جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

# تأثير بعض الصفات الفيزياوية المحسوبة نظرياً على قيم ثوابت تأين عدد من الأحماض الكاربوكسيلية المحضرة عمليا

مي غانم أمين اسماعيل

أطروحة دكتوراه

الكيمياء الفيزياوية

بإشراف

الأستاذ
الدكتور ناطق غانم أحمد

الأستاذ المساعد
الدكتورة زاهدة أحمد نجم

١٤٤٣هـ ٢٠٢١م

## الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة تحضير عشرة مركبات كيميائية من مركبات آزا مايكل باستخدام إحدى طرائق تحضير المركبات العضوية المهمة. تم تشخيص المركبات المحضرة باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء والاطياف الالكترونية ودرجات الإنصهار واللون.

ان الغاية الرئيسة من هذه الدراسة هو تعيين ثوابت التأين للمركبات بواسطة طريقة التسحيح المجهادي من خلال معايرتها مع محاليل كل من هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) وحامض الهيدروكلوريك (HCl) بتركيز (0.1M) لكل منهما. لقد وجد أن قيم $pK_a$ تعتمد على عاملين رئيسين:

١- الصيغة التركيبية للمركبات قيد الدراسة.

٢. اختلاف نوع المذيب المستخدم الذي نتج عنه تباين في قيمة pKa ضد ثابت العزل الكهربائي للوسط.

كما اشتملت الدراسة على استخدام برنامج (Chem Office 2010) كأحد أنظمة برمجيات الحاسوب في دراسة المركبات المحضرة من الناحية النظرية باعتماد عدد من نظريات ميكانيك الكم منها الحسابات شبه التجريبية المتضمنة ($AM_1$ و $PM_3$)، فضلاً عن الحسابات الأساسية Ab-initio منها (DFT/B3LYP/3-21G) و (HF / 3-21G).

تم تحديد مدى تطابق طرائق ميكانيك الكم المستخدمة في تقييم المركبات قيد الدراسة من الناحية النظرية، مع بعض الأسس الكيميائية المعروفة من خلال تحليل قيم المتغيرات الناتجة. كما تم تحديد أفضل هذه الطرائق في حساب هذه المتغيرات فضلاً عن إيجاد العلاقة بين القيم الفيزيائية المحسوبة نظريا مع بعضها مع تحديد طبيعتها. كما تم دراسة العلاقة بين هذه المتغيرات مع القيم العملية لثابت التأين من خلال تحليل القيم الناتجة باستخدام التحليل الإحصائي، وقد بينت بعض النتائج علاقة مقبولة مع ثابت التأين من خلال قيم معامل الإرتباط (R) التي تم الحصول عليها.

كشفت الدراسة بعد استكمال عملية التحليل الإحصائي المتعدد للقيم الناتجة أن أفضل المتغيرات المؤثرة على ثابت تأين مركبات آزا مايكل والناتجة عن استخدام طريقة HF هي ($\Delta G$)، (HOMO) و (Dipole-Dipole) على التوالي بقيمة معامل إرتباط تساوي (0.867). في حين تم تجاهل بقية المتغيرات لكون نتائج معامل إرتباط تلك المتغيرات كانت منخفضة. واتضح اثناء مقارنة القيم النظرية مع القيم العملية بأن نتائج طريقة (HF) كانت هي الأقرب إلى النتائج العملية.

تم تطبيق برنامج (MOE) لحساب طاقة الإرتباط لمركبات آزا مايكل مع أنزيم سايكلو اوكسجينيز-١ (COX-1) الذي يعد أحد الأنزيمات المؤكسدة. حيث بينت النتائج انها تتراوح بين (-10.5991 Kcal/mol) و (-14.4504 Kcal/mol). في حين تراوحت قيم معدل الجذر التربيعي للانحراف القياسي (RMSD) بين ($0.8\text{-}1.94\ A^0$) ما يشير إلى توافق هذه الدراسة مع دراسة سابقة في دقة النتائج. وتم أيضا تحديد الأحماض الأمينية التي تحيط بالمركب والتي عادة ما ترتبط به بأواصر هيدروجينية أو ترابطات من نوع (arene-arene) هذا فضلا عن الحصول على شكل ثلاثي الأبعاد لكيفية إرتباط المركبات مع الأنزيم بصيغتها التركيبية الأكثر استقراراً.

كما تم تحديد كيفية توزيع الكثافة الألكترونية على المركبات والأحماض الأمينية المحيطة بها والتي تأخذ مواقع حول جزيئة المركب قيد الدراسة بالاعتماد على صفاتها كأحماض أمينية حامضية، قاعدية، نافرة من الماء (قطبية أو غير قطبية).

وفي النهاية تم استخدام برنامج (SwissADME) لدراسة الفعالية الدوائية ضد خمسة أنواع من أنزيمات السايتوكروم (P450)، وقد أظهرت النتائج أن تثبيط أنزيم (CYP3A4) تم بواسطة المركبين (3) و (7) بينما تم تثبيط أنزيمي (CYP2C9) و (CYP2C19) بواسطة المركب (7) وعجزت بقية المركبات في تثبيط أنزيمات السايتوكروم. فضلاً عن ذلك فقد ظهر أن جميع المركبات قيد الدراسة تخضع لقاعدة لِبنسكي مما يجعل دراسة هذا النوع من المركبات مهم في تطوير واستحداث بعض الأدوية بعد دراستها عمليا من الناحية الحيوية.

**Abstract**

The study involved the preparation of ten chemical compounds from Aza Michael ,using one of the important methods for preparing organic compounds.The prepared compounds were identified by confirming their structural formula through the detection of the compound's colour, as well as their melting point-through the use of both infrared and visible ultraviolet spectrum.

The main aim of this study is to determine the ionization constants of the prepared compounds using the potentiometric titration method (with solutions of NaOH and HCl at a concentration of 0.1 M). This study matches with previous studies in that the pKa values depending on two main factors:

1.The structural formula of the compounds under study.

2.The type of the solvent used which resulted in the contrast of the pKa value against the dielectric constant of the medium.

The Chem Office 2010 software was used as a tool for the theoretical evaluation of the compounds prepared in this study ,by adopting a number of quantum mechanics theories ,including semi-empirical calculations ($AM_1$ and $PM_3$), in addition to the basic calculations ,including Ab-initio such as (HF/3-21G) and (DFT/B3LYP/3-21G). Then, the results were analysed in order to find the correlation coefficient values (R), and to determine the best method from the above quantum mechanics theories used in the evaluation of the prepared Aza Michael compounds,that comply with the standard chemical principles.

The statistical analysis also showed significant links with the ionization constant.The study revealed that most variable values affecting the ionization constant of the Aza Michael compounds (resulted from

using the HF method) are ($\Delta$G), (HOMO) and (Dipole-Dipole) respectively with an (R) value of (0.867). This was carried out by performing multiple statistical analysis of the results gained from the quantum mechanics theories. While the rest of the variable values were ignored due to its significantly low value of the correlation coefficient.

The study also showed that the theoretical values, resulted from the HF method ,matched with the practical values.

The (MOE) software was used to determine the binding energy between the Aza Michael compounds and the cyclooxygenase-1 (COX-1), as one of the oxidizing enzymes.The results showed that the binding energy values varied between (-10.5991 and -14.4504 Kcal/mol). Whereas the root mean square deviation (RMSD) values ranged from (0.8 to 1.94 A°) which matches with a previous study in the accuracy of the results.

This study determined the amino acids surrounding the compound, which usually bind to with hydrogen bonds or (arene-arene) bonds, to obtain a three-dimensional diagram. This is to show that binding these compounds to the (COX-1) is in its most stable structural formula. Moreover, how the electronic density is distributed on the compounds and the surrounding amino acids (that take position around the molecule of the compounds under study) was also determined, depending on their properties as acidic, basic, hydrophobic (polar or nonpolar) amino acids.

Finally, the SwissADME software was used to determine the pharmacological activity of the Aza Michael compounds prepared in this study ,against five types of cytochrome $P_{450}$ enzymes. The results showed that enzyme activity of (CYP3A4) was inhibited by the compounds (3 and 7), whereas the activity of each of the enzymes (CYP2C9 and CYP2C19) was inhibited by the compound (7) only. The rest of the Aza

Michael compounds showed no inhibitory activity against cyctochrome enzymes. Moreover, it become evident that all the chemical compounds prepared in this study are following the Lipinski's rule, this enhance the importance of studying these compounds to improve or produce pharmaceutical compounds after validating it practically

University of Mosul
College of Education
for Pure Science

# The Effect of Some Theoretically Calculated Physical Properties on the Values of Ionization Constants of a Number of Practically Prepared Carboxylic Acids

**May Ghanim Ameen Ismail**

**Ph.D. Thesis**

**Physical Chemistry**

**Supervised by**

**Assist. Prof.**
**Dr. Zaheda Ahmed Najim**

**Prof.**
**Dr. Natiq Ghanim. Ahmed**

**2021 A.D.** **1443 A.H.**