





دانشگاه تربیت معلم  
دانشکده شیمی

رساله دکتری شیمی تجزیه

مطالعات کیوسار، کیوسار سه بعدی و نانو کیوسار ترکیبات بزرگ  
حلقه: برهم کنش های مهمان - میزبان

اساتید راهنما

دکتر محمد کاظم رفوئی      دکتر جهانبخش قاسمی

استاد مشاور

دکتر محمد حسن موسی زاده

نگارش

مریم صلاحی نژاد

بهمن ماه ۱۳۹۰

تقدیم به پدر و مادر عزیزم به پاس محبت‌های بی‌دریغشان

تقدیم به همسر عزیز و همراه همیشگی‌ام و دختر نازنینم "آوین"

## تقدیر و تشکر

بالاترین مراتب سپاس و قدردانی خود را به اساتید راهنمای بزرگوارم "جناب آقای دکتر رفوئی" و "جناب آقای دکتر قاسمی" تقدیم می‌نمایم که با زحمات بی‌دریغ، تلاش‌های بی‌وقفه، راهنمایی‌های ارزشمند و صبوری فراوان مرا در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند. و از همه دوستان و عزیزانی که مرا در به انجام رساندن این مهم یاری نموده‌اند، صمیمانه سپاسگزارم.

## فهرست

### فصل اول: بزرگ حلقه‌ها

- ۱-۱ شیمی میهمان-میزبان..... ۲
- ۲-۱ بزرگ حلقه‌ها..... ۵
- ۱-۲-۱ اترهای تاجی..... ۶
- ۲-۲-۱ سیکلودکسترین..... ۷
- ۳-۲-۱ فولرن‌ها و نانو لوله‌های کربنی..... ۸

### فصل دوم: روش‌های کیوسار

- ۱-۲ کمومتریکس..... ۱۴
- ۲-۲ مطالعه ارتباط کمی ساختار- فعالیت..... ۱۵
- ۳-۲ کیوسار دو بعدی..... ۱۷
- ۴-۲ مراحل ساخت مدل کیوسار..... ۱۸
- ۱-۴-۲ رسم و بهینه سازی ساختار مولکولی..... ۱۹
- ۲-۴-۲ محاسبه توصیف کننده های مولکولی..... ۲۰
- ۳-۴-۲ توصیف کننده های توپولوژیکی..... ۲۱
- ۴-۴-۲ توصیف کننده های الکترونی..... ۲۲
- ۵-۴-۲ توصیف کننده های هندسی..... ۲۲
- ۶-۴-۲ توصیف کننده‌های هیبریدی..... ۲۳
- ۵-۲ انتخاب متغیر..... ۲۴
- ۱-۵-۲ رگرسیون خطی چندگانه مرحله‌ای..... ۲۴
- ۲-۵-۲ ژنتیک الگوریتم..... ۲۴

۲۵	۳-۵-۲ طراحی عاملی جزئی
۲۵	۴-۵-۲ الگوریتم تصویرسازی متوالی
۲۶	۵-۵-۲ روش جایگزینی و جایگزینی پیشرفته
۲۷	۶-۲ انتخاب سری داده‌ها
۲۸	۱-۶-۲ طراحی کناردار-استون
۲۸	۲-۶-۲ بزرگ‌ترین کمینه فاصله
۲۹	۳-۶-۲ توصیفی‌ترین ترکیب
۲۹	۷-۲ توسعه مدل
۲۹	۱-۷-۲ رگرسیون خطی چندگانه
۳۰	۲-۷-۲ آنالیز کمترین مربعات جزئی
۳۰	۳-۷-۲ ماشین بردار پشتیبان
۳۱	۸-۲ پیش‌بینی، ارزیابی اعتبار و تفسیر مدل
۳۳	۹-۲ مزایا و معایب روش‌های کیوسار کلاسیک
۳۴	۱۰-۲ ارتباط کمی ساختار-فعالیت سه بعدی
۳۵	۱-۱۰-۲ فرضیات روش‌های کیوسار سه بعدی
۳۶	۲-۱۰-۲ میدان‌های برهم‌کنش مولکولی
۴۰	۱۱-۲ دسته‌بندی روش‌های کیوسار سه بعدی
۴۲	۱۲-۲ تراز نمودن مولکول‌ها
۴۳	۱۳-۲ روش تحلیل میدان مولکولی مقایسه‌ای (کومفا)
۴۴	۱-۱۳-۲ مراحل کومفا
۴۸	۲-۱۳-۲ محدودیت‌های روش کومفا
۴۹	۱۴-۲ روش‌های بر مبنای لیگاند و مستقل از هم‌ترازی

۴۹	..... GRIND روش ۱-۱۴-۲
۶۰	..... VolSurf روش ۲-۱۴-۲
۶۳	..... الحاق نمودن ۱۵-۲
۶۶	..... ۱۶-۲ مروری به روش‌های کیوسار در مبحث بزرگ حلقه‌ها

## فصل سوم: مطالعه QSPR ثابت پایداری اترهای تاجی 15C5: توصیف کننده

### جدید برای اثر کمند

۷۲	..... ۱-۳ مقدمه
۷۳	..... ۲-۳ مواد و روش‌ها
۷۳	..... ۱-۲-۳ مجموعه داده‌ها
۷۴	..... ۲-۲-۳ رسم مولکول‌ها، بهینه‌سازی و تولید توصیف کننده‌ها
۷۴	..... ۳-۲-۳ انتخاب متغیر
۷۷	..... ۳-۳ تشریح مطالب
۷۸	..... ۱-۳-۳ ساختن مدل
۸۱	..... ۲-۳-۳ ارزیابی و اعتبارسنجی مدل
۸۲	..... ۳-۳-۳ تفسیر مدل و توصیف کننده‌ها
۸۶	..... ۴-۳ نتیجه‌گیری

## فصل چهارم: مطالعه 3D-QSAR مستقل از هم تراز برای پیش‌بینی ثابت‌های

### پایداری ساختارهای مختلف ترکیبات آلی با بتا سیکلودکسترین

۹۰	..... ۱-۴ مقدمه
۹۱	..... ۲-۴ مواد و روش‌ها
۹۱	..... ۱-۲-۴ مجموعه داده‌ها

۹۲	۲-۲-۴ رسم مولکول‌ها، بهینه‌سازی و تولید توصیف‌کننده‌ها.....
۹۲	۳-۴ تشریح مطالب.....
۹۳	۱-۳-۴ ساخت مدل.....
۹۳	۲-۳-۴ اعتبارسنجی مدل و دامنه کاربرد.....
۹۸	۳-۳-۴ تفسیر توصیف‌کننده‌ها.....
۱۰۲	۴-۴ نتیجه‌گیری.....

## فصل پنجم: کیوسار سه بعدی و مطالعه الحاقی ثابت‌های تشکیل مشتقات

### بنزن به عنوان آلاینده‌های محیط زیستی با آلفا سیکلودکسترین

۱۰۵	۱-۵ مقدمه.....
۱۰۶	۲-۵ مواد و روش‌ها.....
۱۰۶	۱-۲-۵ مجموعه داده.....
۱۰۶	۲-۲-۵ انتخاب زیر مجموعه و ارزیابی مدل.....
۱۰۷	۳-۲-۵ بهینه‌سازی مولکولی.....
۱۰۷	۴-۲-۵ روش VolSurf.....
۱۰۷	۵-۲-۵ ساخت مدل.....
۱۰۸	۶-۲-۵ محاسبه میادین کومفا.....
۱۱۱	۷-۲-۵ الحاق نمودن مولکولی.....
۱۱۲	۳-۵ بحث و نتیجه‌گیری.....
۱۱۲	۱-۳-۵ آنالیز VolSurf.....
۱۱۴	۲-۳-۵ آنالیز کومفا.....
۱۱۶	۳-۳-۵ مطالعات الحاقی.....



۴-۵ نتیجه‌گیری ..... ۱۱۷

## فصل ششم: مدل‌سازی سه بعدی مستقل از تراز حلالیت فولرن ( $C_{60}$ ) در حلال‌های

### مختلف آلی

۱-۶ مقدمه ..... ۱۲۰

۲-۶ مواد و روش‌ها ..... ۱۲۰

۱-۲-۶ مجموعه داده ..... ۱۲۱

۲-۲-۶ انتخاب زیرمجموعه ..... ۱۲۴

۳-۲-۶ بهینه‌سازی مولکولی و محاسبه توصیف‌کننده‌ها ..... ۱۲۴

۴-۲-۶ ساخت مدل ..... ۱۲۵

۵-۲-۶ ارزیابی مدل و دامنه کاربرد ..... ۱۲۶

۳-۶ بحث و نتیجه‌گیری ..... ۱۲۷

۱-۳-۶ VolSurf آنالیز ..... ۱۲۸

۲-۳-۶ GRIND آنالیز ..... ۱۳۰

۴-۶ نتیجه‌گیری ..... ۱۳۳

## فصل هفتم: مدل‌سازی کیوسار سه بعدی مستقل از تراز پراکندگی نانولوله-

### های کربنی تک دیواره (SWNTs) در حلال‌های آلی مختلف

۷ مقدمه ..... ۱۳۶

۲-۷ مواد و روش‌ها ..... ۱۳۷

۱-۲-۷ مجموعه داده ..... ۱۳۷

۲-۲-۷ انتخاب زیرمجموعه ..... ۱۳۷

۳-۲-۷ بهینه‌سازی مولکولی و محاسبه توصیف‌کننده‌ها ..... ۱۳۸

۱۴۰	انتخاب متغیر.....	۴-۲-۷
۱۴۱	تشریح مطالب.....	۳-۷
۱۴۲	ساخت و ارزیابی مدل.....	۴-۷
۱۴۴	تفسیر توصیف کننده‌ها.....	۱-۴-۷
۱۴۸	نتیجه‌گیری.....	۵-۷

## مراجع

### فهرست شکل‌ها

۷	شکل ۱-۱ مثال‌هایی از اثرهای تاجی.....	۷
۸	شکل ۱-۲ الف: ساختار عمومی سیکلودکسترین‌ها، ب: ساختار شیمیایی و ج: ساختار سه بعدی $\beta$ -CD.....	۸
۱۱	شکل ۳-۱ آلوتروپ‌های مختلف کربن.....	۱۱
۱۸	شکل ۱-۲ روند کلی مراحل روش‌های کیوسار.....	۱۸
۳۱	شکل ۲-۲ حاشیه اطمینان در یک مدل SVM خطی.....	۳۱
۳۹	شکل ۳-۲ محاسبه MIP.....	۳۹
۴۶	شکل ۴-۲ یک شبکه منظم مکعبی، مولکول‌های روی هم تراز شده را در بر می‌گیرد.....	۴۶
۴۷	شکل ۵-۲ میدان‌های فضایی و الکترواستاتیکی محاسبه شده در کومفا.....	۴۷
۵۲	شکل ۶-۲ مراحل به دست آوردن توصیف کننده‌های GRIND.....	۵۲
	شکل ۷-۲ زمانی که تنها مقدار MIF مبنا برای انتخاب نواحی مهم است تمام نودها در یک ناحیه متمرکز می‌شوند. در این جا گروه $\text{COO}^-$ نودها را در اطراف خود متمرکز کرده است.....	۵۳
۵۷	شکل ۸-۲ یک کرلوگرام نوعی.....	۵۷

- شکل ۲-۹ کرلوگرام و متغیرهای تاثیرگذار بر یک مولکول نوعی (خروجی نرمافزار Pentacle)..... ۶۰
- شکل ۲-۱۰ طریقه محاسبه توصیف کننده‌های VolSurf..... ۶۲
- شکل ۳-۱ ساختار شیمیایی یک مولکول نوعی از مشتقات 15C5 (مولکول شماره ۶۸)..... ۷۸
- شکل ۳-۲ منحنی پراکندگی  $R^2$  برحسب  $Q^2$  برای مدل واقعی (مربع توپر) و مدل‌های تصادفی شده (نقاط ستاره) روش: MLR و PLS..... ۸۷
- شکل ۳-۳ منحنی مقادیر باقیمانده بر حسب مقادیر تجربی ( $\log K$ )..... ۸۸
- شکل ۳-۴ منحنی مقادیر تجربی بر حسب مقادیر پیش‌بینی شده ( $\log K$ )..... ۸۸
- شکل ۴-۱ نمودار رسم باقیمانده استاندارد شده بر حسب leverage. نقاط نقطه چین نشان دهنده  $\pm 3$  باقیمانده استاندارد و خط تیره مقدار هشدار leverage را نشان می‌دهند ( $h^* \approx 0.14$ )..... ۹۸
- شکل ۴-۲ نمودار ضرایب PLS..... ۱۰۰
- شکل ۴-۳ شمای گرافیکی متغیر ۱۸۸ کرلوگرام TIP-TIP برای A: فعال‌ترین (شماره ۵) و B: غیرفعال‌ترین ترکیب (شماره ۱۵۲)..... ۱۰۰
- شکل ۴-۴ شمای گرافیکی متغیر ۳۷۰ کرلوگرام TIP-DRY برای A: فعال‌ترین (شماره ۵) و B: غیرفعال‌ترین ترکیب (شماره ۱۵۲)..... ۱۰۱
- شکل ۴-۵ شمای گرافیکی متغیر ۵۴۸ کرلوگرام N1-TIP برای یک ترکیب انتخابی (شماره ۲۳۳)..... ۱۰۱
- شکل ۴-۶ شمای گرافیکی متغیر ۱۲۶ کرلوگرام N1-N1 برای یک ترکیب انتخابی (شماره ۱۳۵)..... ۱۰۲
- شکل ۵-۱ مولکول‌های تراز شده به روش distil..... ۱۱۱
- شکل ۵-۲ میدان‌های برهم‌کنش مولکولی (MIF) در اطراف A: فعال‌ترین (دی یودوبنزن) و B: غیرفعال‌ترین (دی آمینوبنزن)..... ۱۱۶

- شکل ۵-۳ کانتورمپ‌های کومفا-تمرکز میدانی براساس ترکیب شماره ۸ (دی یودو بنزن)..... ۱۱۶
- شکل ۵-۴ ساختارهای الحاقی a: فعال‌ترین ترکیب (دی یودو بنزن) b: غیرفعال‌ترین ترکیب (دی آمینوبنزن) و c: یک ترکیب با دو گروه متفاوت در موقعیت پارا (پارا یودو فنل)..... ۱۱۸
- شکل ۶-۱ منحنی باقیمانده‌های استاندارد شده بر حسب leverage برای مدل‌های براساس توصیف کننده‌های A:VolSurf و B:GRIND. نقاط نقطه چین نشان دهنده  $\pm 3$  باقیمانده استاندارد و خط تیره مقدار هشدار leverage را نشان می‌دهند ( $h^* \approx 0.14$ )..... ۱۲۸
- شکل ۶-۲ میدان‌های برهم‌کنش مولکولی (MIF) در اطراف A: فعال‌ترین (۱-فنیل نفتالن) B: غیرفعال‌ترین (اتانول) و C: و یک ترکیب غیرفعال (تتراهیدروفوران) از حلال آلی..... ۱۳۰
- شکل ۶-۳ نمودار ضرایب PLS..... ۱۳۱
- شکل ۶-۴ نمایش تصویری متغیر GRIND ۳۶۶ کرلوگرام DRY-TIP برای A: فعال‌ترین (شماره ۷۷) و B: غیرفعال‌ترین (شماره ۷۸) ترکیب..... ۱۳۲
- شکل ۶-۵ نمایش تصویری متغیر GRIND ۱۸۹ کرلوگرام TIP-TIP برای A: فعال‌ترین (شماره ۷۷) و B: غیرفعال‌ترین (شماره ۷۸) ترکیب..... ۱۳۳
- شکل ۷-۱  $R^2_{cal}$ ,  $RMSEC$ ,  $Q^2$  و  $RMSEP$  به صورت تابعی از تعداد متغیرهای وارد شده در مدل ERM-PLS..... ۱۴۲
- شکل ۷-۲ منحنی  $\log C_{max}$  محاسبه شده بر حسب مقدار تجربی برای مجموعه آموزش و پیش‌بینی برای مدل ERM-PLS..... ۱۴۳
- شکل ۷-۳ منحنی پراکندگی  $R^2$  بر حسب  $Q^2$  برای مدل واقعی (مربع توپر) و مدل‌های تصادفی شده (نقاط ستاره)..... ۱۴۵
- شکل ۷-۴ نمودار رسم باقیمانده استاندارد شده بر حسب leverage. نقاط نقطه چین نشان دهنده  $\pm 2$  باقیمانده استاندارد و خط تیره مقدار هشدار leverage را نشان می‌دهند ( $h^* \approx 0.54$ )..... ۱۴۵

شکل ۷-۵ نمودار ضریب PLS ..... ۱۴۶

شکل ۷-۶ شمای گرافیکی متغیر ۳۱۱ کرلوگرام DRY-N1 برای A: فعال ترین (شماره ۱) و B:

غیرفعال ترین ترکیب (شماره ۲۹) ..... ۱۴۷

شکل ۷-۷ شمای گرافیکی متغیر ۵۵۸ کرلوگرام N1-TIP برای A: فعال ترین (شماره ۱) و متغیر

۵۴۰ برای B: فعال ترین و C: غیرفعال ترین ترکیب (شماره ۲۹) ..... ۱۴۹

## فهرست جداول

جدول ۱-۱ بعضی از خواص CD های طبیعی ..... ۹

جدول ۱-۲ برخی از خواص فیزیکی C<sub>60</sub> و C<sub>70</sub> ..... ۱۰

جدول ۱-۲ طبقه بندی روش های کیوسار سه بعدی ..... ۴۴

جدول ۲-۲ توصیف کننده های VolSurf ..... ۶۲

جدول ۲-۳ مروری بر روش های کیوسار در مدل سازی کمپلکس دهی اترهای تاجی ..... ۶۷

جدول ۲-۴ مروری بر روش های کیوسار در مدل سازی کمپلکس دهی سیکلودکسترین ها ..... ۶۸

جدول ۲-۵ مروری بر روش های کیوسار در مدل سازی حلالیت فولرن C<sub>60</sub> ..... ۷۰

جدول ۱-۳ ساختارهای شیمیایی مشتقات 15C5 ..... ۷۵

جدول ۲-۳ مقادیر عددی توصیف کننده های وارد شده در مدل ۲ ..... ۷۹

جدول ۳-۳ مقادیر تجربی، پیش بینی شده و خطای ثوابت پایداری (logK) کمپلکس 15C5

مشتقات با یون سدیم در دمای ۲۵ درجه و محلول متانول برای مدل های کیوسار ..... ۸۳

جدول ۳-۴ نتایج آماری روش MLR و PLS برای مدل های کیوسار ..... ۸۷

جدول ۳-۵ آنالیز روش MLR مدل ۲ ..... ۸۷

جدول ۱-۴ نام، مقادیر تجربی و پیش بینی شده ثابت پایداری (log K) مولکول های مهمان ..... ۹۴

جدول ۱-۵ نام، مقادیر تجربی و پیش‌بینی‌شده، و باقیمانده ثابت پایداری (ln Ka) کمپلکس مشتقات بنزنی با $\alpha$ -CD.....	۱۰۹
جدول ۲-۵ خلاصه نتایج آماری مدل VolSurf.....	۱۱۴
جدول ۳-۵ خلاصه نتایج آماری مدل CoMFA.....	۱۱۴
جدول ۱-۶ نام و مقادیر تجربی و پیش‌بینی شده حلالیت (log S) فولرن ( $C_{60}$ ) در حلال‌های آلی مختلف.....	۱۲۱
جدول ۲-۶ خلاصه‌ای از نتایج آماری مدل‌های کیوسار بر اساس توصیف‌کننده‌های GRIND و VolSurf.....	۱۲۵
جدول ۳-۶ نتایج آماری آنالیز به‌هم‌ریختگی پیش‌رونده برای مدل‌های VolSurf و GRIND.....	۱۲۶
جدول ۱-۷ ساختار مولکولی حلال‌های مختلف آلی به همراه مقادیر تجربی و محاسبه شده پراکندگی SWNTs.....	۱۳۹
جدول ۲-۷ نتایج آماری مدل‌های PLS.....	۱۴۰
جدول ۳-۷ توصیف و مشخصات آماری پنج توصیف‌کننده بااهمیت GRIND وارد شده در مدل ERM-PLS.....	۱۴۱

## خلاصه

شیمی مهمان-میزبان به توصیف کمپلکس‌هایی می‌پردازد که در آن دو یا چند مولکول یا یون در یک کمپلکس سوپرامولکولی با نیروهای غیرکوالانسی شامل برهم‌کنش‌های واندروالسی، نیروهای پراکندگی، نیروهای دوقطبی-دوقطبی و ...، در کنار هم قرار می‌گیرند.

بزرگ‌حلقه‌ها دسته بسیار بزرگ و سودمندی از ماکرومولکول‌ها هستند که به دلیل داشتن حفره و پوشش کامل مولکول مهمان مورد توجه بسیار قرار گرفته و استفاده‌های زیادی پیدا کرده‌اند. از مهم‌ترین بزرگ‌حلقه‌ها می‌توان به اترهای تاجی، سیکلودکسترین‌ها، فولرن‌ها و نانولوله‌های کربنی اشاره کرد.

روش‌های ارتباط کمی ساختار-فعالیت (کیوسار) یکی از روش‌های مهم در مدل‌سازی مولکولی-ست که کاربردهای متنوعی در زمینه‌های مختلف پیدا کرده‌اند. کیوسار یک مدل ریاضی‌ست که در آن ساختار شیمیایی ترکیبات مورد نظر به صورت کمی به فعالیت بیولوژیکی و یا خواص شیمیایی ترکیبات مرتبط می‌شوند. بر اساس ابعاد ساختارهای شیمیایی استفاده شده در روش کیوسار، رویکردهای مختلف از این روش شامل کیوسار دو بعدی (2D-QSAR) و سه بعدی (3D-QSAR) در این تحقیق برای مدل‌سازی برخی از خواص بزرگ‌حلقه‌ها به کار رفت.

با توجه به خواص منحصر به فرد و متفاوت ترکیبات در ابعاد نانو و روند رشد بسیار سریع سنتز، تولید و استفاده از نانوذرات در زمینه‌های مختلف علوم و صنایع، روش نانوقیوسار زمینه تحقیقاتی بسیار نوینی است که به کاربرد مدل‌های ارتباط کمی ساختار-فعالیت در ابعاد نانو می‌پردازد. توسعه

این روش به کاهش هزینه ها در تخمین و اندازه گیری خواص فیزیکوشیمیایی ترکیبات نانو (که معمولاً به علت استفاده از دستگاه‌های پرهزینه، گران قیمت هستند) و همچنین فهم بهتر از برهم کنش‌ها و مکانیسم عمل ترکیبات نانو کمک شایانی می‌کند.

در بخش اول این پروژه مدل‌سازی کیوسار ثابت تشکیل اثرهای تاجی و سیکلودکستری‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در تحقیق اول این بخش توصیف‌کننده جدیدی برای تخمین اثرات کمند در ثابت پایداری اثرهای تاجی تعریف شده و در مدل‌سازی کیوسار دو بعدی ثابت پایداری ۸۸ مشتق 15C5 استفاده شد. در تحقیق بعدی از روش‌های مختلف کیوسار سه بعدی جهت مدل‌سازی و تخمین ثابت پایداری ترکیبات مختلف به عنوان مهمان با بتا سیکلودکستری‌ن و مشتقات بنزنی با الفا سیکلودکستری‌ن استفاده شد.

در بخش دیگری از این پروژه کاربرد روش‌های QNAR، بر اساس توصیف‌کننده‌های سه بعدی، برای پیش‌بینی حلالیت فولرن C<sub>60</sub> در حلال‌های مختلف آلی مورد بررسی و تحقیق قرار گرفت. از این روش در تحقیق بعدی برای مدل‌سازی و تخمین پراکندگی نانو لوله‌های تک دیواره کربنی نیز در حلال‌های متفاوت آلی استفاده گردید.



## فصل اول - بزرگ حلقه‌ها

## ۱-۱ شیمی میهمان-میزبان

شیمی میهمان-میزبان<sup>۱</sup> بعد از کشف و سنتز اترهای تاجی توسط پدرسون [۱-۲] پیشرفت بسزایی پیدا کرده است. شیمی میهمان-میزبان یکی از شاخه‌های مهم شیمی سوپرامولکولی است. کمپلکس‌های تجمعی<sup>۲</sup> میهمان-میزبان، به‌عنوان ساختار ویژه‌ای از ابرمولکول‌ها<sup>۳</sup>، به توصیف کمپلکس‌هایی می‌پردازد که یک مولکول کوچک میهمان درون حفره<sup>۴</sup> یک مولکول میزبان بزرگ‌تر نگه داشته می‌شود. این کمپلکس‌ها متشکل از دو یا چند مولکول یا یون هستند که با پیوندهای غیرکوالانسی مانند نیروهای واندروالسی، پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای یونی و برهم‌کنش‌های آب‌گریز (هیدروفوب<sup>۵</sup>) در کنار هم نگه‌داشته شده‌اند. پیوندهای غیرکوالانسی به صورت سیم‌هایی نامرئی در بیومولکول‌ها عمل می‌کنند [۳]. شیمی سوپرامولکولی به قسمتی از علم شیمی می‌پردازد که به برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی بین دو مولکول متمرکز می‌شود و کاربرد بسیاری در زمینه‌هایی دیگری چون فیزیک، بیوشیمی و بیوتکنولوژی نیز پیدا کرده است [۴-۵]. تشکیل کمپلکس بین مولکول میهمان و میزبان فرایندی مهم و اساسی در شیمی سوپرامولکولی است و بنابراین ثابت‌های پایداری به‌عنوان یک پارامتر مهم در ارزیابی فرایند تشکیل کمپلکس میهمان-میزبان هستند [۶].

یک کمپلکس تجمعی از نظر ترمودینامیکی کاملاً پایدار بوده و می‌توان آن را با پارامترهای ترمودینامیکی توصیف کرد. در محلول تعادلی بین کمپلکس میهمان-میزبان (HG)، مولکول میهمان (H) و میزبان (G) وجود دارد که در نسبت مولی ۱:۱ به صورت زیر تعریف می‌شود:



ثابت پیوندی ( $K_b$ ) که با اسامی ثابت تجمعی ( $K_a$ )، ثابت تشکیل ( $K_f$ ) و ثابت پایداری ( $K_s$ ) برای

استکیومتری ۱:۱ به صورت زیر است:

<sup>1</sup> Host:guest  
<sup>2</sup> Inclusion  
<sup>3</sup> Supramolecules  
<sup>4</sup> Cavity  
<sup>5</sup> Hydrophobic

$$K = [HG]/[H][G] \quad (2-1)$$

واحدها بر حسب غلظت در واحد مولی است. ثابت‌های K مقادیر واقعی ترمودینامیکی نیستند اما معادلات غلظتی هستند. این تفاوت‌های کم در مقادیر K با توجه به صحت و دقت اندازه‌گیری‌های تجربی در بیشتر مواقع قابل صرف نظر کردن است. ثابت پایداری یک کمپلکس در محلول به تفاوت انرژی آزاد ( $\Delta G$ ) و دما وابسته است [۷-۸]:

$$K = e^{\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right)} \quad (3-1)$$

که در آن k ثابت بولتزمن است. براساس معادله بولتز-هلمهولتز خواهیم داشت:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4-1)$$

که در آن  $\Delta H$  و  $T\Delta S$  به ترتیب نشان‌دهنده تغییرات آنتالپی و آنتروپی در فرایند کمپلکس‌سازی هستند. بنابراین:

$$RT \ln K = -\Delta H + T\Delta S \quad (5-1)$$

با بازآرایی معادله ۵ معادله و انتهای به دست می‌آید [۹]:

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (6-1)$$

معادلات فوق تاثیر آنتالپی و آنتروپی را در پایداری کمپلکس‌ها نشان می‌دهند. تغییرات آنتالپی تشکیل کمپلکس به برهم‌کنش‌های بین مهمان-میزبان، حلال پوشی مولکول‌های مهمان و کمپلکس تجمعی تشکیل شده در محلول، دافعه بین اتم‌های دهنده همسایه و تغییر شکل فضایی مولکول میزبان مربوط می‌شود. تغییرات آنتروپی به تغییر در تعداد ذرات درگیر فرایند کمپلکس‌سازی و تغییرات صورت‌بندی<sup>۱</sup> مولکول میزبان مرتبط است [۱۰]. این ثابت‌های معیاری از پایداری کمپلکس هستند و تابع مواد اولیه و محصولات می‌باشند. تشکیل کمپلکس بین مولکول‌های مهمان-میزبان مرحله‌ای مهم و پایه در شیمی سوپرامولکولی است. بنابراین ثابت‌های پایداری معیار بسیار مهمی برای ارزیابی فرایند تشکیل کمپلکس واکنش‌های مهمان-میزبان به شمار می‌روند [۶].

<sup>۱</sup> Conformation

روش‌های تجربی زیاد و متنوعی برای اندازه‌گیری پارامترهای ترمودینامیکی فرایند تشکیل کمپلکس مهمان-میزبان به کار گرفته شده‌اند. تمامی این روش‌ها براساس اندازه‌گیری تغییرات افزودنی<sup>۱</sup> (وابسته به غلظت) هستند که عبارتند از: واکنش‌پذیری شیمیایی، ضریب جذب مولی و خواص نوری، حلالیت در آب، تیتراسیون کالری‌متری، جابه‌جایی شیمیایی در طیف NMR، روش-های pH متری، و زمان‌های بازداري کروماتوگرافی بین مولکول‌های مهمان-میزبان و یا کمپلکس جمعی مهمان-میزبان. با توجه به قدرت جمعی کمپلکس تشکیل شده باید روش مناسبی برای اندازه‌گیری ثابت تشکیل به کار رود. حساسیت تکنیک انتخاب‌شده باید در حدی باشد که اجازه شناسایی گونه‌های آزاد یا پیوندی (مهمان، میزبان و کمپلکس مهمان-میزبان) را بدهد [۶]. علاوه بر این، برای به دست آوردن مقادیر معتبری از ثابت پایداری، تمامی روش‌های تجربی باید با اقدامات احتیاطی مناسب و مهارت‌های کافی به کار روند. لازم به ذکر است که داده‌های ترمودینامیکی مانند ثابت‌های تعادل برای یک واکنش یکسان که با روش‌های متفاوت تجربی اندازه‌گیری می‌شوند، می‌توانند به‌طور معناداری با یکدیگر متفاوت باشند [۱۱]. در روش‌های تجربی، اشتباهات کوچک در اندازه‌گیری غلظت گونه و یا دما ممکن است منجر به خطا در تعیین ثابت تشکیل کمپلکس تا چند واحد لگاریتمی شود [۱۲]. قابلیت اطمینان، کیفیت و صحت مقادیر عددی ثابت تعادل در بسیاری از زمینه‌های شیمی از جمله: کروماتوگرافی، استخراج، فرایندهای تعویض یون، تیتراسیون‌های کمپلکس سنجی و هم‌چنین در حوضه‌های مختلف محیط زیستی، پژوهشی و صنعتی از اهمیت بسیاری برخوردار است. اما به‌طور معمول این ثابت‌های به آسانی در دسترس نیستند. علاوه بر این، روش‌های تجربی تعیین ثابت‌های تعادل اغلب وقت‌گیر، پرهزینه و نیازمند مواد خالص هستند. روش‌های محاسباتی و مدل‌سازی‌های مولکولی به عنوان روش جایگزین، ابزار بسیار کارآمد و جذابی در تخمین و پیش‌بینی ثابت‌های تعادل و دیگر خواص فیزیکوشیمیایی فراهم آورده‌اند. این روش‌ها هم‌چنین

---

<sup>1</sup> Additive