



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

دراسة تجريبية ونظرية لحساب ثوابت التأين لعدد من مركبات الازو
المشتقة من الحوامض الكربوكسيلية بطرائق ميكانيك الكم ودراسة التوافر
البايولوجي بالإرساء الجزيئي

احمد علي يونس محمد الحسن

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة زاهدة أحمد نجم

الأستاذ

الدكتور عماد عبد الله صالح

الملخص

تضمنت هذه الدراسة تحضير ثمانية عشر صبغة آزوية جديدة عبر تفاعلات الأزوتة لأمينات اروماتية مستبدلة بمجاميع كربوكسيلية، تلاها الاقتران مع مركبات الريزورسينول أو β -نفثول، وذلك بهدف دراسة تأثير البنية الكيميائية والمجاميع المستبدلة على الخصائص الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية لهذه الأصباغ. تميزت المركبات المحضرة بتباين واضح في ألوانها المرئية وأطوال موجاتها التي تعطي الامتصاصية العظمى ونقاط انصهارها، مما يعكس تأثير الامتداد الإلكتروني ونظام الاقتران π على السلوك الطيفي للمركبات.

تم توصيف الأصباغ المحضرة باستخدام تقنيات التحليل الطيفي، بما في ذلك مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي للكربون ($^{13}\text{C-NMR}$)، إذ أكدت النتائج صحة البنى الكيميائية المقترحة عبر تحديد المجاميع الوظيفية المميزة وأنماط الإزاحة الكيميائية المتوافقة مع التراكيب الجزيئية المتوقعة.

جرت دراسة سلوك التآين الحامضي للأصباغ عبر تحديد قيم pKa تجريبيًا باستخدام التحليل الطيفي في وسط الإيثانول، مع تطبيق معادلة هندرسون-هاسلباخ اعتمادًا على التغيرات في الامتصاص الطيفي باختلاف الرقم الهيدروجيني. كما تم حساب قيم pKa النظرية باستخدام طرق كيمياء الكم ضمن برنامج Gaussian، باستخدام نظرية PM3 الشبه تجريبية ونظرية HF الأساسية مع الأخذ بنظر الاعتبار تأثيرات الإذابة والاستقرار الإلكتروني للأشكال المتأينة وغير المتأينة. أظهرت المقارنة بين القيم النظرية والتجريبية توافقًا ملحوظًا ضمن هامش خطأ تجريبي أقل من 5%، مما يعكس كفاءة النماذج النظرية المستخدمة وقدرتها على محاكاة السلوك الحقيقي للمركبات في الوسط المدروس.

كما تضمنت الدراسة حساب الدوال الثرموداينميكية، ولا سيما طاقة كبس الحرة (ΔG°)، وتحليل علاقتها بثوابت التآين والبنية الكيميائية للأصباغ. وأظهرت النتائج أن التغيرات في قيم (ΔG°) ترتبط ارتباطًا مباشرًا بطبيعة المجاميع المستبدلة وموقعها على الحلقة الاروماتية، فضلًا عن تأثير الاقتران الإلكتروني والاستقرار الرنيني للأشكال المتأينة، الأمر الذي ينعكس بوضوح على حموضة المركبات وسلوكها الطيفي.

علاوة على ذلك، تم تقييم النشاط الحيوي لسبع صبغات آزوية مختارة عبر دراسة خصائصها الدوائية (ADME/ADMET) باستخدام برنامج (SWISS-ADME)، إذ شمل التحليل التنبؤ بقدرة هذه المركبات على الامتصاص والتوزيع والأيض والإطراح، إضافة إلى تقييم سميتها المحتملة. كما تمت دراسة تفاعلها مع

إنزيمات السيتوكروم P450 الرئيسية (CYP1A2 و CYP2C19 و CYP2C9 و CYP2D6) بالاعتماد على طاقات الارتباط وطبيعة التداخل الجزيئي. وأظهرت النتائج امتلاك المركبات المدروسة تأثيرات تثبيطية متفاوتة على هذه الإنزيمات، في حين لم تُظهر نفاذية تُذكر عبر الحاجز الدموي الدماغي أو تفاعلاً مؤثراً مع بروتين P-glycoprotein ، مما يشير إلى خصائص دوائية واحدة لبعض هذه المركبات مع اختلاف واضح في أنماط التأثير الإنزيمي.

تسهم نتائج هذه الدراسة في تعميق الفهم العلمي للعلاقة بين البنية الكيميائية وثوابت التآين والطاقة الحرة للأصباغ الأزوية، كما تؤكد أهمية التكامل بين الأساليب النظرية والتجريبية في التنبؤ بالخواص الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية للمركبات. وتفتح هذه النتائج آفاقاً مستقبلية لتصميم أصباغ آزوية ذات خواص محسنة وتطبيقات محتملة في المجالات الكيميائية والبيولوجية والصيدلانية.

:

Abstract

This study involved the synthesis of eighteen new azo dyes via diazotization reactions of aromatic amines substituted with carboxylic groups, followed by coupling with resorcinol or β -naphthol. The aim was to investigate the effect of chemical structure and substituents on the physical, chemical, and biological properties of these dyes. The synthesized compounds exhibited clear variations in their visible colors, wavelengths of maximum absorption, and melting points, reflecting the influence of electronic delocalization and the π -conjugation system on their spectral behavior.

The prepared dyes were characterized using spectroscopic techniques, including Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance (^{13}C -NMR). The results confirmed the proposed chemical structures through the identification of characteristic functional groups and chemical shift patterns consistent with the expected molecular structures.

The acidic ionization behavior of the dyes was studied by experimentally determining pKa values using spectroscopic analysis in ethanol medium, applying the Henderson–Hasselbalch equation based on changes in absorbance with pH. Theoretical pKa values were also calculated using quantum chemical methods within the Gaussian program, employing the semi-empirical PM3 method and Hartree–Fock (HF) theory, while considering solvation effects and the electronic stability of ionized and non-ionized species. A good agreement was observed between theoretical and experimental values, with an error margin of less than 5%, indicating the reliability of the applied theoretical models in simulating the actual behavior of the compounds.

Thermodynamic functions were also calculated, particularly the standard Gibbs free energy (ΔG°), and their relationship with ionization constants and chemical structure was analyzed. The results showed that variations in ΔG° values are directly related to the nature and position of substituents on the aromatic ring, as well as to electronic conjugation and resonance stabilization of ionized forms, which clearly influence the acidity and spectral behavior of the compounds.

Furthermore, the biological activity of seven selected azo dyes was evaluated through the investigation of their pharmacokinetic properties (ADME/ADMET) using the SwissADME program. The analysis included predictions of absorption, distribution, metabolism, and excretion, in addition to potential toxicity assessment. Their interactions with major cytochrome P450 enzymes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, and CYP2D6) were also studied based on binding energies

and molecular interaction patterns. The results indicated varying inhibitory effects on these enzymes, while no significant permeability across the blood–brain barrier or interaction with P-glycoprotein was observed. This suggests promising pharmacological properties for some of these compounds, with variations in enzyme interaction profiles.

The findings of this study contribute to a deeper understanding of the relationship between chemical structure, ionization constants, and free energy in azo dyes. They also highlight the importance of integrating theoretical and experimental approaches in predicting the physicochemical and biological properties of compounds. These results open new prospects for designing azo dyes with improved properties and potential applications in chemical, biological, and pharmaceutical fields.

دراسة تجريبية ونظرية لحساب ثوابت التآين لعدد من مركبات الازو المشتقة من الحوامض الكربوكسيلية بطرائق ميكانيك الكم ودراسة التوافر البيولوجي بالإرساء الجزيئي

المؤلف :احمد علي يونس محمد بأشراف :أ.د. عماد عبدالاله صالح / بأشراف : أ.م.د. زاهدة احمد نجم / الناشر : جامعة الموصل

HIGHLIGHTS	GRAPHICAL ABSTRACT
<p>تحضير وتشخيص 5-امينو حامض السلسليك مع 2-نفثول السلسليك مع 2-نفثول دراسة تجريبية ونظرية لحساب ثوابت التآين لعدد من مركبات الازو المشتقة من الحوامض الكربوكسيلية بطرائق ميكانيك الكم ودراسة التوافر البيولوجي بالإرساء الجزيئي</p>	<p>The graphical abstract illustrates the research workflow. It begins with the synthesis of azo derivatives (1-3) from 5-aminobenzoic acid and naphthalen-2-ol using NaNO₂/HCl at 0-5 °C. The characterization section includes FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR spectra, along with elemental analysis. The ADMET studies section shows the calculation of pKa, t_{1/2}, and Energy gap (EG) using Gaussian (PM3 and HF) and GaussView. It also displays molecular docking results for the synthesized compounds with P450 and P-glycoprotein (P-gp) targets, showing binding energy and docking scores. The ADMET parameters calculated include MW, TPSA, and clogP.</p>
<p>الكلمات المفتاحية :</p> <p>5-امينو حامض السلسليك 2-نفثول ثابت التآين، طريقة التسحيح المجاهدي SPSS ، طرائق ميكانيك الكم ، الارساء الجزيئي ،انزيم SWISSADME الساييتوكروم،</p>	<p>الخلاصة</p> <p>تضمنت الدراسة تحضير 18 صبغة آزوية جديدة من أمينات أروماتية مستبدلة بمجاميع نفثول، لدراسة تأثير البنية -β كربوكسيلية، ثلثها تفاعلات اقتران مع الريزورسينول أو على الخصائص المختلفة. أظهرت المركبات تبايناً في الألوان وأطوال الامتصاص تم توصيفها باستخدام π ونقاط الانصهار نتيجة تأثير الامتداد الإلكتروني والاقتران تجريبياً pKa ، مما أكد التراكيب الكيميائية المقترحة. حُددت قيم FT-IR ¹³C-NMR ، مع توافق جيد بين النتائج، (HF و PM3 Gaussian) وطُبقت حسابات نظرية باستخدام وعلاقتها بالبنية. كما أظهرت دراسات (ΔG°) إضافة إلى دراسة طاقة غيبس الحرة والإرساء الجزيئي تأثيرات تنبؤية متفاوتة على إنزيمات ADME/ADMET مع خصائص دوائية واحدة لعدد المركبات P450 السيتوكروم</p> <p>2024 M.Sc. Thesis @Univ. of Mosul, College of Eng., Civ. Eng. Dept. (https://www.mushtaq.23esp110@student.uomosul.edu.iq/).</p>

**University of Mosul
College of Education
for Pure Science**



**Experimental and Theoretical Study for Calculating
Ionization Constants of Azo Compounds Derived from
Carboxylic Acids Using Quantum Mechanical
Methods and Investigating Their Bioavailability via
Molecular Docking**

Ahmed Ali Younis Alhassan

Ph.D. Thesis

Chemistry

Supervised by

Assist. Prof.

Dr. Zaheda Ahmed Najim

Prof.

Dr. Emad A. S. Al-Hyali

2026 A.D.

1447 A.H.