جامعة الموصل
كلية العلوم

معالجة احصائية لدراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي والفعالية لعدد من مشتقات الايساتين الفعالة بايولوجياً باستخدام طرق ميكانيك الكم

شيماء هاشم عبد الرحمن مصطفى الهلالي

أطروحة دكتوراه في
علوم الكيمياء/ الكيمياء الفيزياوية

بإشراف
الأستاذ الدكتور رباح علي خليل محمود الحمداني

1441هـ
2020 م

الخلاصة

تعد دراسة QSAR من أهم الدراسات في مجال الكيمياء الحديثة، إذ يمكن من خلالها تحويل صفات وخواص المركبات الكيميائية إلى معادلات رياضية ذات اهمية بالغة في كل من المجالين النظري والتطبيقي. تعتمد QSAR على وصف المركب الكيميائي وتركيبه الجزيئي وكيفية ارتباط ذراته مع بعضها بحيث يكون مستقرا، وكذلك دراسة وضعه الفراغي والاعاقة الفراغية إضافة إلى تحديد صفاته الالكترونية والطوبوغرافية والتي تمنحه خواصا فيزيائية وكيميائية تمثل كبصمة الإصبع. وقد اهتمت الدراسة المقدمة في هذه الأطروحة على تطوير هذا الموضوع من الناحيتين الإحصائية والفيزيائية، وذلك لكون التحليلات الإحصائية ليست دقيقة ويتوجب توفر الخبرة اللازمة للتعامل معها على عكس الطرق الرياضية التي لا تقبل الخطأ. وبعد فصلي المقدمة والجزء العملي يأتي الفصل الثالث (النتائج والمناقشة) والذي يتضمن محورين رئيسين:

الأول، تم فيه تطوير العلاقة الكمية بين التركيب والفعالية QSAR وجعله مكثفاً إحصائيا والذي أطلق عليه اسم العلاقة الكمية بين التركيب والفعالية المكثف إحصائيا SIQSAR إذ استخدمت الكيمياء الحسابية في بناء النموذج الرياضي المكثف لـ31 مركباً دوائياً من مشتقات الايساتين والمحضرة مسبقا من قبل العالم Kumar ومساعديه عام 2014 وهي معوضات السلفونااميدات البنزين 4-(1-aryl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylideneamino)-N-substituted benzene sulfonamides والفعالة بايولوجيا ضد أنواع مختلفة من الجراثيم ومضادات البكتريا والفطريات. و تم إجراء الدراسة على أربعة أنواع والمتمثلة بالعصيات من نوع *basillus subtilis* وعصيات القولون *E.coli*، والمكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus*، والمضادات الحيوية *antibiotic*. أجريت الحسابات النظرية لمشتقات الايساتين من خلال استخدام البرامج النظرية المعتمدة على ميكانيك الكم حيث تم حساب ما يقارب 75 واصفاً من الواصفات الجزيئية للمركبات. بعد تحليل النتائج النظرية المستحصلة لهذه المركبات تم اقتراح أربعة نماذج رياضية مكثفة SIQSAR والتي تضمنت واصفين فقط أحداهما عامل تصحيح يدعى ZO والذي يأخذ قيم صفراً أو واحداً، وأعطت نتائج ممتازة من الناحيتين الإحصائية والفيزيائية وقد تراوحت قيم معامل الارتباط R^2 بين (0.967-0.996) وقيم مربع عامل صحة التدقيق q^2 (0.922-0.996)، وارتبط تأثير عامل ZO بتأثير المعوضات الموجودة في التركيب البنائي للمركبات الدوائية والذي مثل الواصف الثاني لمجموعتين من الفعالية البايولوجية. تشير نتائج هذا المحور إلى أن للواصفات الطوبوغرافية علاقة قوية مع الفعالية البايولوجية إضافة إلى تأثير المجال الالكتروني. وتم التنبؤ

بمركبات جديدة ذات فعالية بايولوجية من خلال النموذج الرياضي المطور قبل تحضيرها مما يختصر الكثير من الوقت والكلفة، إذ تشير النتائج الى دقة وفاعلية النموذج الرياضي المكثف مقارنةً بالدراسات الكثيرة التي تم نشرها في الأدبيات.

تضمن المحور الثاني تطوير العلاقة الكمية بين الخواص الفيزيائية والتركيب QSPR من اجل اختيار أهم وأصعب خاصية فيزيائية وهي درجة الانصهار إذ تعد من الخواص الفيزيائية الرئيسة للمواد، لكنها في الوقت ذاته تمثل عنق الزجاجة في الدراسات النظرية نظرا للتأثيرات الكثيرة والمتشابكة التي تؤثر على هذه الخاصية، تم إجراء دراسة نظرية واسعة لإيجاد علاقة مقبولة تربط بين درجة الانصهار والواصفات المحسوبة من خلال دالة الكثافة الالكترونية DFT ل 32 مركباً دوائي من خلال قاعدة أساس دقيقة هي6-311G(d,p) التي تم من خلالها حساب واصفات أخرى إضافة للواصفات المحسوبة بالمحور الأول، إذ تم تطوير نموذج رياضي مكثف إحصائيا ومدعم بثلاثي الأبعاد تضمن واصفين مختلفين احدهما كان مجموع الاتصال TC الذي يمثل مدى التراصف بين الجزيئات الذي له تأثير مباشر على درجة الانصهار، والواصف الثاني هو معدل شحنة المعوض الأريلي (AQArH) والذي له دور فاعل في التداخلات الجزيئية، فضلا عن عامل تصحيح ثلاثي الأبعاد 3DT الذي يأخذ قيم(1,0,1-) و يوضح من خلاله التداخل والتراصف بين الجزيئات وكانت قيمة معامل الارتباط R^2 للنموذج الرياضي يساوي 0.925 وقيمة مربع عامل صحة التدقيقq^2 يساوي 0.903 مما يعطي إشارة إلى دقة النموذج الرياضي من الناحيتين الفيزيائية والإحصائية. علما أنه لم يتم التوصل الى نموذج رياضي بهذه الدقة تم نشره من قبل الباحثين المهتمين بهذا المجال في الأدبيات، ومن المؤمل ان تكون هذه الدراسة مهمة جدا في البرمجيات الخاصة بالحسابات النظرية الكيميائية من أجل التنبؤ بدرجة انصهار المركبات المختلفة.

Abstract

One of the most important studies in the field of modern chemistry is the study quantitative structure activity relationship (QSAR) field. Such study makes the possibility of converting the characteristics and properties of chemical compounds into mathematical equations that are have more importance in both the theoretical and applied fields. QSAR depends on the description of the chemical compound, its molecular structure, and how its atoms binding together so to be more stable. In addition to study of its configuration, steric hindrance and determining its electronic and topographical properties. Therefore, the physical and chemical properties can be represented as a fingerprint for the studied compound.

The study presented in this thesis has focused on developing this subject in both statistical and physical terms. This due to that the statistical analysis are not accurate as that of mathematics which it needs professional experience for dealing with data as mathematical methods that do not accept error. After the two chapters of introduction and practical part, one could find he third chapter (results and discussion), which includes two main parts:

First, development in the quantitative structure activity relationship QSAR and made it statistically intensive which was called the statistically intensive quantitative structure activity relationship SIQSAR. Computational chemistry methods were employed in building an intense mathematical model for 31 pharmaceutical compounds of Esatine derivatives as previously synthesized by Kumar and his workers in 2014. These biologically active compounds were derived from benzene sulfonamides substances of 4-(1-aryl-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylideneamino)-N-substituted benzene sulfonamides. They are biologically

active against different types of bacteria and microbes. The study was investigated four types that includes antibiotics, bacillus subtilis, E. coli bacilli, and Staphylococcus aureus . Theoretical calculations of the Esatin derivatives were performed by using theoretical programs based on quantum mechanics. 75 descriptors of molecular properties have been estimated for these derivatives. After analyzing the theoretical results obtained for these compounds, four intense mathematical models of SIQSAR were proposed which contain only two descriptors, one of them is the correction factor called ZO, and its value was zero or one. The developed models gave excellent results from both statistical and physical point of view. The range of the correlation coefficients R^2 was (0.996-0.967), while the range of cross- validation q^2 was (0.996-0.922). The effect of the ZO factor was related with the effect of substances on the structure of the pharmaceutical compounds, that represents the second descriptor in two models of the biological activity. The results of this part indicate that the topographical descriptors have a strong relationship with the biological activity in addition to the effect of the electronic field. New biologically active compounds were predicted through the developed mathematical model which could reduce lots of time and cost. The results indicate the high accuracy and efficiency of the suggested intensive models particularly when compared to the many studies of researche that already published in the literature.

The second part included the development of the quantitative relationship between physical properties and structure (QSPR) for the most important and difficult physical property of melting point. Such property is considered as one of the main important physical properties of compounds. But at the same time, it represents the bottleneck in theoretical studies due to the many and interrelated effects that affect this property An inclusive theoretical study was done in order to find an

acceptable relationship between the melting point and the descriptors. The calculations was performed using DFT for 32 biologically active compounds with basis set 6-311 G (d, p). Many descriptors were calculated in addition to the descriptions in the first part.

A statistically-intensive three-dimensional mathematical model was developed that included two different descriptors, one of them was the total connectivity (TC), which represents the packing of intermolecular alignment, which affect directly on m.p. . The second descriptor was AQArH which represents the average charge of the aryl group, which has an active role in molecular interactions. As well as a three-dimensional correction factor, 3DI, which takes values (1, 0, -1), which shows the interference and packing between molecules. The value of the correlation coefficient R^2 for the mathematical model was 0.925 and the value of the cross-validation factor q^2 equals 90.3. Which gives an evidence of the accuracy of the suggested model from both physical and statistical issues.

It could be noted that there is no mathematical model has been reached with this accuracy in previous published researches in this field. It is hoped that this study will be very important in the software designing for theoretical chemistry calculations in order to predict the melting point of different compounds.

University of Mosul
College of Science

Statistical Treatment for study the Relationship between the Chemical Structure and Activity of some biologically Active Isatin Derivatives Using Quantum Mechanics Methods

Shayma'a Hashim Abdulrahman Mustafa Alhelaly

Ph.D. Thesis in
Physical chemistry

Supervised by

Prof. Dr. Rabah Ali Khalil Mahmoud Alhamdany

1441 A.H. **2020 A.D.**