



دراسة نظرية لحساب ثوابت التآين لعدد من مشتقات الأحماض الأمينية باستخدام

طرق ميكانيك الكم

د. فائز محسن العبادي¹ م. نور حازم سعيد²

¹ جامعة تكريت / كلية العلوم/ قسم الكيمياء

faiz.muhsen@yahoo.com

² جامعة الموصل/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ قسم الكيمياء

nhsaeed@yahoo.com

الخلاصة

تم اجراء دراسة نظرية لايجاد قيم ثابت التآين لمجموعة من مشتقات الاحماض الامينية باستخدام خمسة طرق من ميكانيك الكم لغرض المقارنة منها طريقتين استخدمت الحسابات الشبه التجريبية semi empirical ممثلة بطريقة ال AM1,PM3 وثلاث طرق استخدمت الحسابات الاساسية ab-initio وهي طريقة HF، DFT، وMP2، وقد تم تحديد مدى تطابق هذه الطرق مع الاسس الكيميائية المعروفة من خلال مناقشة المتغيرات النظرية التي تم حسابها بالطرق الخمسة المشار اليها اعلاه، وقد أظهرت النتائج أن طرائق الحسابات الاساسية كانت ادق من الطرائق الشبه التجريبية وتم أيجاد العلاقة بين المتغيرات الفيزيائية المحسوبة نظريا مع بعضها وتحديد طبيعتها. ثم تم ربط هذه المتغيرات مع القيم الكيميائية المعروفة للأحماض الامينية كثوابت التآين pK_1 إن النتائج التي تم الحصول عليها من خلال هذه العلاقة كانت جيدة وهذا ما اشارت اليه نتائج التحليل الاحصائي عبر قيم معامل الارتباط ومنها طريقة ال DFT حيث كانت (0.999) وطريقة ال PM3 كانت (0.998) وقيمة الانحراف القياسي كانت (0.592)، فضلا عن التطابق الكبير بين قيم pK_a المحسوبة نظريا مع القيم العملية حيث كان الفرق بمقدار (0.008) هذه النتائج مكنتنا من تطبيق هذه المتغيرات في دراسات أخرى.

الكلمات الدالة: مشتقات الاحماض الامينية،الكيمياء الحاسوبية، ثوابت التآين



Theoretical study to calculate of the Ionization Constants of the Number of Amino Acid Derivatives using Quantum Mechanics Methods

Dr. Faiz M. AL-Abady¹ Noor H. Saeed²

¹Tikrit University/ College of Science– Chemistry Dept

faiz.muhsen@yahoo.com

²Mosul University/ College of Education– Chemistry Dept

nhsaeed@yahoo.com

ABSTRACT

It was a theoretical study to calculate values of ionization constant of a group of amino acid derivatives using five methods of quantum mechanics for the purpose of comparison, two methods used semi empirical represented by a way of AM1, PM3 and the three methods used ab-initio basic calculation methods :HF, DFT and MP2, the compatibility of these methods with chemical bases known by discussing the theoretical variables were calculated by the five ways mentioned above, The results showed that the ab initio calculations were more accurate than semi empirical method which were created relationship between physical variables theoretically calculated with each other and determine their nature. Then link between these variables with known chemical values of amino acids ionization constants PK₁. Results obtained through this relationship was good and that's what indicated to him the results of statistical analysis through correlation coefficient values, including the method of the DFT where it was

Web Site: www.kujss.com Email: kirkukjournsci@yahoo.com,
kirkukjournsci@gmail.com



(0.999) and the method of the PM3 (0.998) record and stander error (0.592), as well as the large overlap between PK1 values calculated theoretically with practical values. The difference of (0.008) for these results enables us to apply these variables in further studies.

Key words: amino acids derivetes, computational chemistry, ionization constant.

المقدمة: Introduction

الأحماض الأمينية أهميتها وجودها: Presence & Importance of Amino Acids



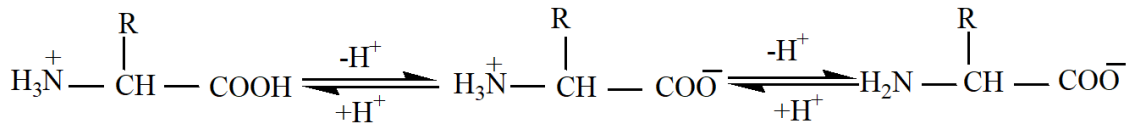
تحتل الأحماض الأمينية موقعا ذا أهمية خاصة في علوم الحياة لانها تعد الوحدات البنائية الأساسية لجميع البروتينات كما وتسهم في الوظائف الخلوية (Cellulary Function) كالنشيد العضوي (Organo Syntheis) وهي تنظم نمو الخلية، فضلا عن ان الأحماض الأمينية تشارك في التكوين الحياتي للهرمونات والفيتامينات.^[1]

ثوابت التأيين للأحماض الأمينية: Ionization Constants of Amino Acids

يستعمل مصطلح ثابت التفكك (dissociation constant) لقياس القوة الحامضية أو القاعدية ويشار إليه أحيانا بثابت التأيين. ويطلق مصطلح ثابت التأيين (ionazation) في حالة الأيونات ثنائية القطب وهو الأصح.^[2]

وتمتلك الأحماض الأمينية ثلاثة أنواع من ثوابت التأيين وهي كما يلي pK_a ويشير إلى تأين مجموعة الكربوكسيل و pK_b يمثل ثابت تأين مجموعة الأمين، أما النوع الثالث pK_c فيشير إلى المجموعة الجانبية R التي تحتوي على مجاميع قابلة للتأيين، كما وقد تتواجد على شكل ايونات ثنائية القطب في الوسط المتعادل.^[3]

ويمكن أن تسلك الأحماض الأمينية في الوسط القاعدي القوي سلوكا حامضيا إذ تفقد بروتونا للقاعدة وتصبح بشكل ايون سالب (anion)، أما في الوسط الحامضي القوي فيمكن أن تسلك سلوكا قاعديا وتكتسب بروتونا وتصبح بشكل ايون موجب (cation)^[4] وفي المحاليل ذات الوسط المتعادل فان تركيز الايونات ثنائية القطب يبلغ أشده ويمكن توضيح هذا السلوك بالمخطط (1).



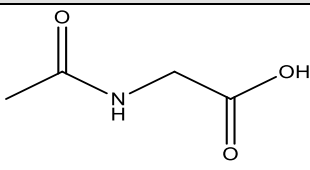
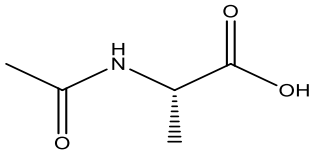
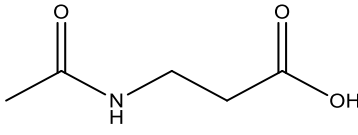
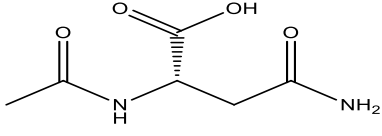
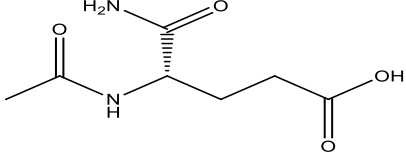
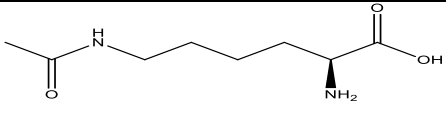
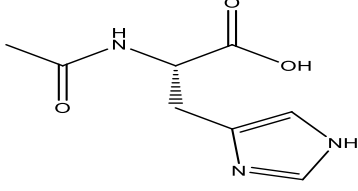
شكل الكاتيون
محلول حامضي
 $\text{pK}_a = 2.3$

شكل الايون ثنائي القطب
محلول متعادل

شكل الانيون
محلول قاعدي
 $\text{pK}_b = 9.7$

مخطط (1) شكل الأحماض الأمينية في الأوساط المختلفة الحامضية.

الجدول (1) أسماء مشتقات الأحماض الامينية وتراكيبها

Comp.no	Compound	Structure	
1	N-acetyl glycine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-COOH}$	
2	N-acetyl alanine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH(CH}_3\text{)-COOH}$	
3	N-acetylbeta alanine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$	
4	N-acetyl asparagine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH-CH}_2\text{-CO-}$ $(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	
5	N-acetyl glutamine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ CO-NH)-COOH	
6	N-acetyl lycine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH(NH}_2\text{)-}$ COOH	
7	N-acetyl histidine	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH(CH}_2\text{-pH)-}$ COOH	

الكيمياء الحاسوبية: Computational Chemistry

تعد الكيمياء الحاسوبية احد فروع الكيمياء الفيزيائية (الكيمياء النظرية) ومنها ميكانيك الكم (Quantum mechanics)^[5] والميكانيك الجزيئي (Molecular mechanics)^[6] التي



هدفها هو إيجاد أهم الصفات التي تخص المركب الكيميائي ومقارنتها مع القيم المقاسة بالطرائق العملية، وتعد احد الفروع الأساسية في البحوث التي تستخدم في التحليل والتشخيص وفي مساندة التجارب التطبيقية العملية [7]. إن مصطلح الكيمياء النظرية Theoretical Chemistry يمكن أن يقدم بأنه وصفا رياضيا للكيمياء الحاسوبية [9,8] Computational Chemistry. ومن اهم هذه المتغيرات هي الكثافة الالكترونية Electronic Density والتي تمثل مربع الدالة الموجية (Ψ) والتي تشير إلى احتمالية تواجد إلكترون في منطقة محيط النواة أو على أي ذرة في الجزيئة [10]، وقوى فاندرفالز وثنائي القطب وطاقة الاعاقة الفراغية فضلا عن بعض المتغيرات الطاقية ومنها قيم الهومو واللومو، ويمثل (HOMO) اعلى مدار اوربنتالي جزيئي متاصر مشغول اذ يمثل بجهد التأين (ionization potential) وهو اقل طاقة لنزع الإلكترون من المدار الاوربنتال الخارجي ويحول المركب إلى الحالة المؤكسدة. اما (LUMO) فهي تمثل أوطأ مدار اوربنتالي جزيئي غير تاصري فارغ وتدعى (الألفة الالكترونية) (Electronic affinity) وهي أقل طاقة ممكنة (لازمة) لأكساب الكترون الى المدار غير التأسري [11]، كذلك بعض المتغيرات المحسوبة من هذه المتغيرات الطاقية ومنها (الصلابة) (η) (Hardness) [12] والجهد الالكتروني الكيميائي (μ) (Electronic Chemical Potential) [13] ودليل الالكتروفيلية الكروي (Global Electrophilicity Index (W) [14]، والتي تحسب من العلاقات التالية:

$$\eta = 1/2(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \dots \dots \dots (1)$$

$$W = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (2)$$

$$\mu = 1/2(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \dots \dots \dots (3)$$

الجزء النظري

Theoretical Calculation : الحسابات النظرية :

وقد تم انجاز الحسابات النظرية وبطرق مختلفة منها (AM1) و (PM3) و (HF-

6.31G(d))



و (DFT- (B3LYP/ 6.31G(d)) و (MP2-6.31G(d)) وباستخدام برنامج (Chemoffice2015 Gaussian3) بحسب الخطوات الآتية :

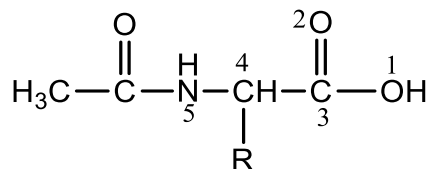
- ١- رسمت الصيغة الجزيئية ل باستخدام برنامج (Chem. draw)
- ٢- أجراء عملية تهيئة الجزيئة للحسابات باستخدام ايعاز Clean Up
- ٣- أجريت عملية تخفيض الطاقة باستخدام برنامج (MM2) .
- ٤- تم أجراء الحسابات حسب كل طريقة من الطرائق المذكورة أعلاه.
- ٥- تؤخذ بعض المتغيرات ذات العلاقة بالثوابت المراد دراستها ومنها (الشحنة ، تداخلات فاندرفالز ، أعلى مستوى طاقي مشغول HOMO ، أوطى مستوى طاقي فارغ LUMO) من نتائج البرنامج.

تؤخذ المتغيرات في الخطوة (٤) ويتم معالجتها في برنامج of Society Science Statistical program (SPSS) للحصول على أفضل هذه المتغيرات علاقة بالقيم المراد حسابها ومعرفة مدى ثقل كل منها .

النتائج والمناقشة: Results and Discussion

الحسابات النظرية : Theoretical Calculations

في هذه الدراسة تم حساب بعض المتغيرات الفيزيائية لمشتقات الاحماض الأمينية قيد الدراسة وللمواقع الفعالة وحسب ما مبين في الشكل (١) ادناه، ومن ثم إيجاد العلاقة بينها وبين قيم ثوابت التأيّن وبالطرائق المذكورة أعلاه.



الشكل (١): المواقع الفعالة المقترحة لمشتقات الاحماض الامينية

إن الهدف من اختيار هذه الطرائق يشتمل على المقارنة فيما بينها وبيان أفضلية كل طريقة من خلال دقة الحسابات وتطابقها مع القيم العملية لحساب (pK_a) ، إن اختيار هذه



الطرائق جاء بالاعتماد على كونها الأكثر شيوعا والأكثر استخداما في مثل هذا المجال من الدراسات وأفضليتها في الحصول على نتائج دقيقة وهذا ما تم ملاحظته في الأدبيات. [19-15]

حسابات نظرية لبعض المتغيرات الفيزيائية لمشتقات الاحماض الامينية

تأثير الشحنات

تم حساب الشحنات للذرات في مركز التفاعل لمشتقات الاحماض الامينية باستخدام طرائق ميكانيك الكم الخمس (AM1,GVP,MP2,DFT,HF) والمدرجة في الجداول (1-5).

من ملاحظة قيم الشحنات في الجداول (1-5) نرى أنها تتغير في نمط معين ويمكن توضيح هذا التغير إذا ما تناولنا أحد المركبات كمثال على هذا التغير وتوضيحه بشكل مفصل وبمقادير كمية . فإذا أخذنا بنظر الاعتبار مركب ن-اسيتايل كلايسين نلاحظ تناقص في قيم الشحنة على ذرة C4 مع ازدياد في قيمة الشحنة على ذرة النيتروجين ويعود هذا الى تأثيرها بالمجموعة الجانبية R حيث ان تأثير المجموعة الجانبية R لا يتوقف على الذرة المرتبطة بها فقط بل يتعداها الى ذرة النيتروجين ايضا ذات السالبة الكهربائية العالية اعلى من C2 لذلك تميل ذرة النيتروجين لسحب الشحنة الموجودة على ذرة C4 باتجاهها لذلك اذا كانت المجموعة R دافعة للإلكترونات فسيؤدي الى زيادة في قيمة الشحنة مليكان على ذرة C4 وبالتالي زيادة الشحنة على ذرة النيتروجين بسبب الفرق في السالبة الكهربائية بين الذرتين . اما الشحنة الالكترونية على ذرة الكربون C3 تتناقص لقربها من ذرتي الاوكسجين (O1,O2) في مجموعة الكربوكسيل ذات السالبة الكهربائية العالية ، وفيما يلاحظ زيادة الشحنة على ذرتي (O1,O2) والذرة (N1) بشكل واضح وكما هو متوقع بسبب السالبة . ومن خلال ملاحظتنا لحركة الإلكترونات على الذرات الموجودة في مركز التفاعل يمكن الخروج بخلاصة مفادها أن الحركة الالكترونية وعلى الرغم من كون هذه الأنظمة اليقاتية فإنها لا تتوقف على الذرات المجاورة وإنما تتعداها كي تصل إلى أبعد من ذلك وهذا يمكن إثباته من نقصان الشحنة الالكترونية على الذرة (C3) وزيادتها على الذرات الطرفية (O1,O2) وبشكل يختلف عما هو متوقع فيما لو كانت هذه المجاميع معزولة .



Comp.	Charge on atom						S.E	Dipol- Dipol	VDW
	O1	O2	C3	C4	N5	H6			
1	-0.301028	-0.350879	0.288915	-0.011453	-0.403800	0.243231	0.0840	-0.1220	0.8437
2	-0.310771	-0.362440	0.297652	0.030367	-0.396023	0.242134	0.1749	-0.1874	1.9922
3	-0.294816	-0.364396	0.308004	-0.010425	-0.397456	0.239368	0.1310	-2.8717	1.7817
4	-0.282489	-0.346674	0.292512	0.021914	-0.379647	0.246062	0.2700	-4.2850	0.1940
5	-0.317164	-0.339469	0.296396	0.043684	-0.409001	0.248660	0.3739	-2.5429	1.1556
6	-0.300622	-0.320211	0.312353	-0.016250	-0.390533	0.276642	0.4807	-5.4252	5.3682
7	-0.462807	-0.351204	0.388320	0.031297	-0.388767	0.352607	0.3899	-0.5245	1.0688

- (O₁,O₂,C3,C4) Charge in carbonyl group in Coulum.

- (N) Charge in amine group in Coolum.

- (S.E) Steric Energy in Kcal / mole.

- (VDW) Vander Waalez interaction.

Comp	Charge on atom						S.E	Dipol- Dipol	VDW
	O1	O2	C3	C4	N5	H6			
1	-0.291708	-0.383921	0.360410	-0.073720	-0.029133	0.226760	0.0840	-0.1220	0.8437
2	-0.301667	-0.365108	0.369705	-0.070675	-0.016970	0.227741	0.1749	-0.1874	1.9922
3	-0.284185	-0.401223	0.380351	-0.068187	-0.026807	0.222182	0.1310	-2.8717	1.7817
4	-0.268661	-0.381444	0.366715	-0.073976	-0.010448	0.226617	0.2700	-4.2850	0.1940
5	-0.303421	-0.372839	0.367570	-0.054807	-0.039168	0.231365	0.3739	-2.5429	1.1556
6	-0.305727	-0.361548	0.380560	-0.07994	0.000197	0.247517	0.4807	-5.4252	5.3682



7	-0.409303	-0.382556	0.436875	-0.061550	-0.024157	0.323591	0.3899	-0.5245	1.0688
---	-----------	-----------	----------	-----------	-----------	----------	--------	---------	--------

الجدول (3) المتغيرات الفيزيائية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة PM3

الجدول (4) المتغيرات الفيزيائية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة MP2

Comp.	Charge on atom						S.E	Dipol- Dipol	VDW
	O1	O2	C3	C4	N5	H6			
1	-0.710548	-0.578989	0.785110	-0.215510	-0.799055	0.475720	0.0840	-0.1220	0.8437
2	-0.731920	-0.566154	0.790202	-0.043574	-0.827140	0.475307	0.1749	-0.1874	1.9922
3	-0.705043	-0.592778	0.777117	-0.126622	-0.810725	0.469785	0.1310	-2.8717	1.7817
4	-0.702138	-0.575947	0.787875	-0.081013	-0.796795	0.478847	0.2700	-4.2850	0.1940
5	-0.733866	-0.576371	0.796402	-0.064225	-0.822884	0.479552	0.3739	-2.5429	1.1556
6	-0.745056	-0.583287	0.803366	-0.122909	-0.800292	0.516792	0.4807	-5.4252	5.3682
7	-0.765578	-0.572825	0.824879	-0.055088	-0.830406	0.532960	0.3899	-0.5245	1.0688

Comp.	Charge on atom						S.E	Dipol- Dipol	VDW
	O1	O2	C3	C4	N5	H6			
1	-0.560382	-0.464514	0.594576	-0.227489	-0.578587	0.417816	0.0840	-0.1220	0.8437
2	-0.581991	-0.457038	0.585473	-0.034567	-0.607007	0.416435	0.1749	-0.1874	1.9922
3	-0.559950	-0.475327	0.584087	-0.136717	-0.591676	0.412180	0.1310	-2.8717	1.7817
4	-0.555062	-0.459604	0.573284	-0.045405	-0.572313	0.412993	0.2700	-4.2850	0.1940
5	-0.583542	-0.465974	0.587354	-0.056370	-0.601028	0.419554	0.3739	-2.5429	1.1556
6	-0.591233	-0.478245	0.610257	-0.150427	-0.581356	0.433614	0.4807	-5.4252	5.3682



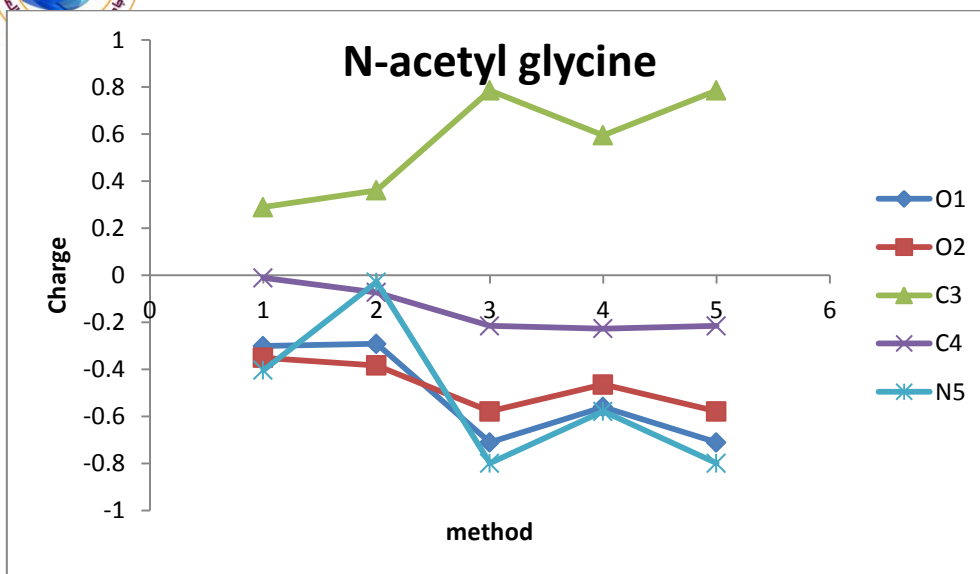
7	-0.585533	-0.446202	0.560188	-0.005896	-0.611703	0.420653	0.3899	-0.5245	1.0688
---	-----------	-----------	----------	-----------	-----------	----------	--------	---------	--------

الجدول (5) المتغيرات الفيزيائية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة DFT

الجدول (6) المتغيرات الفيزيائية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الابطرية HF

Comp.	Charge on atom						S.E	Dipol- Dipol	VDW
	O1	O2	C3	C4	N5	H6			
1	-0.710548	-0.578989	0.785110	-0.215510	-0.799055	0.475720	0.0840	-0.1220	0.8437
2	-0.733192	-0.578540	0.799199	-0.046267	-0.821777	0.480483	0.1749	-0.1874	1.9922
3	-0.587822	-0.635418	0.735728	-0.072354	-0.758659	0.465769	0.1310	-2.8717	1.7817
4	-0.719053	-0.581773	0.798438	-0.027854	-0.729046	0.474721	0.2700	-4.2850	0.1940
5	-0.733866	-0.576371	0.796402	-0.064225	-0.822884	0.479552	0.3739	-2.5429	1.1556
6	-0.581773	-0.719053	0.789524	0.789524	-0.805247	0.474721	0.4807	-5.4252	5.3682
7	-0.735658	-0.554481	0.770745	-0.014728	-0.830093	0.479695	0.3899	-0.5245	1.0688

الأساس النظري الذي سيتم اعتماده في هذه المقارنة هو مدى الاختلافات في توزيع الشحنات على الذرات في مركز التفاعل (الشكل ١) ، إذ أن التباين الأكبر في توزيع الشحنات على الذرات في مركز التفاعل يمثل مدى حساسية الطريقة المعتمدة في هذا النوع من التطبيق [20]. ولأجل توضيح هذه الفروقات بشكل أفضل فقد تم رسم العلاقة بين الشحنات على الذرات (O1,O2,C3,C4,N5) لمركب n-acetyl glycine مقابل كل طريقة من الطرائق الخمس وكما مبين في الشكل (٢).



الشكل (٢): لشحنات على ذرات مركز التفاعل لمركب ن-اسيتايل كلايسين المتعادل وبالطرائق الخمس

إذ يظهر هذا الشكل أن التباين في قيم هذه الشحنات والمحسوبة بطريقتي (MP2(3)) و (HF(5)) هي الأوسع بمداهما إذا ما قورنت مع طرق (AM1(1)), (PM3(2)), (DFT(4)) وأكثر دقة وتطابقاً" وهذا يتفق مع الدراسات [21] السابقة في هذا المجال على مشتقات الثايوفين والفيوران وذلك لكونها أعطت فروقات كبيرة بين C3 والأوكسجين ذات السالبية الكهربائية العالية.

تأثير الترتيب الفراغي: Spatial Effect

إن المقصود بالترتيب الفراغي هو الشكل الهندسي الذي يمكن أن تتخذه الأحماض الامينية وتوزيع الذرات في الفراغ والذي تتحكم فيه عوامل مختلفة: الأول منها عامل الإعاقة (زيادة طاقة الجزيئة وتقليل استقراريتها) والذي يعمل على زيادة دفع الالكترونات للذرات المعاقة بالاتجاه البعيد للتخفيف من حدة التنافر الذي تحدثه هذه المجاميع.



التأثير الثاني هو التداخلات الفراغية على اختلافها كالتداخلات من نوع فاندرفالز والأواصر الهيدروجينية. وبناء على ما تقدم فقد تم اختيار بعض المتغيرات النظرية مثل طاقة الإعاقة الفراغية (S.E) وطاقة تداخلات فاندرفالز من نوع (VDW 1-4). وتم حسابها كنموذج لوصف التأثير الذي تحدثه المجاميع المعوضة على مركز التفاعل في الأحماض الامينية قيد الدراسة. قيم هذه المتغيرات مدرجة في الجداول (1-5).

وعند تدقيق النظر في الجداول (1-5) فنلاحظ ان قيمة طاقة الاعاقة الفراغية تزداد مع زيادة حجم المجموعة المعوضة وحسب الترتيب الاتي.

Comp.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
S.E	0.0840	0.1749	0.2700	0.3739	0.3899	0.4807

اما في مركب ن- اسيتايل بيتالانين فنلاحظ ان قيمة طاقة الاعاقة الفراغية هي اقل من ن-اسيتايل الانين لان الهيئة التركيبية له اكثر استقرارية من المركب الثاني فتكون طاقته اقل حيث كانت قيمة طاقة الاعاقة الفراغية لمركب ن-اسيتايل بيتالانين (0.1310) وقيمتها لمركب ن-اسيتايل الانين (0.1749).

اما بالنسبة لقيم فاندرفالز فتتفاوت حسب المجموعة المعوضة والهيئة الفراغية للمركبات وكذلك بالاعتماد على المركبات التي تكون تاصر بيني (inter-molecular) تكون اكثر استقرارا من المركبات التي تكون ضمنى (intra-molecular) فتكون قيمة فاندرفالز لها اكبر

إن ما تم ذكره أعلاه ينطبق على النتائج المحصلة بالطرائق الأخرى (AM1,PM3,MP2,HF) والتي تم استخدامها وهذا يؤكد على أن النتائج أعلاه تتماشى مع الأسس الكيميائية المعروفة.

الجدول (7) قيم المتغيرات الطاقية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة AM1

Comp.	HOMO	LUMO	η	μ	W
1	-0.37997	0.03559	0.20778	0.0861	0.017837
2	-0.37930	0.03036	0.20483	0.08724	0.018576
3	-0.37292	0.03069	0.20181	0.08556	0.018137



4	-0.38286	0.01532	0.19909	0.09189	0.021204
5	-0.38032	0.02639	0.20336	0.08848	0.01925
6	-0.37417	0.04854	0.21136	0.08141	0.015678
7	-0.32484	0.02750	0.17617	0.07434	0.015683

الجدول (8) قيم المتغيرات الطاقية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة PM3

Comp.	HOMO	LUMO	η	μ	W
1	-0.36309	0.02790	0.1955	-0.1676	0.071838
2	-0.36224	0.02317	0.19271	-0.16954	0.074575
3	-0.35436	0.02276	0.18856	-0.1658	0.072894
4	-0.35912	0.01580	0.18746	-0.17166	0.078596
5	-0.36357	0.01889	0.19123	-0.17234	0.077658
6	-0.36512	0.03654	0.20083	-0.16429	0.067199
7	-0.32953	0.01251	0.17102	-0.15851	0.073458

الجدول (9) قيم المتغيرات الطاقية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة MP2

Comp.	HOMO	LUMO	η	μ	W
1	-0.39826	0.16989	0.28408	-0.11419	0.022949
2	-0.39349	0.16586	0.27968	-0.11382	0.023159
3	-0.38377	0.16613	0.27495	-0.10882	0.021534
4	-0.39600	0.15203	0.27402	-0.12199	0.027152
5	-0.39497	0.15803	0.2765	-0.11847	0.02538
6	-0.39244	0.17485	0.28365	-0.1088	0.020865
7	-0.28542	0.13363	0.20953	-0.0759	0.013745

الجدول (10) قيم المتغيرات الطاقية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة DFT

Comp.	HOMO	LUMO	η	μ	W
1	-0.25080	0.0003	0.1271	-0.1267	0.0632
2	-0.24841	-0.0046	0.1219	-0.1265	0.0656
3	-0.24032	-0.0055	0.1174	-0.1229	0.0643
4	-0.24379	0.0090	0.1264	-0.1174	0.0545
5	-0.24923	-0.0098	0.1197	-0.1295	0.0701
6	-0.23660	0.0160	0.1263	-0.1103	0.0482
7	-0.20671	-0.0185	0.0941	-0.1126	0.0674

الجدول (11) قيم المتغيرات الطاقية المحسوبة نظريا لمشتقات الاحماض الامينية بطريقة HF



Comp.	HOMO	LUMO	η	μ	W
1	-0.39826	0.16989	0.28408	-0.11419	0.022949
2	-0.39404	0.16174	0.27789	-0.11615	0.024274
3	-0.38417	0.15641	0.27029	-0.11388	0.02399
4	-0.39511	0.16183	0.27847	-0.11664	0.024428
5	-0.39497	0.15803	0.2765	-0.11847	0.02538
6	-0.39511	0.16183	0.27847	-0.11664	0.024428
7	-0.29322	0.14920	0.22121	-0.07201	0.011721

لقد تم إيجاد العلاقة بين كل من المتغيرات مع بعضها وبطريقة MP2 كنموذج ولمشتقات الأحماض الأمينية و نتائج هذه العلاقات أدرجت في الجداول ادناه.

الجدول (12) قيم معامل الارتباط للعلاقة بين المتغيرات المحسوبة لمشتقات الاحماض الامينية مع بعضها بطريقة-٢

MP

المتغيرات	O1	O2	C3	C4	N5	H6	SE	VDW	HO	LUM	H	μ	W
O1	١												
O2	0.396	١											
C3	0.929	0.403	١										
C4	0.463	0.542	0.432	١									
N5	0.634	0.494	0.490	0.701	١								
H6	0.860	0.145	0.934	0.237	0.248	١							
SE	0.712	0.105	0.740	0.453	0.158	0.756	1						
VDW	0.376	0.276	0.173	0.077	0.155	0.400	0.503	1					
HOM	0.703	0.200	0.817	0.351	0.569	0.762	0.338	0.151	1				
LUM	0.430	0.381	0.652	0.548	0.511	0.478	0.282	0.553	0.823	1			
H	0.656	0.255	0.805	0.415	0.574	0.714	0.335	0.261	0.989	0.898	1		
μ	0.747	0.096	0.798	0.223	0.530	0.803	0.324	0.048	0.966	0.649	0.917	1	



W	0.743	0.004	0.737	0.102	0.477	0.791	0.289	0.210	0.887	0.468	0.808	0.976	1
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---

اظهرت النتائج المبينة اعلاه أن هنالك علاقات جيدة بين بعض المتغيرات تتفاوت باختلاف قربها وبعدها عن بعضها من حيث الموقع الفراغي والدفع الالكتروني حيث كانت قيم معامل الارتباط في نظرية MP2 بين ذرتي O1 و C3 (0.929) بسبب قرب هذه الذرات مع بعضها وهذا بدوره يبين مدى التأثير الحثي من خلال السحب والدفع للالكترونات في مشتقات الاحماض الامينية كافة وبين المتغيرات الطاقية المتمثلة بطاقة HOMO والصلادة (0.989) من جهة وبين الصلادة والجهد الكيميائي (0.917) وهذا يعزى الى اعتماد كل منهما على بعضهما الاخر والتي بدورها هذه المتغيرات ومنها طاقة HOMO والتي تمثل طاقة التأيين . وقد لوحظ نمط مقارب لهذه العلاقات أيضا عند حسابها بطرائق (AM1,PM3,HF,DFT) مع تقارب بسيط في قوة العلاقات. هذه الدراسة أظهرت ترابطا واضحا بين قيم المتغيرات المحسوبة الإلكترونية والطاقية.

جدول (13) نتائج التحليل الانحداري المتعدد للمتغيرات المستخدمة في حساب قيم pK_a لمشتقات الاحماض الامينية للطرق كافة.

Method & Group	Parameter	SE	R
AM1	N5 VDW η	2.847	0.997
PM3	N5 HOM LUM	1.737	0.998
MP2	N5 VDW HOM	9.947	0.988
DFT	VDW HOM W	0.592	0.999
HF	VDW HOM LUM	3.499	0.991

والمعادلة التالية تمثل النموذج المستخدم في حساب قيم pK_a بطريقة DFT-N



$$pK_a = 16.499 + (-0.367 * VDW) + (67.029 * HOMO) + (71.472 * W)$$

وعند النظر في الجدول السابق يمكن ملاحظة ما يلي:

ان قيمة معامل الارتباط التي تم الحصول عليها في نظرية DFT كانت عالية وتقرب قيمتها من الواحد وهذا يدل على أهمية استخدام هذه المتغيرات في حساب قيمة pK_a ومقارنتها مع القيم المستحصل عليها من الأدبيات أما مقدار الخطأ النسبي Standard Error(S.E) للعلاقة بين قيم ثوابت التأيّن والمتغيرات المحسوبة نظريا في التحليل البسيط كان قليل لمشتقات الأحماض الأمينية المتعادلة في نظرية ال DFT حيث كانت افضل من بقية النظريات

حساب ثوابت التأيّن pK_a لمشتقات الاحماض الامينية نظريا

استخدمت نتائج التحليل الإحصائي والمحصل عليها من خلال تحديد المتغيرات المهمة المستخدمة لحساب ثوابت التأيّن في حساب القيم النظرية والفروقات عن القيم العملية المأخوذة من الأدبيات [27-23] وبالطرائق الخمسة وكما مبين في الجداول (14).

الجدول (١٤) قيم pK_a المحسوبة نظريا والعملية والفرق بينهما لمشتقات الاحماض الامينية بالطرائق الخمس

Comp.	AMI			PM3			MP2			DFT			HF		
	pK_a^*	pK_a^{**}	ΔpK_a	pK_a^*	pK_a^{**}	ΔpK_a	pK_a^*	pK_a^{**}	ΔpK_a	pK_a^*	pK_a^{**}	ΔpK_a	pK_a^*	pK_a^{**}	ΔpK_a
1	3.67	3.774799	-0.1048	3.67	3.647521	0.022479	3.67	3.806047	-0.1360	3.67	3.6444	0.02559	3.67	3.52191	0.14808
2	3.72	3.684343	0.03565	3.72	3.602246	0.117754	3.72	4.010915	-0.2909	3.72	3.8064	-0.08642	3.72	3.66057	0.05942
3	4.40	4.144506	0.25549	4.40	4.546900	-0.1469	4.40	4.010449	0.38955	4.40	4.3336	0.06630	4.40	4.30755	0.09245
4	3.99	4.016926	-0.02693	3.99	4.047115	-0.05711	3.99	4.07888	-0.0888	3.99	3.9813	0.00864	3.99	4.38125	-0.39125
5	4.43	4.476942	-0.04694	4.43	4.403677	0.026323	4.43	4.228844	0.20115	4.43	4.3814	0.04854	4.43	4.22830	0.20169



6	2.12	2.173749	-0.05375	$\frac{2.1}{2}$	2.124652	-0.00465	2.12	2.150464	-0.0304	2.12	2.1147	0.00524	2.12	2.22361	-0.10361
7	7.05	7.090588	-0.04059	$\frac{7.0}{5}$	7.010955	0.039045	7.05	7.089985	-0.0399	7.05	7.0690	-0.01907	7.05	7.05617	-0.00617

- pK_a^* Experimental Values

- pK_a^{**} Calculated Values

- $\Delta pK_a = pK_a^* - pK_a^{**}$

وعند النظر إلى هذه الجداول يمكن ملاحظة مدى التطابق الكبير بين قيم ثوابت التأيّن pK_a المحسوبة نظرياً مع القيم المستحصلة من الأدبيات لطريقة ال DFT لمشتقات الأحماض الأمينية المتعادلة وهذا دليل على دقة المتغيرات المستخدمة في حساب هذه القيم حيث أعطت نظرية ال DFT أدق النتائج في تقارب القيم بين ثوابت التأيّن النظرية وبين ثوابت التأيّن المستحصلة من الأدبيات وبصورة عامة فإن نظريات الحسابات الأساسية ab initio (MP2,DFT,HF) كانت نتائجها أدق من نظريات الحسابات الشبه التجريبية semi empirical (AM1,PM3) وأعطت نظرية ال DFT أفضل وأدق النتائج ونسبة الخطأ فيها قليلة جداً وكان تسلسل النظريات من حيث الأفضلية كالآتي :

$$DFT > HF > MP2 > AM1 > PM3$$



المصادر

- [1] R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes and V.W. Rodwell, "Harper's Biochemistry", 24th.ed., Appleton and Lange, California, pp. 23-31;(1996).
- [2] A. Albert and E.P. Serjeant, "The Determination of Ionization Constant", 3rd.ed., (Chapman, New York, and Hall, London) (1984).
- [3] T. W. Graham solomons, "Organic Chemistry", 3rd.ed, John Wiley and Sons, Inc., New York, PP. 1023-1025, (1984).
- [4] H. Hart, L.E. Craine and D.J. Hart, "Organic Chemistry" 10th. ed, Houghton Mifflin Company, Boston–New York, PP. (846-849), (1999).
- [5] A.K. Rappe and C.Caswit, "Molecular Mechanic Across Chemistry", University Science Book, California, (1997).
- [6] A. Szabo, and N.S. Ostlund, "Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory", Dover Publication Inc., Mineola, New York, (1996).
- [7] J. Bargon, "Computational Methods in Chemistry", Plenum Press, New York and London,(2004).



- [8] G.H. Grant and W.G. Richards, "Computational Chemistry", Oxford, (1995).
- [9] F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", John Wiley & Sons, (1999).
- [10] O. Kikuchi, "Systematic QSAR procedures with quantum chemical descriptors". *Molecular Informatics*, 6(4), 179-184, (1987).
- [11] K. Osmialowski, J. Halkiewicz, A. Radecki and R. Kaliszan, "Quantum chemical parameters in correlation analysis of gas—liquid chromatographic retention indices of amines " *J. Chromatogr.* , , 346, 53, (1985).
- [12] Z. Zhou and R. G. Parr, "Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution " *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5720, (1990).
- [13] J. Cheng , E. Psillakis , M. R. Hoffmann and A. J. Colussi, "Acid dissociation versus molecular association of perfluoroalkyl oxoacids : Environmental implications", *J. Phys. Chem.*, 113. 8152-8156 , (2009).
- [14] G. D. Veith, & O. G. Mekenyan, " A QSAR approach for estimating the aquatic toxicity of soft electrophiles [QSAR for soft electrophiles]" *Molecular Informatics*, 12(4),:349-356, (1993).
- [15] A. Szabo and N. S. Nostlund, "Modern Quantum Chemistry", 1st.ed., Dover Publication, New York, (1989).
- [16] S. Rayne , K. Forest and K. J. Friesen, " Computational Approaches may underestimate pKa values of longer–chain perfluorinated carboxylic acids Implications for assessing environmental and biological effects " , *J. Environ. Sci. Health.* , 44 , 317-326, (2009) .



- [17] M. Citra, , " Estimating the pKa of phenols , carboxylic acids and alcohols from semi-empirical quantum chemical methods " , Chemosphere ., 38, 191-206, (1999) .
- [18] E.Lewars;" Computational Chemistry Introduction to the theory and Application of Molecular and Quantum Mechanics"; Kluwer Academic Publishers, (2004).
- [19] E. Clementi, J.M. André , J.A. McCammon," Theory and application in computational chemistry: The first decade of the second millennium" American Institute of Physics. , (2012).
- [20] Z.A. Najim,"Development of a New Set of Additive Parameters Affecting the Rate of Substitution of Bromoalkylamine " , Tikrit . J. of. Pure . Science ., 15 , 1 , 244-250, (2010).
- [21] A. Vektariene , G. Vektaris and J. Sovboda, " A theoretical approach to the nucleophilic behavior of benzofused thieno [3,2-b]furan using DFT and HF based reactivity descriptors", ARKIVOC., p.p (311-329) , (2009) .
- [22] J. Zhang , T. Kleinoder, and J. Gasteiger; " Prediction of pKa values for aliphatic carboxylic acids and alcohols with empirical atomic charge descriptors " , J. Chem. Inf. Model ., 46 , 2256-2266,(2006) .
- [23] T.C. Bruice and G.L. Schmir "Imidazole Catalysis. 11. The Reaction of Substituted Imidazoles with Phenyl Acetates in Aqueous Solution" . Journal of the American Chemical Society, 80(1), 148-156, (1958).
- [24] Perrin, "Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution", Butterworths , ,London.99,(1965).
- [25] Kortum,Vogel and Andrussow, "Dissociation Constants of Organic Acids and Aqueous Solution , Butterworths, London.97, (1961).
- [26] Christensen, J. J., Izatt, R. M., & Hansen, L. D. "Thermodynamics of Proton Ionization in Dilute Aqueous Solution. VII.[UNK] H° and [UNK] S° Values for Proton Ionization from Carboxylic Acids at



25 Journal of the American Chemical Society, 89(2), 213-222 ,
(1967).

[27] Haynes, W. M. (Ed.). CRC handbook of chemistry and
physics. Taylor & Francis group,(2014).