,125917	-0,114926
24H	0,149023	0,166541	0,149618
25C	-0,480779	-0,510282	-0,525455
26H	0,180467	0,190638	0,191719
27H	0,156744	0,155301	0,165711
28H	0,153973	0,168619	0,151756
29C	-0,464894	-0,509824	-0,503256
30H	0,158467	0,173633	0,15501
31H	0,162301	0,159729	0,186303
32H	0,160896	0,179813	0,167774

الجدول (4): الشحنات الذرية لمulliken لـ AZ قبل وبعد التضمين في  $\beta$ -CD محسوبة باستخدام WB97X-D/ 6-31G (d) في الطور المائي.

	AZ	Complex A	Complex B
1C	-0,175836	-0,178024	-0,162963
2C	-0,143011	-0,151434	-0,146746
3C	-0,19061	-0,155896	-0,181174
4C	-0,216294	-0,196297	-0,22697
5C	0,24455	0,248888	0,256927
6C	-0,151582	-0,150509	-0,168484
7H	0,229916	0,229925	0,229815
8H	0,227245	0,225492	0,209727
9H	0,241633	0,228312	0,239003
10H	0,241598	0,243372	0,244078
11N	0,393526	0,407472	0,411091
12O	-0,386737	-0,406437	-0,414751
13O	-0,391475	-0,370445	-0,372421
14O	-0,564898	-0,561831	-0,556663
15S	1,268516	1,349117	1,278762
16N	-0,53765	-0,584188	-0,542449
17O	-0,559795	-0,570995	-0,555941
18C	-0,236669	-0,274986	-0,249219
19H	0,225759	0,233622	0,2206
20H	0,215818	0,221867	0,208054
21C	-0,006432	-0,026276	-0,009886
22H	0,215299	0,233598	0,202369
23C	-0,148093	-0,152627	-0,133509
24H	0,160106	0,180179	0,161468
25C	-0,517719	-0,528036	-0,533061
26H	0,19047	0,190239	0,192334
27H	0,175454	0,174237	0,189246
28H	0,170677	0,172258	0,148986
29C	-0,503982	-0,526843	-0,528045
30H	0,172939	0,17682	0,164776
31H	0,18023	0,17839	0,203266
32H	0,177047	0,177808	0,172046

الملحق الثاني: المقال.

Phys. Chem. Res., Vol. 10, No. 1, 69-87, March 2022

DOI: 10.22036/pcr.2021.288704.1920

## Theoretical Investigation on Inclusion Complex of (S)-2-Isopropyl-1-(o-nitrophenyl) Sulfonyl Aziridine with $\beta$ -Cyclodextrin

H. Nouioua<sup>a,b,\*</sup>, T. Abbaz<sup>a,b</sup>, B. Harkati<sup>c</sup>, A.K. Gouasmia<sup>a</sup> and D. Villemin<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Organic Materials and Heterochemistry, Larbi Tebessi University, Tebessa, 12000, Algeria

<sup>b</sup>Laboratory of Organic Chemistry and Interdisciplinarity "LCOI", University of Mohamed-Cherif Messaadia, Souk Ahras, 41000, Algeria

<sup>c</sup>Laboratory of Active Molecules and Applications, Larbi Tebessi University, Tebessa, 12000, Algeria

<sup>d</sup>Laboratory of Molecular and Thio-Organic Chemistry, UMR CNRS 6507, INC3M, FR 3038, Labex EMC3, Ensicaen & University of Caen, Caen 14050, France

(Received 31 May 2021, Accepted 26 August 2021)

The present work aims to study the theoretical chemistry applied to organic systems such as host/guest inclusion complexes. In literature, different molecular modeling computational methods have been used to study the complexation of the host  $\beta$ -cyclodextrin molecule ( $\beta$ -CD) with the guest (S)-2-Isopropyl-1-(o-nitrophenyl) sulfonyl aziridine molecule (AZ). Among such methods are semi-empirical (PM3) and Density Functional Theory (DFT) calculations in gas and aqueous phases. The present paper focuses on complexation, interaction, deformation energies determination, besides geometries, electronic structure, and chemical reactivity to describe the changes of AZ during encapsulation in two phases and at two orientations. Long-range corrected hybrid functional (WB97X-D/6-31G(d) basis) was used and the results clearly indicate that the formed complex is energetically preferred in both phases. The orientation in which the guest molecule pointed toward the secondary hydroxyls of  $\beta$ -CD showed good compatibility with the experimental results. The Natural Population Analysis (NPA) charges obtained from NBO analysis were used in order to find out the possible coordination modes of the AZ compound with  $\beta$ -CD. Natural bond orbital analysis (NBO) and Non-covalent interaction (NCI) analysis were performed on the  $\beta$ -CD/AZ complex to understand the different interactions. The <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance (NMR) of the complex was studied using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO).

**Keywords:**  $\beta$ -Cyclodextrin, AZ, DFT, NBO and NCI

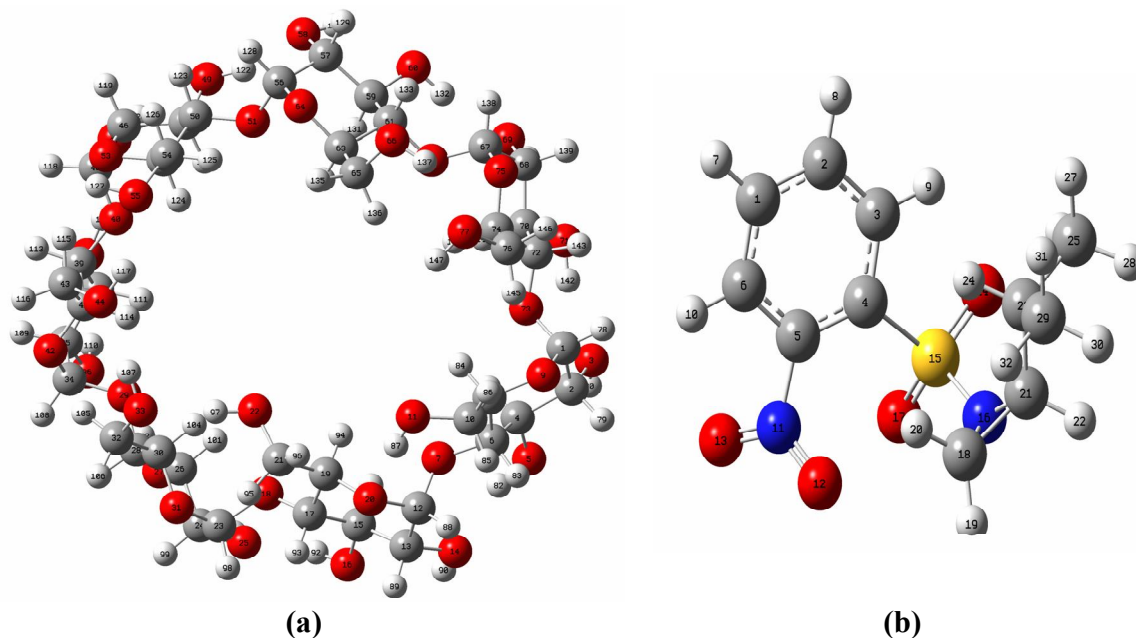
## INTRODUCTION

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides that can be obtained artificially by enzymatic conversion of amylose using the enzyme cyclodextrin glycosyltransferase (CGTase) of bacterial origin. The three most commonly used CDs are  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD, and  $\gamma$ -CD, which consist of 6, 7, and 8 subunits of D-glucopyranose, respectively [1,2] linked together by  $\alpha$ -glycosidic bonds (1  $\rightarrow$  4). Thus the cavity formed has non-polar carbonate and hydrophobic environment, while the outer part contains many hydroxyls

groups, which leads to the solubility of cyclodextrins in an aqueous medium. Due to the presence of mentioned non-polar cavity, cyclodextrins are able to form inclusion complexes in an aqueous medium with a variety of hydrophobic host molecules; the formation of complex depends on a proper match between the size of the host molecule and the cyclodextrin molecule. In this article,  $\beta$ -CD (Fig. 1a) has been used as a host due to its non-toxicity to the human organism. It has been used frequently in the food, pharmaceutical, and cosmetic industries.

Aziridine is an interesting class due to its chemical reactivity. They are valuable natural and/or synthetic organic compounds that are widely used to access many

\*Corresponding author. E-mail: [hadjer.nouioua@univ-tebessa.dz](mailto:hadjer.nouioua@univ-tebessa.dz)



**Fig. 1.** Molecular structures and atom numbering for  $\beta$ -CD (a) and AZ (b).

medicines and bioactive products [3,4].

Molecular modeling is a technique that not only can represent the chemical properties and chemical reactions, but also to manipulate the structure of model compounds in two or three dimensions. Actually, there are a large number of theoretical methods used in the molecular modeling of supramolecular systems. Among these methods are molecular mechanics (MM), molecular dynamics (MD), semi-empirical methods, and DFT methods that are widely used for large systems to determine the graphical representation of the geometry or configuration of the atoms of a molecule and assessing the physical and chemical properties of the molecule. Molecular modeling associated to a graphical representation of the stereochemistry allows interpretation of physical and chemical phenomenon, suggesting new experiments, and thus analyzing the results in a more significant way than the traditionally used experiments. In fact, both approaches, pure theoretical and experiment, are complementary.

This work is composed of two parts: in the first part, the processes of AZ inclusion in the  $\beta$ -CD cavity are examined using the semi-empirical PM3 method for determining minimum energy structures. In the second part, the more

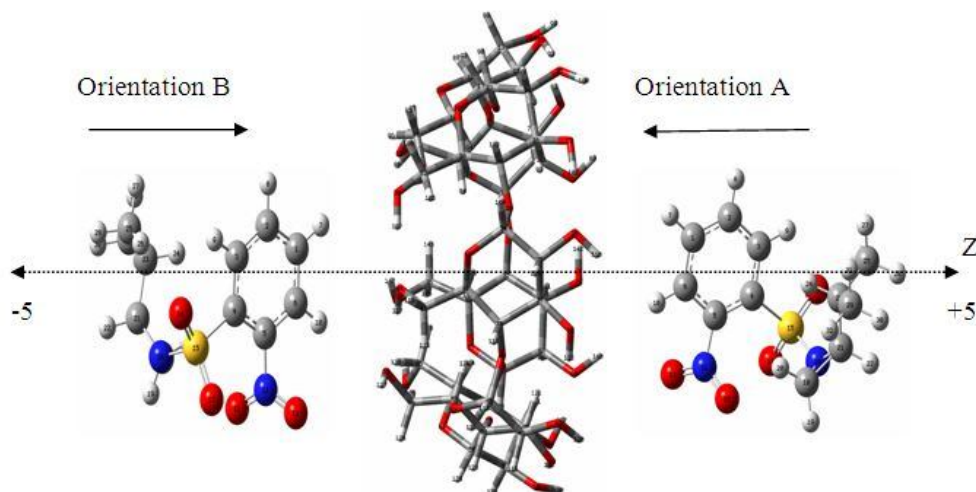
stable complex, obtained through PM3 calculations, are improved by the density functional theory (DFT) using the functionals B3LYP [5,6], WB97X-D [7], and B97D3 [8,9], and 6-31G(d) basis set in gas and aqueous phases. In this part, complexation, interaction, and deformation energies, geometries, thermodynamic parameters, frontier molecular orbitals, the global indices of reactivity, the (NPA) atomic charges, and natural bond orbital (NBO) are calculated. We also systematically compare the chemical shifts deviations obtained from Gauge-Including Atomic Orbital calculations (GIAO) and corresponding experimental values of  $^1\text{H}$  NMR [10].

Finally, analysis of non-covalent interactions (NCI) as a robust approach for evaluating intermolecular interactions is considered.

## COMPUTATIONAL DETAILS

Quantum mechanical calculations were performed using density functional theory (DFT) applying the functionals B3LYP [5,6], WB97X-D [7], and B97D3 [8,9], and the 6-31G(d) basis set in the gas and aqueous phases. Gaussian 09 [11] and MOPAC 2016 [12] software were used.





**Fig. 2.** Coordinate systems used to define the complexation process for both orientations.

The initial structures of the guest AZ and the host  $\beta$ -CD were retrieved from PUBCHEM compound database [13] and Chem office3D Ultra (version10, Cambridge Software) [14], respectively. The AZ/ $\beta$ -CD complex was generated by Hyperchem 7.5 [15] molecular modeling software. The AZ and  $\beta$ -CD structures were optimized by the semi-empirical PM3 method [16]. Semi-empirical calculations were first performed using MOPAC 2016 [12], and the visualization and treatment of results were done using Gauss view 5.0 [17]. The optimized host and guest structures are shown in Fig. 1.

The coordinate system used to define complexation process is shown in Fig. 2. To inclusion the guest AZ molecule inside the  $\beta$ -CD, methods described in the literature have been followed [18-22]. The  $\beta$ -CD host is positioned at the XY plane and its center is defined as the origin of the systems coordinates. The secondary hydroxyl groups of  $\beta$ -CD are oriented in the positive direction of the Z axis, and then the mass center of the guest molecule AZ is placed at the XYZ reference center. The center of the  $\beta$ -CD host is located at the origin of the reference frame, O (0, 0.0) and  $\beta$ -CD is in fixed position. The guest to host is then moved along the Z axis from -5 to +5 Å with 1 Å step. Figure 2 shows two directions for insertion of guest molecule into the  $\beta$ -CD host molecule. This allows us to see the effects of the two types of hydroxyls: Orientation A, in which the aromatic ring is oriented toward the secondary hydroxyls of  $\beta$ -CD, and Orientation B, in which the

aromatic ring is oriented towards the basic hydroxyls of  $\beta$ -CD.

To define the host-guest interaction in the optimized geometries, several energetic expressions were used: complexation energy [23], interaction energy [24,25], and deformation energy [26].

The complexation energy is defined as the difference between the energy of the complex and the energy of the individual components in their optimized geometries, Eq. (1).

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CDfree}} + E_{\text{AZfree}}] \quad (1)$$

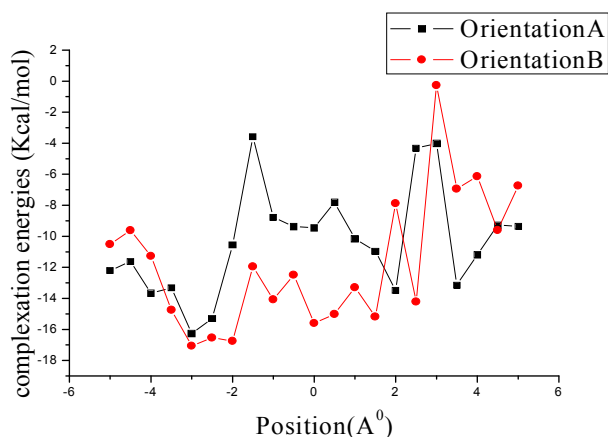
Where  $E_{\text{complex}}$  represents the energy of the complex,  $E_{\beta\text{-CD}}$  represents the energy of  $\beta$ -CD before the complexation, and  $E_{\text{AZ}}$  represents the energy of the AZ guest molecule before the complexation.

Interaction energy represents the interaction between the host molecule and the guest molecule in the inclusion complex (Eq. (2)).

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CDsp}} + E_{\text{AZsp}}] \quad (2)$$

Where  $E_{\text{complex}}$  represents the energy of the complex,  $E_{\beta\text{-CD}}$  represents the energy of  $\beta$ -CD after the complexation, and  $E_{\text{AZ}}$  represents the energy of the guest molecule after the complexation.

The last energy is the deformation energy of each host



**Fig. 3.** Complexation energies of the inclusion of AZ into  $\beta$ -CD optimized at different positions Z using (PM3 calculations).

and guest component during the formation of the complex. It is defined as the difference between the energy of the fully optimized component compared to its energy in the complex (Eqs. (3) and (4)).

$$E_{\text{deformation}}(\beta\text{-CD}) = E_{\beta\text{-CD sp}} - E_{\beta\text{-CD free}} \quad (3)$$

$$E_{\text{deformation}}(\text{AZ}) = E_{\text{AZ sp}} - E_{\text{AZ free}} \quad (4)$$

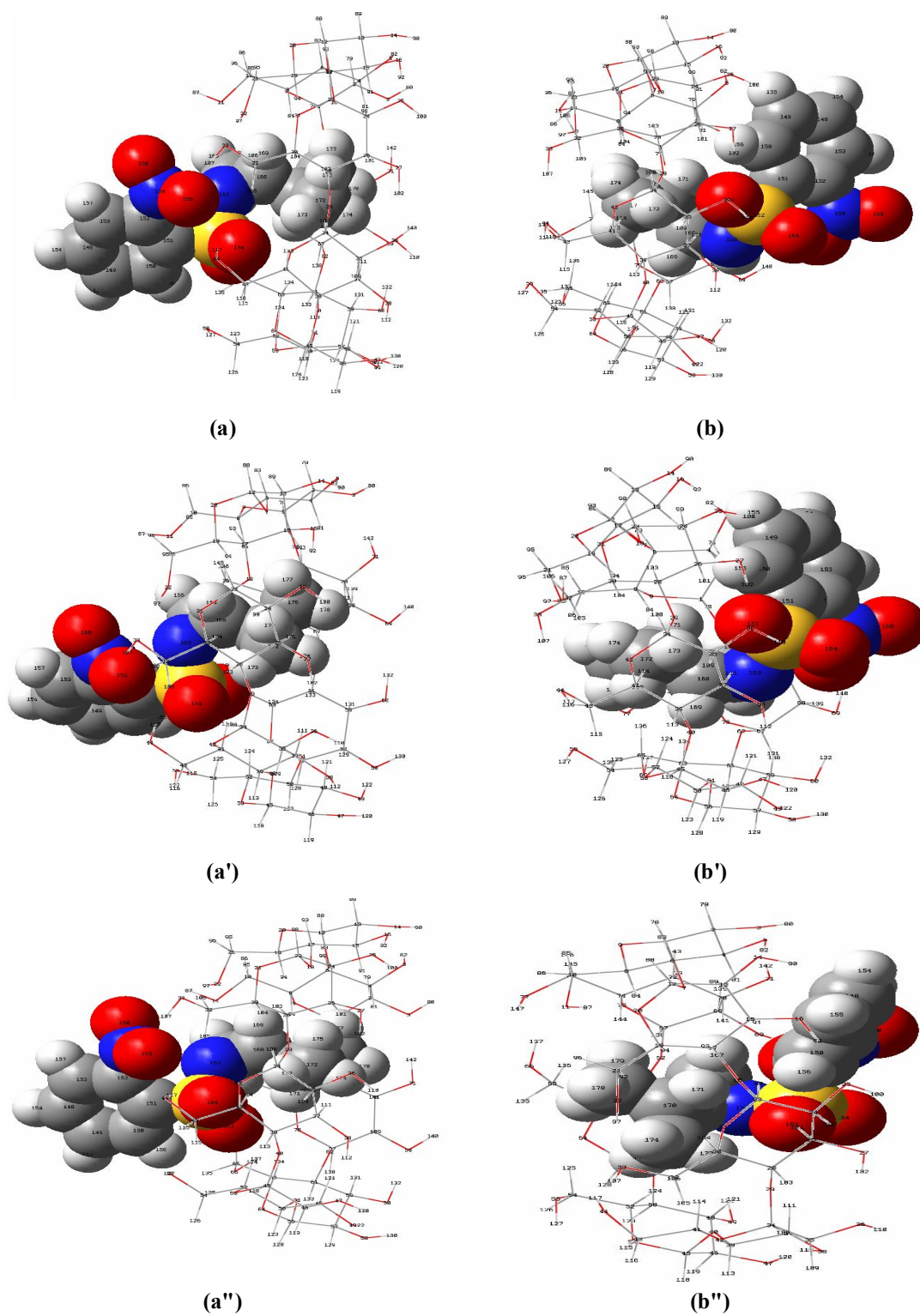
## RESULTS AND DISCUSSIONS

### Energies

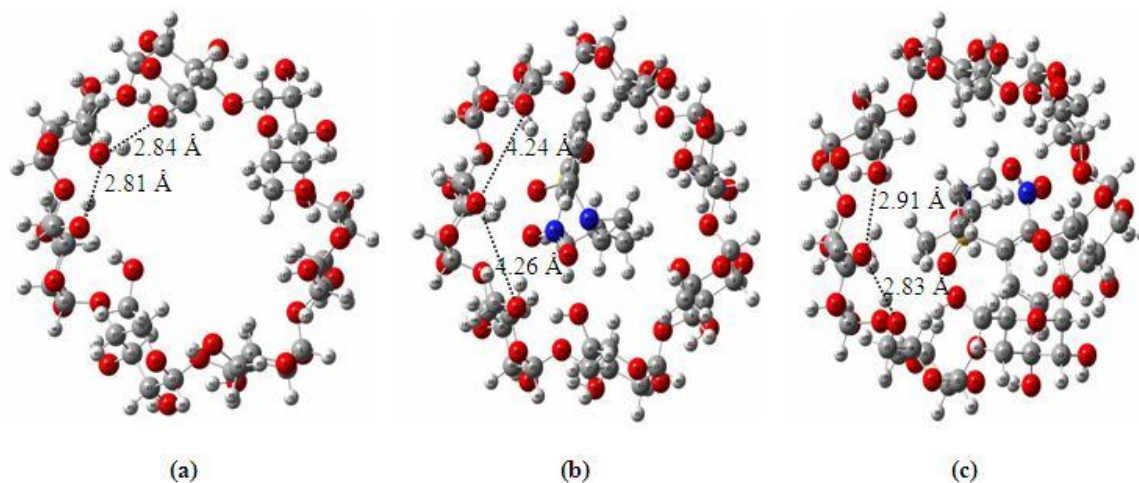
The graphical presentation of the energy changes for the insertion of AZ in the  $\beta$ -CD are shown as two curves in Fig. 3. From these curves, it is observed that the minimum energy of the more stable structures falls at  $Z = -3 \text{ \AA}$ , and  $Z = -3 \text{ \AA}$  for the two orientations A and B, respectively. The corresponding complexation energies are:  $-16.260 \text{ kcal mol}^{-1}$  and  $-17.063 \text{ kcal mol}^{-1}$  for orientations A and B, respectively. After that, the resulting complex was optimized at a high computational level using the following functionals: B3LYP/6-31G(d) and WB97X- D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d) in gas and aqueous phases. The calculation of the different energy conditions for the two orientations were reported and compared in Table 1. From Table 1, it is observed that, in contrast to PM3 semi-empirical calculations, the interaction energy is in favor of

**Table 1.** The Different Energies of  $\beta$ -CD/AZ in the Gas and Aqueous Phase were Calculated by Methods: B3LYP/6-31G(d), WB97X-D/6-31G(d), and B97D3/6-31G(d)

	Gas phase		Aqueous phase	
	Orientation A	Orientation B	Orientation A	Orientation B
<b>B3LYP/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-19.60	-6.80	-11.37	-3.52
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-25.58 (-12.01)	-8.74 (0.31)	-14.82	-4.42
$E_{\text{DEF(Host)}}$	9.52	1.38	5.79	0.53
$E_{\text{DEF(Guest)}}$	-3.54	0.56	-2.34	0.36
<b>WB97X-D/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-41.06	-37.02	-31.85	-31.38
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-52.35 (-39.24)	-46.56 (-32.00)	-40.37	-38.67
$E_{\text{DEF(Host)}}$	12.84	6.74	9.05	4.53
$E_{\text{DEF(Guest)}}$	-1.53	2.80	-0.52	2.75
<b>B97D3/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-41.66	-37.85	-33.41	-33.89
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-52.15 (-36.65)	-47.22 (-30.38)	-40.86	-39.77
$E_{\text{DEF(Host)}}$	12.20	6.66	8.17	3.77
$E_{\text{DEF(Guest)}}$	-1.70	2.70	-0.71	2.10



**Fig. 4.** Geometrical structures of the most stable complexes obtained from B3LYP/6-31G(d) (a, b), WB97X-D/6-31G(d) (a', b') and B97D3/6-31G(d) (a'', b'') calculations for AZ/ $\beta$ -CD in gas phase.



**Fig. 5.** Geometric structures of the free  $\beta$ -CD (a) and the AZ/ $\beta$ -CD complex (b, c) in the orientations A and B calculated by the method WB97X-D/6-31G(d) in the gas phase.

orientation A. It is worth noting that the complexation and interaction energies have negative values, indicating that the inclusion of AZ in  $\beta$ -CD is thermodynamically favorable, and the encapsulation processes and the calculations are in good agreement with experimental data [10]. Significantly higher values of  $\Delta E_{\text{interaction}}$  energy obtained using WB97X-D/6-31G(d) ( $-52.35 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) and B97D3/6-31G(d) ( $-40.86 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) methods, compared to B3LYP/6-31G(d) ( $-25.58 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) method. For the two methods, WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d), the dispersion effect is an important factor to study the supramolecular systems; weak dispersion forces increase with increasing the number of atoms and the molecular weight [19]. The effects of electron correlation play an important role on the nature of intermolecular interaction probably having a considerable contribution to dispersion forces [19]. The solvent effect is indicated by energy difference between the gas and aqueous phases. The results of the deformation energies of the gas and aqueous phases calculated by the three functionals are shown in Table 1. From the results, the deformation energy of the  $\beta$ -CD molecule is always higher than that of the AZ molecule in both orientations, A and B. This confirms that the flexibility of the  $\beta$ -CD structure plays an important role in increasing the intermolecular interaction and affects the stability of the whole system upon complexation [25]. Especially, the primary hydroxyl groups of  $\beta$ -CD play an important role in the formation of bonds with AZ

(see Fig. 5).

We also note that the deformation energy of the  $\beta$ -CD molecule calculated by the classic B3LYP method ( $9.52 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) is lower than that obtained using the WB97X-D/6-31G(d) ( $12.84 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) and B97D3/6-31G(d) ( $12.20 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) methods. This indicates that WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d) predict better optimized geometries than the traditional B3LYP method.

To improve the accuracy of our theoretical results, from the computation of optimized geometries, the interaction energy was corrected considering the basic set superposition error (BSSE) [27] using the counterpoise method [28] through (Eq. (5)).

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - [E_{\beta\text{-CDsp}} + E_{\text{AZsp}}] + \text{BSSE} \quad (5)$$

BSSE corrected energies are shown in brackets in Table 1.

### Geometry Optimization

According to our results, most of the geometric parameters have approximately the same values in both the gas state and the aqueous state. This let us to provide a single interpretation in the gas axis. Tables 2 and 3 report the geometrical parameters (bond lengths, bond angles, and dihedral angles) of the AZ and  $\beta$ -CD molecules before and after complexation, which are related to the most stable

**Table 2.** Geometric Parameters (Bond Lengths, Bond Angles and Dihedral Angles) for AZ before and after Inclusion in  $\beta$ -CD Calculated with B3LYP/6-31G(d)/WB97X-D/6-31G(d)/B97D3/6-31G(d) in the Gas Phase

	Gas phase		
	AZ free	Orientation A	Orientation B
Bond lengths (Å)			
O 164–O 161	2.54/2.52/2.56	2.52/2.49/2.53	2.53/2.51/2.54
O 164–S 162	1.45/1.44/1.46	1.47/1.45/1.47	1.45/1.44/1.46
S 162–O 161	1.46/1.45/1.47	1.47/1.45/1.48	1.47/1.45/1.47
N 163–C 165	1.45/1.45/1.46	1.48/1.47/1.48	1.46/1.45/1.47
Bond angles (°)			
S 162–O 164–C 151	42.10/41.96/41.92	38.89/38.00/37.84	42.04/42.35/42.02
S 162–O 164–O 161	29.75/29.49/29.39	31.01/31.28/31.04	30.32/30.23/30.24
S 162–N 163–O 164	33.20/33.32/33.54	33.15/33.34/33.50	33.18/33.22/33.43
S 162–N 163–O 161	34.01/34.20/33.87	30.83/30.68/30.16	33.24/33.16/32.53
N 158–O 159–O 160	27.31/27.18/27.00	27.39/27.26/27.07	27.33/27.44/27.34
Dihedral angles (°)			
S 162–O 164–O 161–C 151	-41.76/-41.48/-41.14	-37.48/-36.13/-35.81	-41.61/-41.63/-41.15
S 162–O 164–O 161–N 163	38.81/38.50/39.41	32.49/32.32/32.13	37.82/36.89/37.30
S 162–N 163–O 164–O 161	29.42/29.12/29.08	26.27/26.35/25.65	29.16/28.66/28.37
S 162–N 163–O 161–C 151	39.31/39.86/39.14	46.47/47.45/47.97	39.45/39.85/39.74
N 158–O 159–O 160–C 152	-2.04/-2.42/-2.46	2.37/2.57/2.76	-2.09/-1.40/-1.40

**Table 3.** The Selected Parameters for Free  $\beta$ -CD and In-complex Forms Calculated with B3LYP/6-31G(d)/WB97X-D/6-31G(d)/B97D3/6-31G(d) Methods in the Gas Phase

	Gas phase		
	$\beta$ -CD free	Orientation A	Orientation B
Primary hydroxyls			
O 33–O 44	2.90/2.83/2.85	4.37/4.21/4.32	2.91/2.85/2.92
O 44–O 55	2.91/2.84/2.86	4.48/4.16/4.26	2.94/2.92/3.09
O 55–O 66	6.64/6.45/6.52	6.56/6.21/6.30	6.74/6.71/6.91
O 66–O 77	3.00/2.94/2.96	3.25/3.22/3.16	3.00/2.91/2.97
Secondary hydroxyls			
O 71–O 60	5.61/5.60/5.63	5.56/5.54/5.60	5.68/5.66/5.69
O 60–O 49	5.27/5.22/5.23	5.31/5.36/5.36	5.27/5.23/5.20
O 49–O 38	5.50/5.44/5.49	5.18/5.22/5.19	5.51/5.37/5.35
O 38–O 27	5.65/5.57/5.65	5.32/5.29/5.31	5.61/5.37/5.53

structures obtained with B3LYP/6-31G(d), WB97X-D/6-31G(d), and B97D3/6-31G(d) methods. As shown in Table 2, the results for the orientation A indicate that the initial geometry of guest AZ is completely changed. This is while the difference in the geometric parameters before and after the complexation slightly changed for the orientation B. Initially, there was a slight change observed in the bond lengths of the AZ before (O 164-S 162: 1.45/1.44/1.46 Å) and after the complexation in the orientation A (O 164-S 162: 1.47/1.45/1.47 Å) and in the orientation B (O 164-S 162: 1.45/1.44/1.46 Å). The real change was observed through the difference between the bond angles and dihedral angles of the AZ molecule before and after the complexation. For orientation A, the difference between the S 162-O 164-O 161-N 163 dihedral angle (38.810/38.50°/39.41°) of the free AZ molecule and the dihedral angle S 162-O 164-O 161-N 163 (32.49°/32.32°)/32.13° of AZ in the complex is important. The mentioned difference is more obvious compared to the similar results of dihedral angle S 162-O 164-O 161-N 163 (37.820/36.890/37.30°) in the orientation B. This means that the guest AZ in the orientation A must be profiled to fit the host  $\beta$ -CD cavity and form a more stable inclusion complex. This result was confirmed by deformation energies (see Table 1). On the other hand, the distances between the primary and secondary hydroxyls' oxygens of  $\beta$ -CD and AZ, before and after complexation, (Table 3) show significant distortion in the  $\beta$ -CD lumen compared to its initial geometry (see Fig. 5). In the orientation A, the O 33-O 44 (2.83 Å) and O 44-O 55 (2.84 Å) distances became longer (4.21 Å and 4.16 Å, respectively), which is due to interactions between O164 and H 117 from oxygen O44 and between O 159 and H 107 oxygen O 33; the latter is present in the orientation A, but not in the orientation B (see Fig. 5). This explains why the interaction energy of inclusion in the orientation A (-52.35 kcal mol<sup>-1</sup>) is less than that in the orientation B (-46.56 kcal mol<sup>-1</sup>) in both phases using all three functionals.

### Thermodynamic Properties

Calculations of standard thermodynamic parameters were performed using harmonic vibrational analysis [29]. Calculations were performed in vacuum and water at 1 atm pressure and temperature of 298.15 K using WB97X-D/6-

31G(d), and B97D3/6-31G(d) methods. The thermodynamic quantities of the AZ/ $\beta$ -CD complex, such as the enthalpy change ( $\Delta H^\circ$ ), the thermal Gibbs free energy ( $\Delta G^\circ$ ), and entropy contribution ( $\Delta S^\circ$ ) are summarized in Table 4.

It was observed that the enthalpy values ( $\Delta H^\circ$ ) are negative in both orientations, and these differences indicate that the inclusion process is enthalpically favorable. On the other hand, the enthalpy differences of the orientation A ( $\Delta H^\circ = -48.67$  kcal mol<sup>-1</sup>) were more negative than that in orientation B ( $\Delta H^\circ = -42.89$  kcal mol<sup>-1</sup>), which is attributed to stronger van der Waals interactions [25] between AZ and  $\beta$ -CD in deeper penetration of the guest molecule into the hydrophobic host. Values of  $\Delta G^\circ = -60.01$  cal mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> are negative and this indicates that the process of AZ inclusion in  $\beta$ -CD is spontaneous at 1 atm and 298.15 K. when the system is well arranged, the results of our theoretical calculations  $\Delta G^\circ < 0$  is in good agreements with the data in the literature [10]. We can also see that the entropy ( $\Delta S^\circ$ ) has a negative change in both orientations. This indicates that the formation of the complex is an exothermic process resulting from enthalpy [20]. Due to steric barrier, the negative change of the entropy ( $\Delta S^\circ$ ) caused by molecular geometrical shape that limits the free shift of  $\beta$ -CD cavity and rotation of AZ molecule [20].

### Frontier Molecular Orbitals (FMOs)

The occupied HOMO and unoccupied LUMO frontier molecular orbitals [30] play an important role in understanding the effect of guest molecule encapsulation within the host. HOMO is the electron donor and LUMO is the electron acceptor [31,32]. Results for the energies of HOMO and LUMO, and  $\Delta E$  (HOMO-LUMO) obtained by WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d) methods in the gas and aqueous phases are shown in Table 4. The energy gap  $\Delta E$  (HOMO-LUMO) is an important measure of stability. The higher chemical values of  $\Delta E$  (HOMO-LUMO) indicate higher stability and lower reactivity [33-35]. The values of  $\Delta E$  (HOMO-LUMO) obtained by the two methods in the gas and aqueous phases of the AZ/ $\beta$ -CD complex are -0.291 eV for orientation A and -0.297 eV for orientation B. This means that orientation A is more stable than orientation B. These results are in good agreement with the complexation energy results of the orientation A (41.66 kcal mol<sup>-1</sup>) and the orientation

**Table 4.** Thermodynamic Parameters, HOMO, LUMO,  $\Delta$ (HOMO-LUMO) and Global Descriptions of the AZ,  $\beta$ -CD, and AZ/ $\beta$ -CD Complex Computed by Methods WB97X-D/6-31G(d)/B97D3/6-31G(d) in the Gas and Aqueous Phases

Gas phase				
	$\beta$ -CD free	AZ free	Orientation A	Orientation B
$\Delta H^\circ$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	-	-	-48.67/-48.35	-42.89/-44.71
$\Delta G^\circ$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	-	-	-30.70/-32.97	-24.80/-26.43
$\Delta S^\circ$ (cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	-	-	-60.01/-52.81	-60.54/-59.04
HOMO	-0.32/-0.19	-0.35/-0.22	-0.32/-0.19	-0.33/-0.20
LUMO	0.11/0.01	-0.02/-0.11	-0.02/-0.12	-0.03/-0.13
$\Delta E$ (HOMO-LUMO)	-0.44/-0.20	-0.32/-0.11	-0.291/-0.06	-0.297/-0.07
$\mu$ (eV)	-0.10/-0.09	-0.1868/-0.174	-0.175/-0.16	-0.1862/-0.171
$\chi$ (eV)	0.10/0.09	0.1868/0.174	0.175/0.16	0.1862/0.171
$\eta$ (eV)	0.22/0.10	0.16/0.05	0.145/0.032	0.148/0.036
$\omega$ (eV)	0.02/0.04	0.106/0.27	0.105/0.39	0.11/0.40
Aqueous phase				
	$\beta$ -CD free	AZ free	Orientation A	Orientation B
$\Delta H^\circ$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	-	-	-37.05/-39.25	-34.91/-36.29
$\Delta G^\circ$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	-	-	-21.60/-18.84	-19.65/-16.76
$\Delta S^\circ$ (cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	-	-	-51.64/-66.23	-50.95/-65.52
HOMO	-0.33/-0.20	-0.35/-0.23	-0.33/-0.20	-0.33/-0.20
LUMO	0.12/0.01	-0.02/-0.12	-0.03/-0.13	-0.04/-0.13
$\Delta$ (HOMO-LUMO)	-0.46/-0.22	-0.32/-0.10	-0.295/-0.06	-0.290/-0.07
$\mu$ (eV)	-0.10/-0.09	-0.19/-0.180	-0.182/-0.168	-0.188/-0.171
$\chi$ (eV)	0.10/0.09	0.19/0.180	0.182/0.168	0.188/0.171
$\eta$ (eV)	0.23/0.11	0.16/0.05	0.147/0.033	0.145/0.036
$\omega$ (eV)	0.02/0.03	0.111/0.29	0.113/0.41	0.12/0.43

B (-37.85 kcal mol<sup>-1</sup>). The Frontier orbitals of AZ/ $\beta$ -CD in the two obtained phases were calculated by B97D3/6-31G(d). Results indicate that HOMO orbit is localized on the host, and the LUMO orbit is localized on the guest molecule, which means mutual interactions are generated between  $\beta$ -CD and AZ (see Fig. 6).

### The Global Indices

The energy gap between HOMO and LUMO can be used in determining the global indices of the reactivity such as electronegativity ( $\chi$ ), electronic potential ( $\mu$ ), hardness ( $\eta$ ), and global electrophilicity index ( $\omega$ ). Indices of the reactivity were calculated by the methods WB97X-D/6-

31G(d) and B97D3/6-31G(d) in gas and aqueous phases using the following equations:

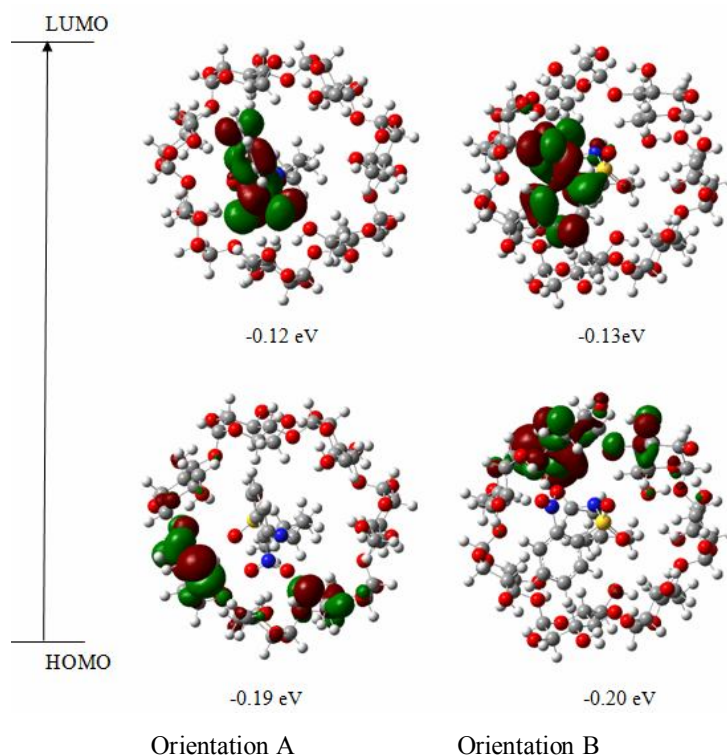
$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (6)$$

$$\chi = -\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (7)$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \quad (8)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (9)$$

Table 4 shows the global indices of reactivity. It is clear that the values of the electronic potential ( $\mu$ ) are negative in the



**Fig. 6.** The Frontier orbitals HOMO and LUMO of the AZ/β-CD complex was obtained using the B97D3/6-31G(d) method in the gas phase.

two phases, and the two orientations. This demonstrates that the complexation of the AZ in the β-CD cavity is a spontaneous phenomenon. Using WB97X-D/6-31G(d) method in the gas and aqueous phases, the electronic chemical potential of the free AZ molecule was less than that of the free β-CD. This difference allows the charge transfer from the β-CD, with high electronic chemical potential (-0.10/-0.10 eV), to AZ, with low electronic chemical potential (-0.18/-0.19 eV) [36]. From the values in the Table 4, it is clear that the chemical hardness of AZ/β-CD is important in both orientations, confirming the charge transfer. From the results obtained for the total global electrophilicity index, we can conclude that the compound is electrophilic.

### Atomic Charges

The charge distribution in the AZ/β-CD complex was analyzed using two population analysis methods: The Mulliken Population Analysis (MPA), and NPA; our goal was to compare them and assess their utility. Mulliken

atomic charge analysis was performed to identify the partial atomic charges that allow the qualitative understanding of the structures and reactivity of molecules. The charge distributions of atoms calculated by the NBO approach are presented in Table 5. WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d) methods were used to study the free and encapsulated AZ in the gas phase and in different orientations. From these results, it can be seen that all the atomic charges of AZ were altered upon complexation with the host β-CD. The results showed that the positive charges were localized on hydrogen (H 171: 0.177/0.164) and sulfur atoms (S 162: 1.361/1.285). The negative charges were localized on oxygen (O 160: -0.356/-0.331) and carbon atoms (C 170: -0.155/-0.128). Nitrogen atoms can be either positive (N 158: 0.405/0.360), due to the presence of high electronegative oxygen atoms (O 159: -0.396/-0.368 and O 160: -0.356/-0.331) in the adjacent position, or negative (N 163: -0.577/-0.540), due to the attachment of the positively charged sulfur atom (S 162: 1.361/1.285). We can also see that in both orientations, the H atoms (H 166,



**Table 5.** Variation of Mulliken Atomic Charges of AZ before and after Inclusion into  $\beta$ -CD Calculated by WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d) in the Gas Phase

N° = Atome	AZ free	Orientation A	Orientation B
C 148	-0.173/-0.142	-0.174/-0.141	-0.162/-0.130
C 149	-0.144/-0.111	-0.144/-0.111	-0.147/-0.126
C 150	-0.188/-0.172	-0.138/-0.139	-0.191/-0.189
C 151	-0.221/-0.194	-0.193/-0.173	-0.229/-0.205
C 152	0.239/0.239	0.251/0.254	0.249/0.259
C 153	-0.154/-0.122	-0.153/-0.122	-0.166/-0.137
H 154	0.200/0.164	0.199/0.165	0.203/0.169
H 155	0.198/0.162	0.200/0.166	0.191/0.171
H 156	0.234/0.203	0.221/0.208	0.236/0.219
H 157	0.223/0.184	0.220/0.183	0.228/0.196
N 158	0.396/0.352	0.405/0.360	0.414/0.365
O 159	-0.373/-0.344	-0.396/-0.368	-0.405/-0.379
O 160	-0.367/-0.340	-0.356/-0.331	-0.352/-0.330
O 161	-0.546/-0.508	-0.564/-0.531	-0.548/-0.512
S 162	1.300/1.211	1.361/1.285	1.298/1.213
N 163	-0.514/-0.482	-0.577/-0.540	-0.524/-0.493
O 164	-0.512/-0.476	-0.561/-0.530	-0.513/-0.478
C 165	-0.225/-0.205	-0.275/-0.270	-0.250/-0.263
H 166	0.212/0.187	0.233/0.211	0.224/0.230
H 167	0.191/0.178	0.216/0.213	0.182/0.174
C 168	-0.001/0.009	-0.029/-0.02	-0.007/-0.013
H 169	0.194/0.169	0.248/0.234	0.191/0.187
C 170	-0.145/-0.116	-0.155/-0.128	-0.129/-0.105
H 171	0.145/0.135	0.177/0.164	0.153/0.145
C 172	-0.515/-0.478	-0.521/-0.504	-0.531/-0.536
H 173	0.213/0.201	0.201/0.199	0.201/0.197
H 174	0.160/0.143	0.162/0.145	0.191/0.184
H 175	0.163/0.147	0.172/0.167	0.134/0.141
C 176	-0.494/-0.456	-0.522/-0.505	-0.513/-0.493
H 177	0.166/0.152	0.175/0.170	0.149/0.135
H 178	0.171/0.154	0.168/0.151	0.220/0.209
H 179	0.168/0.152	0.173/0.174	0.154/0.151
Charge transfer	0.000/-0,004	0.036/0.056	-0.049/-0.045

H 167, H 171, H 174) of AZ interact with the internal part of  $\beta$ -CD increasing their atomic charges. A significant

change in trend was obtained in orientation A: C 168 (-0.001/0.009-0.029/-0.02). The data shows that the charge

**Table 6.** Calculated Net Charges by Mulliken Population Method and Natural Population Analysis (NPA) of the AZ/ $\beta$ -CD Complex by WB97X-D/6-31G(d) in the Gas Phase

N° = Atome	Orientation A		Orientation B	
	Mulliken charges	NPA	Mulliken charges	NPA
C 148	-0.174	-0.210	-0.162	-0.211
C 149	-0.144	-0.212	-0.147	-0.218
C 150	-0.138	-0.175	-0.191	-0.216
C 151	-0.193	-0.307	-0.229	-0.329
C 152	0.251	0.088	0.249	0.077
C 153	-0.153	-0.223	-0.166	-0.218
H 154	0.199	0.260	0.203	0.266
H 155	0.200	0.261	0.191	0.255
H 156	0.221	0.278	0.236	0.287
H 157	0.220	0.275	0.228	0.281
N 158	0.405	0.560	0.414	0.560
O 159	-0.396	-0.405	-0.405	-0.417
O 160	-0.356	-0.345	-0.352	-0.341
O 161	-0.564	-0.978	-0.548	-0.973
S 162	1.361	2.405	1.298	2.403
N 163	-0.577	-0.761	-0.524	-0.735
O 164	-0.561	-0.964	-0.513	-0.931
C 165	-0.275	-0.268	-0.250	-0.261
H 166	0.233	0.271	0.224	0.257
H 167	0.216	0.240	0.182	0.226
C 168	-0.029	-0.065	-0.007	-0.055
H 169	0.248	0.283	0.191	0.251
C 170	-0.155	-0.293	-0.129	-0.281
H 171	0.177	0.260	0.153	0.249
C 172	-0.521	-0.698	-0.531	-0.696
H 173	0.201	0.251	0.201	0.253
H 174	0.162	0.240	0.191	0.249
H 175	0.172	0.233	0.134	0.207
C 176	-0.522	-0.694	-0.513	-0.692
H 177	0.175	0.234	0.149	0.223
H 178	0.168	0.244	0.220	0.272
H 179	0.173	0.236	0.154	0.228

transfer in the orientation A (0.036) is greater than in the orientation B (-0.049), so the AZ/ $\beta$ -CD complex is more stable in the orientation A than in the orientation B [37]. A method of natural population analysis has been developed to calculate atomic charges and orbital populations of molecular wave functions in general atomic orbital basis sets [38]. For the AZ/ $\beta$ -CD complex, the net charges are

calculated by Natural Population Analysis (NPA). The calculated natural atomic charge values were obtained from the Natural Bond Orbital Analysis (NBO) [39] and are listed in Table 6. The natural population analysis is an alternative to conventional Mulliken population analysis, and seems to exhibit improved numerical stability to better describe the electron distributions in AZ/ $\beta$ -CD complex.

**Table 7.** Stabilization Energy  $E^{(2)}$  (kcal mol<sup>-1</sup>) of the most Important Donor-acceptor Interactions Calculated by WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d) in the Two Phases for the Two Orientations

Orbital donor	Orbital acceptor	$E^{(2)}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )		d (Å)
		WB97X-D/B97D3 Gas phase	WB97X-D/B97D3 Aqueous phase	
Orientation A				
$\sigma(1)$ (O 161-S 162)	$\sigma^*(1)$ (C 63-H 134)	0.61/0.47	0.61/0.36	2.34
LP(2) (O 11)	$\sigma^*(1)$ (C 165-H 166)	3.76/2.37	4.12/2.01	2.30
LP(1) (O 159)	$\sigma^*(1)$ (O 44-H 117)	3.01/1.48	2.87/1.64	2.19
LP(2) (O 159)	$\sigma^*(1)$ (O 33-H 107)	12.06/10.62	13.84/11.73	1.87
LP(1) (O 164)	$\sigma^*(1)$ (O 44-H 117)	4.89/3.43	5.33/3.44	2.02
Total		24.33/18.37	26.77/19.18	-
Orientation B				
LP(2) (O 16)	$\sigma^*(1)$ (C 149-H 155)	1.25/0.79	1.17/0.81	2.57
LP(1) (O 62)	$\sigma^*(1)$ (O 165-H 166)	5.1/4.56	4.81/2.7	2.16
LP(1) (O 159)	$\sigma^*(1)$ (O 69-H 140)	5.53/4.31	5.98/4.09	1.91
LP(2) (O 159)	$\sigma^*(1)$ (O 69-H 140)	6.68/6.21	6.41/4.64	1.91
Total		18.56/15.87	18.37/12.24	-

### Natural Bond Orbital Analysis (NBO)

In order to determine intra- and intermolecular bounds and interactions [40] between guest AZ and host  $\beta$ -CD, to identify, and quantify the different donor-acceptor interactions of the host/guest partners, we used the energy  $E^{(2)}$  in Eq. (10); if  $E^{(2)}$  is larger, the interactions between donors and acceptor is intense [41]. The delocalization of the electron density between occupied orbitals and unoccupied orbitals is related to the stabilizing donor-acceptor interaction [42].

$$E^{(2)} = q_i \frac{F_{ij}}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (10)$$

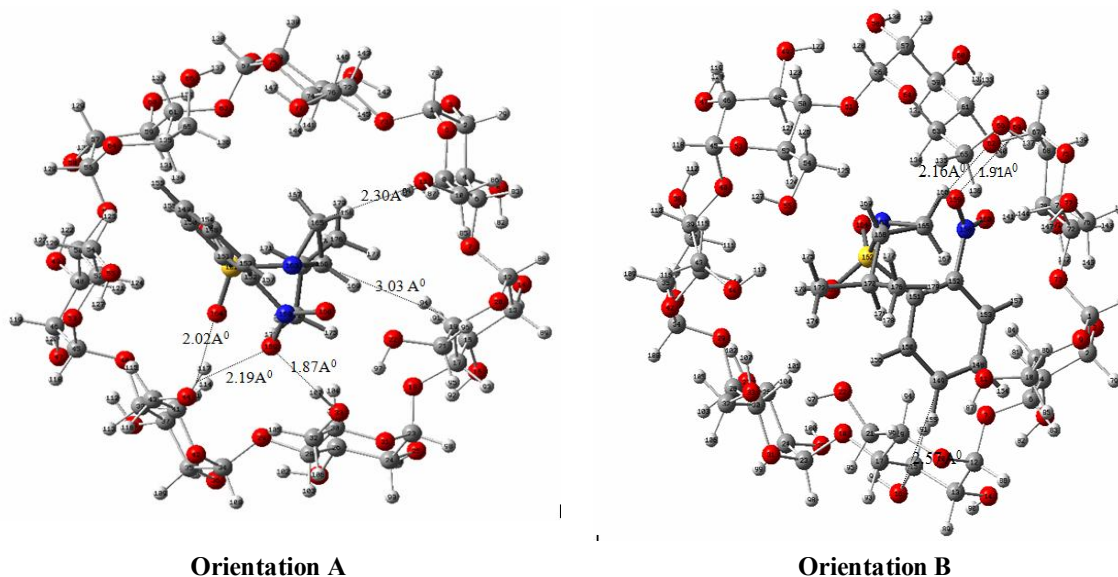
Where  $q_i$  is the donor orbital occupancy,  $\varepsilon_i$  and  $\varepsilon_j$  are diagonal elements, and  $F_{ij}$  is the off diagonal NBO Fock matrix element. The donor-acceptor interactions and their corresponding  $E^{(2)}$  energies are shown in Table 7. As shown in Table 7, WB97X-D method gives the best values of  $E^{(2)}$ . For orientation A, an interaction between the free doublet (LP) of donor orbital of the oxygen atom (O 159) of AZ and the anti-binding acceptor orbital  $\sigma^*$  (O 33-H 107) of  $\beta$ -CD positioned at 1.87 Å with a stabilization energy  $E^{(2)}$  of

12.06/10.62 kcal mol<sup>-1</sup> in the gas phase, another interaction is observed between the free doublet (LP) of donor orbital of oxygen atom (O 164) and anti-binding acceptor orbital  $\sigma^*$  (O 44-H 117) positioned at 2.02 Å with a stabilization energy  $E^{(2)}$  of 4.89/3.43 kcal mol<sup>-1</sup>. The same interaction was obtained between the free doublet (LP) of the donor orbital of oxygen atom (O 159) and the anti-binding acceptor orbital  $\sigma^*$  (O 69-H 140) that was positioned at 1.91 Å. In orientation B, lower energy value of 6.68/6.21 kcal mol<sup>-1</sup> was obtained compared to orientation A. Orientation A is strongly stabilized by the formation of hydrogen. Intermolecular hydrogen bonds exist in the geometrical structures of both orientations (Fig. 7).

From the results of NBO calculations, we can confirm that the intermolecular hydrogen interactions and charge transfer between occupied and unoccupied orbitals of host/guest have major contribution to the stabilization of the complex.

### <sup>1</sup>H NMR Analysis

<sup>1</sup>H NMR spectroscopy is one of the most useful techniques for studying host-guest systems, as it provides very interesting microscopic information about the structure



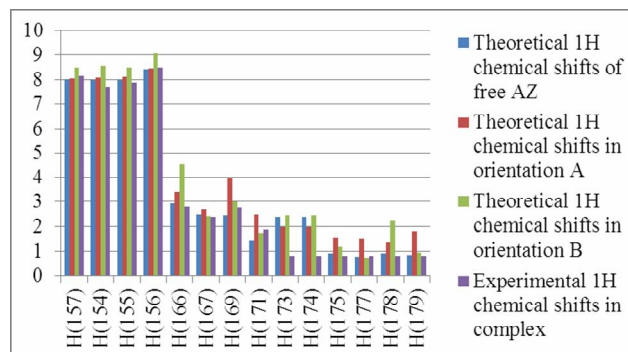
**Fig. 7.** Geometric structures of the tow orientations of the AZ/ $\beta$ -CD complex optimized by the NBO method, WB97X-D/6-31G(d) (a, b) in the gas phase.

of the formed molecule and the orientation of the embedded guest molecule. To better explore the introducing guest particles into the lumen of the host molecule, we calculated the chemical shifts  $\delta$ . In this part, variability in H NMR chemical transitions was studied using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) approach [43]. The B3LYP/6-31G(d) method was applied using single-point calculations on geometries optimized by WB97X-D/6-31G(d) and B97D3/6-31G(d). The method was found suitable for the theoretical Proton NMR spectroscopy of organic molecules [44,45]. NMR chemical shifts ( $\delta$ ) were calculated by subtracting the nuclear magnetic shielding tensors of protons in molecules of interest from those in tetramethyl silane (TMS) as a reference. Chemical shift ( $\delta$ ) was calculated by the equation:

$$\delta = \sigma_{TMS} - \sigma \quad (11)$$

Changes in the chemical shifts of the isolated AZ guests and their inclusion complexes are shown in Table 8 and Fig. 8.

The inclusion of AZ in the  $\beta$ -CD cavities was evidenced by the change in the chemical shifts of the last encapsulated protons with respect to the chemical shifts of the same protons in the free form. The values of the calculated and



**Fig. 8.** Chemical shifts experimental [10] and calculated of free AZ protons and inclusion complexes AZ/ $\beta$ -CD by the GIAO approach, B3LYP/6-31G(d).

experimental chemical shifts [10] (H 166: 2.80 ppm), before and after the complexation, are close in orientation A (H 166: 3.42 ppm). The difference in most values does not exceed 1ppm from orientation B ( $\delta$  H 166: 4.55 ppm). The largest difference between theoretical chemical transformations and experimental chemical transformations in proton (H 156: 9.04 ppm) was observed for direction B. It should be noted that the two theoretical structures presenting minimum energy are in both orientations, but on

**Table 8.** <sup>1</sup>H NMR Chemical Shifts (ppm) of AZ before and after Complexation Calculated by GIAO Method at B3LYP/6-31G(d) Optimized with WB97X-D/6-31g(d) and B97D3/6-31G(d) in the Aqueous Phase

Protons	Calculated			Experimental	
	AZ free	AZ in complex Orientation A	AZ in complex Orientation B	AZ free	AZ in complex
H(157)	8.04/0.85	8.07/8.20	8.50/8.71	8.52	8.17
H(15 4)	7.99/8.18	8.08/8.24	8.58/8.72	8.14	7.71
H(155)	7.99/8.17	8.13/8.28	8.49/8.75	8.02	7.90
H(156)	8.42/8.54	8.48/8.50	9.04/8.87	7.68	8.50
H(166)	2.93/3.10	3.42/3.18	4.55/4.41	1.50	2.80
H(167)	2.50/2.61	2.70/2.86	2.40/2.60	1.50	2.38
H(169)	2.46/2.58	3.95/3.94	2.99/2.86	1.59	2.75
H(171)	1.47/1.70	2.50/2.66	1.74/1.77	1.98	1.87
H(173)	2.38/2.47	1.98/2.24	2.44/2.56	0.88	0.82
H(17 4)	1.05/1.21	1.36/1.56	2.15/2.04	0.88	0.82
H(17 5)	0.90/1.05	1.57/1.48	1.19/1.30	0.88	0.82
H(177)	0.78/0.94	1.51/1.45	0.74/1.00	0.84	0.82
H(178)	0.92/1.08	1.36/1.56	2.21/1.98	0.84	0.82
H(179)	0.85/0.98	1.80/1.79	0.96/1.11	0.84	0.82

the basis of our theoretical results, the orientation A can be considered as the most convenient structure.

### Non-covalent Interaction Analysis (NCI)

The non-covalent interaction analysis method provides a graphic visualization of regions in which non-covalent interactions such as hydrogen bonds, van der Waals interactions, and repulsive steric interactions [46,47] produce in real space. Recently, the NCI analysis has been used to identify the weak interactions from the AIM analysis [48,49]. In the 3D spatial visualization of NCI isosurface shown in Fig. 9, the color-coding scheme is as follows: Van der Waals interactions are indicated by a green spot, strong hydrogen bond interactions are represented by a blue spot, and the repulsive steric forces are visualized by the red spot. From the NCI isosurface (Fig. 9), we observed green spots between AZ and  $\beta$ -CD in the orientations A and B, indicating weak attraction due to the van der Waals interaction. We also observed some blue spots for hydrogen bond interactions between guest and host. There was also

the appearance of weak van der Waals, and weak intramolecular hydrogen bond interactions in  $\beta$ -CD, between the primary and secondary hydroxyls, and steric repulsions in the aromatic rings of AZ and  $\beta$ -CD.

### CONCLUSIONS

This theoretical work explored the detailed study of the inclusion complex of AZ/ $\beta$ -CD. The DFT functionals B3LYP, WB97X-D, and B97D3, and 6-31G(d) basis set were used in both gas and aqueous phases. Orientation A was more preferable than orientation B in both the gas and aqueous phases, which is in good agreement with the experimental results. The best results were obtained using WB97X-D and B97D3/6-31G(d). Geometry optimization calculations for the complex in the aqueous phase were almost similar to those in the gas phase. The analysis of the thermodynamic calculations indicated the negative valued for  $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , and  $\Delta S$ , suggesting that the formation of AZ/ $\beta$ -CD inclusion complexes in vacuo is a spontaneous and



- 1465, DOI: 10.1002/jcc.21759.
- [9] Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8554-8560, DOI: 10.1063/1.475007.
- [10] Keniche, A.; Slimani, M. Z.; Miranda, J. I.; Aizpurua, J. M., NMR investigation of the complexation of (S)-2-isopropyl-1-(*o*-nitrophenyl)sulfonylaziridine with  $\beta$ -cyclodextrin. *Mediterr. J. Chem.* **2014**, *2*, 620-631, DOI: 10.13171/mjc.2.5.2013.01.12.23.
- [11] Frisch, M.; Trucks, J. G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R., *et al.* Gaussian 09, Revision C.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, USA, **2010**.
- [12] James, J. P., Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, MOPAC2016, CO, USA.
- [13] Bolton, E. E.; Wang, Y.; Thiessen, P. A.; Bryant, S. H.; Wheeler, R. A.; Spellmeyer, D. C., Integrated platform of small molecules and biological activities. *Annual Reports in Computational Chemistry*, *4*, Elsevier. **2008**, *4*, 217-241, DOI: 10.1016/S1574-1400(08)00012-1.
- [14] Chem-Office 3D Ultra, Version 10 Cambridge Software **2006**.
- [15] Hyperchem, Release 7.51 for Windows **2002** Hypercub. Inc.
- [16] Stewart, J. J. P., Optimization of parameters for semiempirical methods I. *Method. J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220, DOI: org/10.1002/jcc.540100208.
- [17] Roy, D.; Dennington, I. I.; Todd, A.; Keith et John, M., Millam. Gauss view 5.0, Revision C.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT 0642, USA, **2010**.
- [18] Liu, L.; Guo, Q. X., Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *50*, 95-103, DOI: 10.1007/s10847-003-8847-3.
- [19] De Sousa, S. M. R.; Guimarães, L.; Ferrari, J. L.; De Almeida, W. B.; Nascimento Jr, C. S., A DFT investigation on the host/guest inclusion process of prilocaine into  $\beta$ -cyclodextrin. *Chem. Phys.* **2016**, *652*, 123-129, DOI: org/10.1016/j.cplett.2016.04.053.
- [20] Rahim, M.; Madi, F.; Nouar, L.; Bouhadibaa, A. E.; Haiahem, S.; Khatmi, D. E.; Belhocine, Y., Driving forces and electronic structure in  $\beta$ -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulphone complex. *J. Mol. Liq.* **2014**, *199*, 501-510, DOI: org/10.1016/j.molliq.2014.09.035.
- [21] Djilani, I.; Madi, F.; Nouar, L.; Haiahe, M. S.; Rahim, M.; Khatmi, D. E.; Bouhadiba, A., Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of  $\alpha$ -lipoic acid and  $\beta$ -cyclodextrin. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 170-177, DOI: org/10.1016/j.crci.2014.05.003.
- [22] Guendouzi, A.; Mekelleche, S. M.; Brahim, H.; Litim, K., Quantitative conformational stability host-guest complex of carvacrol and thymol with  $\beta$ -cyclodextrin: a theoretical investigation. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2017**, *89*, 143-155, DOI: org/10.1007/s10847-017-0740-6.
- [23] Nouar, L.; Haiahem, S.; Abdelaziz, B.; Fatiha, M., Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino-5-nitrobenzothiazole with  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* **2011**, *160*, 8-13, DOI: /10.1016/j.molliq.2011.02.016.
- [24] Bouhadiba, A.; Belhocine, Y.; Rahim, M.; Djilani, I.; Nouar, L.; Khatmi, D. E., Host-guest interaction between tyrosine and  $\beta$ -cyclodextrin: Molecular modeling and nuclear studies. *J. Mol. Liq.* **2017**, *233*, 358-363, DOI: org/10.1016/j.molliq.2017.03.029.
- [25] Himri, S.; Laffi, I.; Guendouzi, A.; Cheriet, M.; Nouar, L.; Madi, F., Density functional theories study of the interactions between host  $\beta$ -cyclodextrin and guest 8-Anilinonaphthalene-1-sulfonate: Molecular structure, HOMO, LUMO, NBO, QTAIM and NMR analyses. *J. Mol. Liq.* **2019**, *280*, 218-229, DOI: org/10.1016/j.molliq.2019.01.019.
- [26] Nouar, L.; Haiahem, S.; Abdelaziz, B.; Fatiha, M., Molecular modeling investigation of *para*-nitrobenzoic acid interaction in  $\beta$ -cyclodextrin. *Mol. Liq.* **2011**, *160*, 1-7, DOI: org/10.1016/j.molliq.2011.02.004.
- [27] Van Duijneveldt, F. B., *et al.*, State of the art in counterpoise theory. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1873-1885, DOI: org/10.1021/cr00031a007.
- [28] Boys, S. F.; Bernardi, F., The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-566, DOI: org/10.1080/00268977000101561.
- [29] Haiahem, S.; Nouar, L.; Djilani, I.; Bouhadiba, A.; Madi, F.; Khatmi, D. E., Host-guest inclusion complex between  $\beta$ -cyclodextrin and paeonol: A theoretical

- approach. *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 372-379, DOI: org/10.1016/j.crci.2012.11.008.
- [30] SenthilRaj, P.; Periandy, S.; Xavier, S.; Attia, M. I., Molecular structure, vibrational spectra, HOMO, LUMO and NMR studies of methylphenylcyclopropanone based on density functional theories. In: Ebenezar, J. (Ed.), *Recent Trends in Materials Science and Applications. Springer, Cham.* **2017**, *189*, 655-683. DOI: org/10.1007/978-3-319-44890-9\_55.
- [31] Gümüş, H. P.; Tamer, Ö.; Avcı, D.; Atalay, Y., Quantum chemical calculations on the geometrical, conformational, spectroscopic and nonlinear optical parameters of 5-(2-chloroethyl)-2,4-dichloro-6-methylpyrimidine. *Spectrochim. Acta Part A.* **2014**, *129*, 219-226, DOI: org/10.1016/j.saa.2014.03.031.
- [32] Gümüş, H. P.; Tamer, Ö.; Avcı, D.; Atalay, Y., Effects of donor-acceptor groups on the structural and electronic properties of 4-(methoxymethyl)-6-methyl-5-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. *Spectrochim. Acta Part A.* **2014**, *132*, 183-190, DOI: 10.1016/j.saa.2014.04.128.
- [33] Venkataraman, N. S.; Suvitha, A.; Kawazoe, Y., Unraveling the binding nature of hexane with quinone functionalized pillar [5] quinone: A computational study. *J. Incl. Phenom. Macro.* **2019**, *95*, 307-319, DOI: org/10.1007/s10847-019-00945-3.
- [34] Ramalingam, S.; Periandy, S.; Karabacak, M.; Karthikeyan, N., Spectroscopic (FT-IR/FT-Raman) and computational (HF/DFT) investigation and HOMO/LUMO/MEP analysis on 2-amino-4-chlorophenol. *Spectrochim. Acta A.* **2013**, *104*, 337-351, DOI: org/10.1016/j.saa.2012.11.107.
- [35] Karelson, M.; Lobanov, V. S.; Katrizky, R., Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1027-1044, DOI: 10.1021/cr950202r.
- [36] De Almeida, M. V.; *et al.*, Experimental and theoretical investigation of epoxide quebrachitol derivatives through spectroscopic analysis. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5458-5461, DOI: org/10.1021/ol102305x.
- [37] De Almeida, M. V.; *et al.*, <sup>1</sup>H NMR analysis of *O*-methyl-inositol isomers: A joint experimental and theoretical study. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 608-614. DOI: org/10.1002/mrc.3848.
- [38] Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F., Natural atomic orbitals and natural population analysis, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746, doi.org/10.1063/1.449486.
- [39] Parr, R. G.; Pearson, R. G., Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512-7516, DOI: org/10.1021/ja00364a005
- [40] Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E., Electronegativity, the density functional viewpoint. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 3801-3807, DOI: org/10.1063/1.436185.
- [41] Liu, L.; Song, K. S.; Li, X. S.; Guo, Q. X., Charge-transfer interaction: A driving force for cyclodextrin inclusion complexation. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *40*, 35-39, DOI: org/10.1023/A:1011170026406.
- [42] Abdelmalek, L.; Madi, F.; Nouar, L.; Cherait, M.; Merabet, N.; Khatmi, D. E., Computational study of inclusion complex formation between carvacrol and  $\beta$ -cyclodextrin *in vacuo* and in water: Charge transfer, electronic transitions and NBO analysis. *J. Mol. Liq.* **2016**, *224*, 62-71, DOI: org/10.1016/j.molliq.2016.09.053.
- [43] Zaboli, M.; Raissi, H., The analysis of electronic structures, adsorption properties, NBO, QTAIM and NMR parameters of the adsorbed hydrogen sulfide on various sites of the outer surface of aluminum phosphide nanotube: A DFT study. *Struct. Chem.* **2015**, *26*, 1059-1075, DOI: org/10.1007/s11224-015-0563-2.
- [44] Erdogdu, Y.; Manimaran, D.; Güllüolu, M. T.; Amalanathan, M.; Hubert Joe, I.; Yurdakul, S., FT-IR, FT-Raman NMR Spectra and DFT Simulations of 4-(4-fluoro phenyl)-1H-imidazole. *Optics Spectrosc.* **2013**, *114*, 525-536, DOI: org/10.1134/S0030400X13040073.
- [45] Yükses, H.; Cakmak, I.; Sadi, S.; Alkan, M.; Baykara, H., Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C- chemical shifts. *Int. J. Mol. Sci.* **2005**, *6*, 219-229 DOI: org/10.3390/i6060219.
- [46] Zahedi, E.; Shaabani, S.; Shiroudi, A., Following the molecular mechanism of decarbonylation of unsaturated cyclic ketones using bonding evolution theory coupled with NCI analysis. *J. Phys. Chem. A.*



- 2017, *121*, 8504-8517, DOI: [org/10.1021/acs.jpca.7b08503](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b08503).
- [47] Venkataramanan, N. S.; Suvitha, A.; Kawazoe, Y., Density functional theory study on the dihydrogen bond cooperativity in the growth behavior of dimethyl sulfoxide clusters. *J. Mol. Liq.* **2018**, *49*, 454-462, DOI: [org/10.1016/j.molliq.2017.11.062](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.062).
- [48] Venkataramanan, N. S.; Suvitha, A., Nature of bonding and cooperativity in linear DMSO clusters: A DFT, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph Model.* **2018**, *81*, 50-59, DOI: [org/10.1016/j.jmkgm.2018.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jmkgm.2018.02.010).
- [49] Venkataramanan, N. S.; Suvitha, A.; Kawazoe, Y., Intermolecular interactions in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: A DFT, NBO, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. Model.* **2017**, *78*, 48-60, DOI: [org/10.1016/j.jmkgm.2017.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jmkgm.2017.09.022).