

## دراسة العلاقة بين الفعالية و البنية الهندسية و الالكترونية لبعض المركبات البايثرودية

أ.د.مثنى عبد الجبار شنشل

أ.م.د.فلاح شريف عبد

كلية العلوم / جامعة بغداد

كلية العلوم /جامعة الكوفة

### Abstract:

The correlation of pyrethroids with geometrical and electronic structure was elucidated using molecular ( Alchemy program ) and quantum (MINDO/3forces method ) mechanics. A direct proportion was found for the activity with the length of molecule ( 15.030 , 16.807 and 17.035 A<sup>0</sup> for Tetramethrin , Permethrin and Fenvalerate respectively) . Comparable correlation were also demonstrated with the raise of the alcoholic , but not acidic part length , the decrease of molecular cross-section diameter and the increase of molecular bending angle . In addition, the activity was positively correlated with the dipole moment (1.42,2.82and 3.44 D for Tetramethrin , Permethrin and Fenvalerate respectively ) , the charge of esteric carbon atom of these pyrethroids .However , activity was negatively correlated with the ionization potential (8.905 , 8.434 and 8.325 ev for Tetramethrin , Permethrin and Fenvalerate respectively ) .

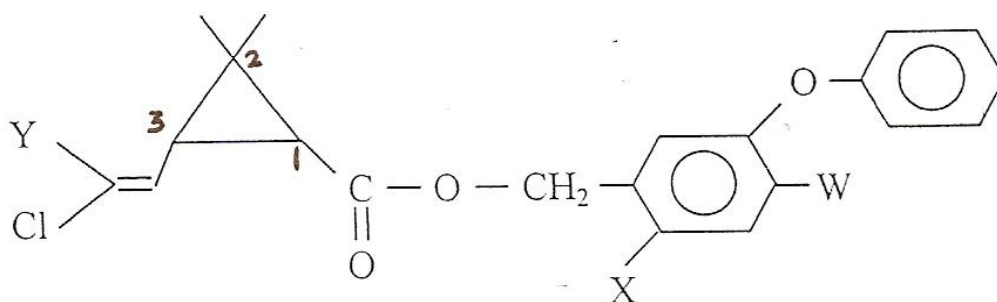
### المخلص :-

تم دراسة العلاقة بين فعالية تأثير بعض المركبات البايثرودية و الشكل الهندسي و الالكتروني لها المحسوب بأسلوب الميكانيك الجزيئي باستعمال برنامج Alchemy و ميكانيك الكم باستعمال برنامج MINDO/3 forces . ظهرت علاقة متناسبة طرديا بين الفعالية و أطوال الجزيئات التي كانت 15.030 ، 16.807 و 17.035 أنكستروم للتترامثرين و البيرمثرين و الفنفاليريت على التوالي ، كذلك لوحظت العلاقة نفسها عند زيادة طول الشق الحامضي للجزيئة ، نقصان قطر الجزيئة ، و زيادة انفرج زاوية الانحناء العام للجزيئة ، عزم ثنائي القطب الذي كان ١،٤١٧ – ٢،٨٢ و ٣،٤٣٦ ديباي على التوالي وكذلك مع شحنة ذرة الكربون الاسترية ، في حين كانت العلاقة عكسية مع قيم طاقات التأين لهذه الجزيئات والتي كانت ٨،٩٠٥ – ٨،٤٣٤ و ٨،٣٢٥ إلكترون فولت على التوالي. مما تشير الدراسة الى وجود علاقة بين فعالية التأثير و الخواص الهندسية و الالكترونية و يتطلب دراسة هذه الخواص عند استحداث مركبات جديدة يراد لها أن تمتلك أفضل فعالية تأثير .

### المقدمة :-

#### المركبات البايثرودية

إن التركيب الأساسي لهذه المركبات هي استرات الحامض الكرايزانثيمي المحتوي على البروبان الحلقي مجموعتا المثل على ذرة الكربون ٢ وسلسلة جانبية غير مشبعة على ذرة الكربون ٣ في الوضع ترانس في المركبات الطبيعية المستخلصة بينما تكون في الوضع سيس مع المركبات المصنعة<sup>(١)</sup>



## كفاءة وفعالية المركبات البايثرودية

تقيّم كفاءة أي مركب بايثرودي على أساس نسبي ، مقارنة مع كفاءة البايثرين الطبيعي الذي له جرعة نصفية LD<sub>50</sub> مقدارها 0.33 µg لأنثى الذباب المنزلي<sup>(٢)</sup> .

ان غاية تصنيع البايثروديدات الحديثة هو زيادة فعاليتها ضد الحشرات مقارنة بالمبيدات الأخرى فضلا عن قلة سميتها على الثدييات ، وكذلك درجة ثباتها المحدودة في التربة عند تطبيقها حقليا و بما يكفي لمكافحة الآفات . ومن هنا ظهرت الأهمية في دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي وكل هذه العوامل.

## البنية الهندسية و الالكترونية

إن حسابات ميكانيك الكم بدأت بشكل واضح و دقيق بحل معادلة القيمة الذاتية لشروندكر  $H\Psi = E\Psi$  التي استطاعت معالجة نظام الهيدروجين ( الإلكترون الواحد) .

أما الأنظمة المتعددة الالكترونات يكون أكثر تعقيدا لإجراء الحلول الكاملة ab initio التي قام بها روتهان<sup>(٣)</sup> ولتبسيط الحلول ظهرت طرق تقريبيه أهمها طريقة التغيير variation method وطريقة التشويش perturbation method وظهرت أيضا طرق نصف تجريبية semiempirical method كان أهمها طريقة MINDO/3 لديوار<sup>(٤)</sup>

## نموذج MINDO/3<sup>(٤)</sup>

وتسمى بطريقة الإهمال المتوسط للتداخلات التفاضلية Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap وتعتمد هذه الطريقة للالكترونات التكافؤية فقط في الحسابات معتبرة الكترونات الأغلفة الداخلية جزءاً من لب الذرة بالإضافة للنواة .

وفيها يتم استعمال القيم التجريبية من الأطياف الذرية في تقييم تكاملات الطاقات التالية :-

- ١ - انجذاب الإلكترون إلى لب الذرة
- ٢ - تنافر إلكترونين يعودان للذرة نفسها
- ٣ - التبادل الترابطية لإلكترونين يعودان لنفس الذرة

## حساب الشكل الجزيئي الهندسي المتوازن

كانت الطريقة المعتمدة في تعيين الشكل الهندسي المتوازن هي اختيار شكل هندسي أولي ذي طاقة معينة بعدها يتم تصغير الطاقة باعتبارها دالة لجميع الإحداثيات الداخلية لحين الوصول إلى الطاقة الصغرى لجميع الإحداثيات التي تمثل الشكل الهندسي المتوازن . لكن هذه الطريقة مكلفة وتطبق للجزيئات الصغيرة فقط .

وقد طورت<sup>(٥)</sup> هذه الطريقة من قبل مورثاك<sup>(٦)</sup> ، باستعمال القوة الناتجة من المشتقة الأولى للطاقة نسبة للإحداثيات الديكارتية و استعمالها في حساب الإحداثيات و بصورة تكرارية للتمكن من الحصول على مصفوفة الإحداثيات المحسنة  $Q^{n+1}$  من المصفوفة السابقة  $Q^n$  ، ويستمر تكرار الحساب حتى الوصول إلى قيمة  $F_1$  لكل إحداثي اقل من  $10^{-3}$  وحدة ذرية ( a.u) .

$$f_i = -dE/dq_i = -1/2 \sum_k \sum_l [\rho_{ik}(H_{ik} + F_{ik}) + (H_{ik} + F_{ik})] + \sum_{A>B} C_A C_B \gamma_{AB}$$

اذ  $\alpha$  هي قيمة عددية ثابتة تستعمل للموازنة وسرعة التقرب، أما فهي مصفوفة تستخرج  $Q^{n+1} = Q^n - \alpha A^n F^n$  من العلاقة الآتية :

$$A^n = A^{n-1} + Z^n Z^{n\dagger} / C^n \quad \dagger : \text{منقول المصفوفة (Transpose)}$$

$$Z^n = A^{n-1} [f^n - (1 - \alpha_n) f^{n-1}]$$

$$C^n = [f^n - f^{n-1}]^\dagger Z^n \quad \text{وكذلك}$$

تشكل ثوابت القوى مصفوفة : تدعى مصفوفة مجال القوى التكافؤي العام ( General Valance Force )  
G.V.F.F.M.)Field Matrix والتي تتكون من  $[ (3n-5)/2 ] (3n-6)$  [ ثوابت قوى التي تصف التوزيع  
الهندسي بصورة تامة .

وتعطي قيم ثوابت القوى معلومات هامة حول طبيعة الأواصر التي تربط الذرات في تلك الجزيئة بالإضافة الى  
حساب الكثير من الخواص الفيزيائية .

### العلاقة بين الفعالية و الشكل الجزيئي QSAR

لغرض الوصول إلى فعالية بايولوجية قصوى دون الحاجة إلى إجراء دراسات تجريبية يتطلب ذلك دراسة الشكل  
الهندسي والالكتروني الفعال من خلال دراسة الأشكال المستقرة للجزيئات .  
وفي هذا البحث تم دراسة العلاقة بين الفعالية البايولوجية للمركبات المدروسة و بنية الشكل الهندسي و  
الالكتروني للمركبات و الخواص الفيزيائية الناتجة من هذه حسابات هذه الأشكال .

### الجزء التجريبي (البرامجيات وحسابات الكم)

#### الأجهزة الحاسوبية المستعملة:

- ١ – حاسبة نوع هانس ( Hannon IBM compatible 486 DX-33 )
- ٢ – الراسم الالكتروني ( 990-DXY,Roland DG plotter )

#### برامج الحسابات :-

##### أ – البرنامج الأول ( Alchemy )

يحسب الإحداثيات ( x , y , z ) لكل الذرات وكذلك المسافة البينية للذرات ( Interatomic distance )  
اعتمادا على قيمها الموجودة في الأدبيات ، وتحسينها باستعمال أسلوب الميكانيك الجزيئي ، وتعتبر هذه  
الإحداثيات كمعلومات إدخال تستخدم في البرنامج الثاني.

##### ب – البرنامج الثاني (MINDO/3-Forces)

وهو مكتوب بلغة فورتران ٧٧ و المطور بواسطة شنشل ومجموعته <sup>(٧,٨,٩)</sup> الذي يحتاج كمدخل للحسابات 3N  
من الاحداثيات الديكارتية الناتجة في برنامج ( Alchemy ) يعين هذا البرنامج ( MINDO/3-Forces )  
الشكل الهندسي وطاقة الجزيئة للشكل المستقر وذلك بتخفيض الطاقة نسبة إلى كل المتغيرات الوسطية (   
parameters ) ويتم ذلك باستخدام نموذج نظرية المدارات الجزيئية (MINDO-MO) وطريقة (pulay's  
forces) وأسلوب ( Murtgt and Sargent )  
في تخفيض الطاقة .

يقوم البرنامج بازاحة كل احداثي من احداثيات الذرات ازاحة موجبة مقدارها  $(+10^{-2} \text{ \AA})$  . ثم حساب طاقة  
الجزيئة و القوى الديكارتية وعزم ثنائي القطب عند هذه الازاحة وكذلك في حالة الازاحة السالبة مقدارها (-  
 $10^{-2} \text{ \AA}$ ) <sup>(٩)</sup> . وتحسب مصفوفة ثوابت القوى الديكارتية عدديا باستخدام القوى من خلال العلاقة :

$$f_{ik} = [ (f_i)_{+ev} - (f_i)_{-ev} ] / (R_k - R_i) = \Delta f_i / 2 \times 10^{-2}$$

### النتائج والمناقشة:

ان طريقة حسابات MINDO/3Forces لجزيئات عضوية مختلفة الوزن الجزيئي أعطت نتائج مقاربة جدا  
للحسابات الكاملة (Ab initio) وكذلك مقاربة للقيم المقاسة عمليا من حيث أطوال وزوايا التآصر ومحتوى قيم  
حرارة التكوين  $(\Delta H_f)$  <sup>(١١,١٠)</sup> .

طبقت هذه الطريقة لحساب الشكل الهندسي و البنية الالكترونية للحالة المستقرة ذات المحتوى الطاقى الاوطاً للمركبات البايثروبيدية المدروسة من خلال البرامجيات المذكورة (Alchemy و MINDO/3Forces ) و يبين الجدول (1) بعض الابعاد الهندسية المهمة لكل جزيئة (طول الجزيئة ، قطر الجزيئة ، طول الشق الكحولي ، طول الشق الحامضي ،زاوية انحناء الجزيئة ) وقيم اوطاً مدار جزيئي غير محجوز بالالكترونات (LUMO) وقيمها ( -4.2 ، -0.8 ، -0.4) الكترون فولت للفنفاليريت والبيرمثرين والتترامثرين على التوالي وجميعها ذات محتوى طاقي واطيء لذا فهي تسلك كمركببات مستقبلة لالالكترونات لاواهبة .

#### العلاقة بين الفعالية و البنية الهندسية و الالكترونية للمركبات البايثروبيدية :-

درست هذه العلاقة بشكل واسع على المركبات الدوائية لتحديد الشكل الهندسي الفعال للمركب ومن ثم تحضير المركبات ذات الفعالية العالية في التأثير (١٥-١٢) . كما جرت دراسات اخرى مماثلة لها على المركبات البايثروبيدية (١٧،١٦) ولكن دون اعتماد البنية الهندسية و الالكترونية في تحديد الفعالية البايولوجية ، فقد درست العلاقة بين التركيب الكيميائي و الفعالية من خلال تغيير تعويض المجاميع الفعالة و دراسة فعاليتها تجريبيا . ولغرض الوصول الى فعالية بايولوجية قصوى دون الحاجة الى اجراء دراسات تجريبية يتطلب دراسة الشكل الهندسي و الالكترونى للشكل الفعال ، والذي يبدأ بدراسة الاشكال المستقرة للجزيئات . وفي هذا البحث درست العلاقة بين الفعالية البايولوجية للمركبات البايثروبيدية المدروسة و بنية الشكل الهندسي و الالكترونى لها ويلاحظ في الجدول (1) ان فعالية المركبات ( فنفاليريت ،بيرمثرين ،تترامثرين ) (١٨) هي [ ٤٥١ ، { ٤٣٠ – ٤٠٠٠ } ، ٥٠٠٠ ] ملغرام لكل كيلوغرام للفأر على التوالي وتتناسب مع خصائص الشكل الهندسي و الالكترونى اذ تزداد الفعالية بزيادة طول الجزيئة ونقصان العرض وبشكل ادق تزداد الفعالية بزيادة نسبة الطول الى القطر (L/r) وهي (٢،١٣٨ ، ٢،٢٥٦ ، ٢،٦٧١) للتترامثرين والبيرمثرين و الفنفاليريت على التوالي ، كما ويلاحظ اعتمادية الفعالية على زيادة طول الشق الكحولي اكثر من اعتماديتها على طول الشق الحامضي ، وفي الاونة الاخيرة حضرت المركبات الاكثر فعالية بتغيير الشق الحامضي مع بقاء الشق الكحولي ذي التركيب 3- phenoxy benzyl ثابتا وهو الاكثر فعالية وكفاءة (١٩) .

ويلاحظ من الجدول نفسه زيادة الفعالية بزيادة انفرج زاوية الانحناء العام للجزيئة . أما تأثير التركيب الالكترونى على الفعالية ، فيمكن ملاحظته من زيادة الفعالية بنقصان طاقة التآين وزيادة استقرار طاقة اوطاً مدار جزيئي غير مشغول بالالكترونات (LUMO) ولوحظ زيادة الفعالية بنقصان شحنة ذرة الكربون الكربونيلية في المجموعة الاسترية وهي (٠،٨٠٤ ، ٠،٨٣٤ ، ٠،٨٥١) للفنفاليريت والبيرمثرين والتترامثرين على التوالي . ولعزم ثنائي القطب تأثير على الفعالية اذ يلاحظ زيادة الفعالية بزيادة عزم ثنائي القطب .

ويتضح مما سبق بصورة عامة ان الزيادة في شدة خواص البنية الهندسية و الالكترونية بصورة مجتمعة تؤدي الى زيادة فعالية المركب البايثروبيدي وهي المؤشر في التوجه عند تحضير المركبات ذات الفعالية القصوى .

جدول (1) العلاقة بين البنية الهندسية و الالكترونية و الفعالية للمركبات البايثروبيدية المدروسة (t) ترانس (c) سيس

الخاصية	فنفاليريت	بيرمثرين	تترامثرين
الجرعة السمية LD50 (mg/kg) للفأر	٤٥١	٤٣٠-٤٠٠٠	>5000
طول الجزيئة (A) <sup>0</sup>	17.835	16.807 (t) 15.711 (c)	15.030 (t) 13.707 (c)

6.376 ( t ) 6.717 ( c )	6.474 ( t ) 6.764 ( c )	7.247	طول الشق الحامضي (A) <sup>0</sup>
8.484 ( t ) 8.844 ( c )	11.611 ( t ) 12.591 ( c )	12.690	طول الشق الكحولي (A) <sup>0</sup>
7.027 ( t ) 7.762 ( c )	6.938 ( t ) 7.298 ( c )	6.677	قطر أكبر مقطع عرضي للجزيئة (A) <sup>0</sup>
2.138 ( t ) 1.735 ( c )	2.265 ( t ) 2.303 ( c )	2.671	نسبة الطول الى القطر L/r
109.3 ( t ) 104.5 ( c )	114.1 ( t ) 107.5 ( c )	130.5	زاوية انحناء الجزيئة
1.417 ( t ) 2.178 ( c )	2.820 ( t ) 3.346 ( c )	3.436	عزم ثنائي القطب Debye
8.904 ( t ) 8.835 ( c )	8.435 ( t ) 8.363 ( c )	8.3254	طاقة التأين E.V
- 0.45 ( t ) - 0.48 ( c )	-0.801 ( t ) -0.823 ( c )	-4.2247	طاقة أوطاً مدار مشغول بالالكترونات E.V
0.851 ( t ) 0.848 ( c )	0.834 ( t ) 0.828 ( c )	0.804	شحنة ذرة الكربون الكربونيلية في المجموعة الاسترية
-156.457(c) -167.092(t)	40.132(c) 36.021(t)	20.577	حرارة التكوين $\Delta H_f$ (kcal . mol <sup>-1</sup> )

- المصادر :

- 1- H. Staudinger ,L. Ruzicka, Insektentotende stoff .I-VI and VIII-X Helv. Chem..Acta7,177-259,377-390.460-458(1942).
- 2- M.E. Adams and T.A. Miller, Pestic. Biochem.Physiol. , 11,218 (1979) .
- 3- C.C.J. Roothaan, Rev. , Mod.Phys., 23,69(1951) .

- 4- R.C.Bingham , M.J.S. Dewar and H.Lo.Donald, H.Amer. chem.Soc. (1975) .
- 5- S.M. Kkalil , Ph.D. Thesis, College of Science , Baghdad University (1976) .
- 6- B.A.Murtagh and R.W.H.Sargent,Comput.J.13,185(1970) .
- 7- B.R.Muhy Alden, Ph.D.Thesis, College of Science ,Saddam University (1996).
- 8- J.H.Ali ,Ph.D.Thesis ,College of Science , Saddam University (1995) .
- 9- S.M. Kalil and M.Shanahal , M.Theort.chem.Acta.(Ber),46,23(1977) .
- 10- M.J.S.Dewar, D.H.Lo, and C.A.Ramsden,J.Am.Chem.Soc.97(6),1311 (1975)
- 11- C.W.Book, M.Trachtman and P.George, J.Mol. struct. 122 , 155(1985)
- 12- R. Potenzzone , Jr. E. Cavicchi , H.J.R. Weintraug and A.J. Hopfinger, Comput.Chem. ,1,187,(1977)
- 13- D.C. Rohrer , D.S. Fulletron , A.H.L. From and K. Ahmed ,” Computer Assisted Drug Design“A.C.S.mMonograph series, 112, Washington , D.C.259 (1979) .
- 14- A.J. Hopfinger,J.Am.Chem.Soc.102,7196.(1980) .
- 15- M.Elliot,Chem.Ind.(London),776(1969) .
- 16- D. Pullman, P.H. Needham and M. Elliot “Mechanism and pesticide action” ,A.C.S. Symposium series No 2,80 (1974) .
- 17- E.L. Plummer , A.B. Cardis ,A.J.Martinez , Pesticide Sience,14,560 (1983) .
- 18- The pesticide Manual 7 th Ed. pp.6340,9450,11460 .
- 19- J.P.Ieahey “ Pyrethroid Insecticides” , Tylor and Francis , London , 1-41 (1985).