

دراسة تجريبية ونظرية للخصائص الطيفية لمعقد التيوبرومين مع الحديد الثنائي

د. خنساء حسين**

د. ملك الجبة*

شذى عمشة***

الملخص

تم في هذا البحث تحضير معقد التيوبرومين مع كلوريد الحديد $\text{II}[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)]\text{Cl}_2$ واستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء لتحديد مواقع ارتباط $\text{Fe}(\text{II})$ بالمرتبطة ومقارنتها مع نتائج الدراسة النظرية باستخدام تابعة الكثافة DFT/B3LYP، كما تمّ تعيين ثابت تشكّل المعقد في الشروط الفيزيولوجية باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية فكان $(K_f=74.056 \text{ M}^{-1})$ لمعقد التيوبرومين مع $\text{Fe}(\text{II})$. وتمّ تحديد نسبة الارتباط بين التيوبرومينو $\text{Fe}(\text{II})$ فكانت 1:1 (مرتبطة: $\text{Fe}(\text{II})$).

الكلمات المفتاحية: تيوبرومين، $\text{Fe}(\text{II})$ ، مطيافية الأشعة تحت الحمراء، نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP، مطيافية الأشعة فوق البنفسجية، ثابت التشكّل.

* أستاذ دكتور - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق

** أستاذ دكتور - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق

*** قائم بالأعمال - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة دمشق

Experimental and theoretical study of the obromine binding with Fe(II)

Dr.M Aljoubbeh*

Dr.Kh Hussein**

Shatha Amsa***

Abstract

In this study, theobromine complex were prepared with ferrous chloride $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)]\text{Cl}_2$. Infrared spectroscopy was used to determine sites of iron-binding in these complex. The experimental results were compared with theoretical study by DFT/B3LYP. formation constants were calculated in physiological conditions using ultraviolet spectroscopy, $K_f=74.056 \text{ M}^{-1}$ for theobromine-Fe(II) complex. Molar ratio for Fe(II) and theobromine was 1:1 (ligand: Fe(II)).

Key word: Theobromine, Fe(II), Infrared spectroscopy, Density Functional Theory DFT/B3LYP, Ultraviolet spectroscopy, Binding constant

* Department of chemistry, Faculty of science, Damascus university

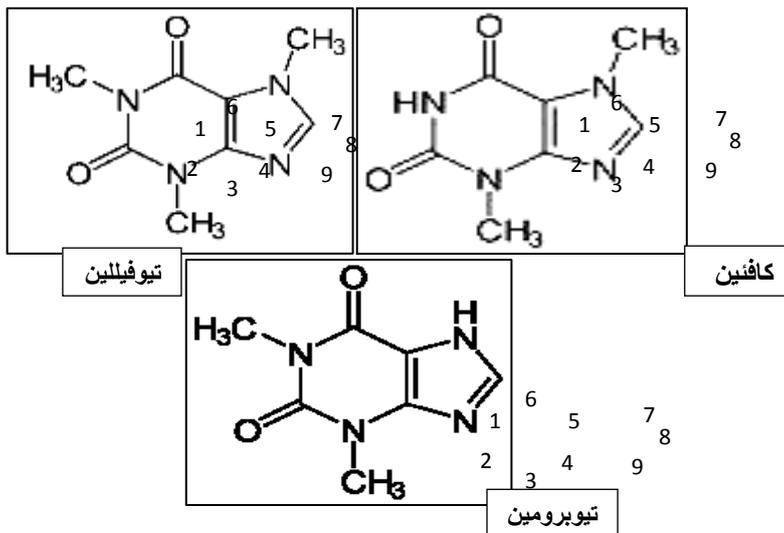
** Department of chemistry, Faculty of science, Damascus university

*** Department of chemistry, Faculty of science, Damascus university

1- مقدمة

يحتوي دم الرجل على $24-25$ mlg من الحديد لكل 100cm^3 من الدم بينما يحتوي دم المرأة على $42-48$ mlg حديد في كل 100cm^3 من الدم، ويسبب نقص الحديد في جسم الانسان فقر الدم (الأنيميا) الذي يرافقه ضعف عام في الجسم ونقص الشهية ووجع في الرأس وتقصف الشعر وشحوب في الوجه وبيضاض لون الأظافر [1]. كما أن زيادة الحديد في دم الانسان يؤدي إلى تشكّل جذور حرة من الأكسجين قادرة على أكسدة الـ DNA في خلايا الدماغ مما يؤدي إلى سكتات دماغية فجائية، كما أنها تؤكسد الكولسترول في الدم أي يصبح أكثر قابلية للالتصاق بجدران الشرايين والأوعية الدموية مما يقلل من سرعة تدفق الدم وصعوبة وصول الأكسجين للقلب، فتتآكل خلايا القلب شيئاً فشيئاً ثم الهلاك الشامل [1].

يوجد الكم الأكبر من التيوبرومين في محاصيل شجرة الكاكاو (حوالي 25g لكل كيلوغرام واحد من البذور) كما يوجد في حبوب القهوة وأوراق الشاي، وينسب ضئيلة في كلمن البلوط الأخضر والكولا والتوت البري وزهرة الكاميليا ونبات الجورانا. ويمكن أن يوجد في جسم الإنسان دون الحاجة لتناوله، عن طريق استقلاب الكافئين في الكبد [2]. اهتم الباحثون بدراسة الخصائص الطيفية للتيوبرومين بهدف تعيين ثوابت التشكّل لمعداته مع الأيونات المعدنية الموجودة في جسم الإنسان ومعرفة التأثير الفيزيولوجي لهذا الارتباط على الوظائف الحيوية المختلفة. فقد حُضِر (Mikulski, 1983) [3] معقدات النحاس مع كل من الكافئين والتيوبرومين والتيوفيلين واستنتج أن الموقعان (N_9, N_7) هما الأكثر ملائمة لارتباط النحاس مع الكافئين والتيوفيلين، أما الموقعان (N_9, N_1) فكانا الأكثر ملائمة لارتباط النحاس مع التيوبرومين. يبيّن الشكل (1) المواقع المحتملة لارتباط التيوبرومين والكافئين والتيوفيلين بالأيونات المعدنية.



الشكل (1) المواقع المحتملة لارتباط التيوبرومين والكافئين والتيوفيللين بالنحاس (II Cu)

إضافة لذلك قام (Birdsall,1989) [4] بمقارنة معقدات التيوبرومين مع النحاس كمرتبطة على شكل هاليد ومرتبطة على شكل مركب أميني، فُوجِد اختفاء بروتون N_1 في طيف IR للمعدن الأميني، بدليل حصول الارتباط في ذلك الموقع وثبات هذا البروتون في طيف IR للمعدن الهاليد يدل على حصول الارتباط في الموقع N_9 . كما درس (Walmsley,2009) [5] معدن التيوبرومين مع أيونات البالاديوم الثنائية والكوبالت الثلاثية، وأظهرت التحاليل العنصرية ومطيافية IR و NMR تشكّل المعقدين بنسبة (1:2) (أيون معدني: مرتبطة)، وأنّ الارتباط يكون بالمواقع N_9 و N_1 للتيوبرومين. كما درس (Nafisi,2002) [6] معقدات الكالسيوم والمغنزيوم مع كل من الكافئين والتيوفيللين في الأوساط المائية والشروط الفيزيولوجية $pH=7$ ، وقد استخدمت مطيافية IR لتحديد مواقع الارتباط، فبينما أظهر الكالسيوم والمغنزيوم ارتباطاً ضعيفاً مع الكافئين عن طريق ذرة O_6 للكافئين ($K_{Ca}=29.8$, $K_{Mg}=22.4$)

كان ارتباطهما بالتيوفيلين أكثر قوة ($K_{Ca}=59.8$, $K_{Mg}=33.8$) وقد لوحظ ارتباط الكالسيوم بالتيوفيلين عن طريق زمرة C=O وذرة N₇ أما المغنيزيوم فيرتبط عن طريق ذرة N₇ للتيوفيلين. وقد حضرت (الملا، 2011) [7] معقدي الكافئين والتيوبرومين مع أيون الكالسيوم وأظهرت مطيافية UV و IR أن كلا المعقدين يتشكلان بنسبة (1:1) (مرتبطة: أيون معدني) وأن الارتباط يتم عبر ذرة الأزوت N₉ لكل من الكافئين والتيوبرومين، كما أظهرت قيم ثابت التشكل (Ca-) K_f (cafeine)=31.356 , K_f (Ca-theobromine)=43.487 أن معقد التيوبرومين أقوى من معقد الكافئين.

أضحت الدراسة الكوانتية محط أنظار الكثير من الباحثين ومركز اهتمامهم. والخطوة الأولى للشروع في أي بحث علمي لما يوفره هذا النوع من الدراسات من الجهد والزمن والتكلفة الاقتصادية ويفسح مجالاً واسعاً، ليس من أجل تفسير المعطيات التجريبية فحسب وإنما في التنبؤ بهذه المعطيات أيضاً. فأصبح من النادر أن نجد بحثاً علمياً متكاملًا لا يتطرق لهذه الدراسة، كالدراسة التي أجراها [8] (Salihović, 2014) فقد قام بإجراء حسابات كمومية باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP على كل من الكافئين والتيوبرومين والتيوفيلين كحساب الطاقة الكلية والصلابة الكيميائية وعزم ثنائي الأقطاب والإمكانات الكيميائية الإلكترونية فوجد أن جميع هذه المركبات قطبية وأكثرها التيوبرومين، ودلت نتائج قدرة الاستبدال الإلكتروني على أن التيوفيلين أصعب وأقل تفاعلاً من التيوبرومين وهو أصعب وأقل تفاعلاً من الكافئين، وجميع هذه النتائج متوافقة بشكل جيد مع بعض الخصائص الدوائية لهذه المركبات.

1-الهدف من البحث

هدف البحث الى:

1. تعيين نسبة ارتباط التيوبرومين مع Fe(II) في المعقد $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)]\text{Cl}_2$.
2. حساب ثابت تشكّل المعقد $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)]\text{Cl}_2$ باستخدام الطرائق الطيفية وفي الشروط الفيزيولوجية.
3. تحديد مواقع ارتباط Fe(II) مع التيوبرومين تجريبياً ونظرياً.
4. وصف بنية معقد التيوبرومين مع Fe(II) نظرياً.

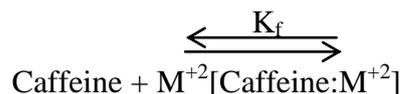
2-الأجهزة والبرامج والمواد المستخدمة

- جهاز قياس الامتصاصية الضوئية ما فوق البنفسجية Spectrometer UV/Visible T80+ .
- جهاز قياس درجة الحموضة Hach,Platinum Series pH,mode 519/0 .
- جهاز مطيافية تحت الأحمر JASCO,FT/IR-300E,Fourier Transform . Infrared Spectrometer
- تيوبرومين $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4$ (Fluka) .
- كلوريد الحديد $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Merck) .
- موقّي $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (Merck) Tris buffer .
- برنامج NWChem الذي يعمل على نظام الشبكات Linux .
- Molden .

3- طرائق الحساب

أولاً: حساب ثابت التشكّل

حُسب ثابت التشكّل للمعدن المدروس من المعادلة التي استخدمها كل من Purcell (9)[2000, *et al.*] و [10] (Klotz and Hunston, 1971) حيث يعبر عن التفاعل بين الكافئين وأيون المعدن بالمعادلة :



يعطى ثابت التشكّل لهذا التفاعل بالمعادلة:

$$K_f = \frac{[\text{Caffeine:Metal ion}]^{+n}}{[\text{Caffeine}][\text{Metal ion}]^{+n}}$$

لتعيين ثابت التشكّل بين التيوبرومين و Fe(II) نستخدم طريقة Klotz التي تعتمد على المعادلة (1):

$$\frac{1}{A-A_0} = \frac{1}{na\epsilon K_f L} + \frac{1}{na\epsilon} (1)$$

حيث: (ϵ) معامل الامتصاص الجزيئي للتيوبرومين، (a) تركيز التيوبرومين البدائي، (n) عدد مواقع ارتباط Fe (II) بالتيوبرومين، (L) تركيز Fe(II)، (K_f) ثابت التشكّل، (A) امتصاصية المعدن الناتج، (A_0) امتصاصية التيوبرومين.

ويرسم $\frac{1}{A-A_0}$ بتابعة $\frac{1}{L}$ نحصل على مستقيم يقطع محور العينات في النقطة $\frac{1}{na\epsilon}$ وميله يساوي $\frac{1}{na\epsilon K_f}$

ثانياً: الحسابات الكمومية

أُجريت جميع الحسابات الواردة في هذا البحث اعتماداً على طريقة نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP [11]، من المجموعة القاعدية (3-21G)، المبرمجة في برنامج NWChem [12] في الخمسينيات من القرن الماضي، بدأت الحواسيب الإلكترونية تزداد سرعة واستطاعة وهذا ما سمح لنظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP [13] من دخول حيز التطبيق الفعلي وخاصة في حساب الطاقة، والبنية الفراغية، وخصائص الذرات والجزيئات، والأجسام الصلبة. تقوم نظرية تابعة الكثافة على أنه يمكن كتابة طاقة جملة متعددة الإلكترونات بدلالة تابع الكثافة الإلكترونية وهذا يجعل استخدام تابعة الكثافة الإلكترونية ممكناً عوضاً عن التابع الموجي، من أجل حساب الطاقة والقيم الوسطية للمؤثرات الفيزيائية. حالياً، تُعد طريقة DFT/B3LYP الطريقة الكمومية الأكثر استخداماً في مجال الكيمياء النظرية لأنها تسمح بحساب الترابط الإلكتروني لجملة متعددة الإلكترونات. بالإضافة لذلك، تتمتع طريقة DFT/B3LYP بشكل جيد من أجل المسافات القصيرة التأثيرات المتبادلة ما بين الإلكترونات. تم وضع الأسس الأولى لنظرية DFT في عام 1964 من قبل Kohn و Hohenberg اللذان برهنوا على إمكانية حساب خصائص جملة بواسطة تابع الكثافة الإلكترونية. فيما بعد، سمحت أبحاث العالمين Kohn و Sham بتطوير نظرية DFT وجعلها قابلة للتطبيق. في نظرية Kohn-Sham، تم عرض صياغة رياضية تعتمد على مجموعة معادلات تُدخل تابعي يعرف بتابعي التبادل - الترابط الذي يُمزج الترابط الإلكتروني. توابع التبادل - الترابط BLYP المستخدمة في هذا العمل والتي تُعد الأكثر شيوعاً تكتب على الشكل [13]:

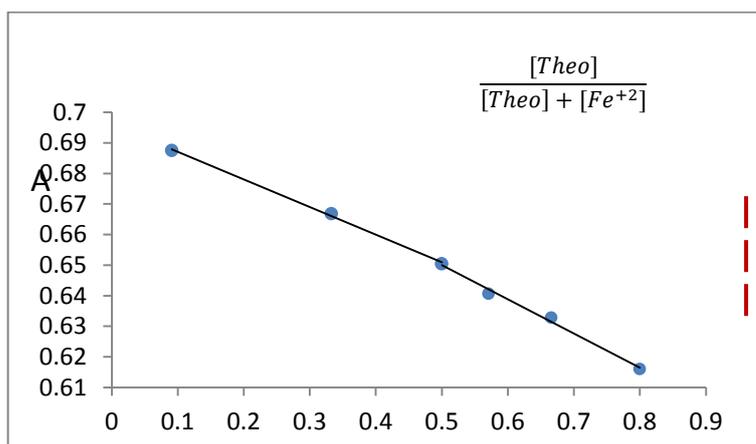
$$E_{xc}^{B3LYP}[\rho] = (1 - \alpha). E_x^{LSDA} + \alpha. E_x^{exact} + b. \Delta E_x^{B88} + (1 - c). E_c^{LSDA} + c. E_c^{LYP}$$

يعبر E_c^{LYP} عن جزء الترابط المعرف من قبل الباحثين Lee, Yang, Paar، بينما يعبر ΔE_x^{B88} عن جزء التبادل المعرف من قبل Becke. يتم تحديد البارامترات a, b, c بحيث نحصل على أفضل اقتراب ممكن من المعطيات التجريبية. تعتمد القيم $a = 0.2$, $b = 0.7$, $c = 0.8$.

4-النتائج

A. تعيين نسبة ارتباط التيوبرومينم Fe(II) في المعقد $[Fe(C_7H_8O_2N_4)]Cl_2$

تم تحديد نسبة الارتباط بين التيوبرومين و Fe (II) وفق الطريقة التي اتبعها (Ghosh,2006)[14] حيث مثلت العلاقة بين الامتصاصية A للمعقد والكسر المولي للتيوبرومين (0.1-0.8) بيانياً كما في الشكل (2)



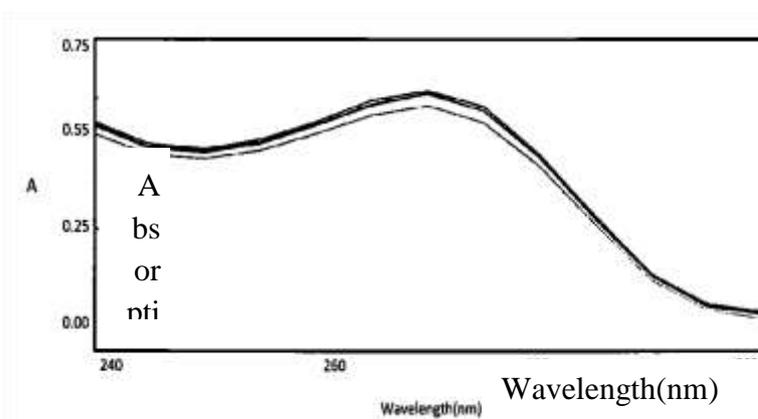
الشكل (2) العلاقة البيانية لامتصاصية المعقد A بتابعة الكسر المولي للتيوبرومين $\frac{[Theo]}{[Theo]+[Fe^{2+}]}$

B. حساب ثابت تشكّل المعقد (ثيوبرومين-Fe(II)-Cl₂)[Fe(C₇H₈O₂N₄)]

1. حُضرت المحاليل التالية: محلول ثيوبرومين $50 \times 10^{-6} \text{M}$ ، محلول كلوريد الحديد II المائي $2.5 \times 10^{-2} \text{M}$ ، محلول موقفي $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (Tris buffer) 0.05M ، $\text{pH} = 7.4 \pm 0.2$
 2. قيست امتصاصية محلول الثيوبرومين عند طول الموجة 273nm وعند الدرجة 25°C فكانت 0.554
 3. مُزجت حجوم مناسبة من محلول الثيوبرومين ومحلول كلوريد الحديد II للحصول على التراكيز التالية للحديد II (3.75×10^{-5} , 5×10^{-5} , 1×10^{-4} , 5×10^{-4})، 1.25×10^{-5} , 2.5×10^{-5}
 4. قيست امتصاصية المزيج عند طول الموجة 273nm بثبات درجة الحرارة عند 25°C
 5. حُسب ثابت التشكّل من (المعادلة (1) صفحة (5)) بعد رسم $\frac{1}{A-A_0}$ بتابعية $\frac{1}{L}$
- يبين الجدول (1) قيم L و A بالإضافة إلى قيم $\left(\frac{1}{L}\right) \cdot 10^{-3}$ و $\frac{1}{A-A_0}$ والكسر المولي للثيوبرومين $\frac{[\text{Theo}]}{[\text{Theo}]+[\text{Fe}^{+2}]}$ ويبين الشكل (3) طيف الأشعة فوق البنفسجية للثيوبرومين ومعقده مع Fe(II) عند طول الموجة 273nm ، كما يبين الشكل (4) العلاقة البيانية لقيم $\frac{1}{A-A_0}$ بتابعية $\frac{1}{L}$ وهي علاقة خطية.

الجدول (1) قيم L و A بالإضافة إلى قيم $\frac{1}{L} \cdot 10^{-3}$ و $\frac{1}{A-A_0}$ والكسر المولي للتيوبرومين $\frac{[Theo]}{[Theo]+[Fe^{+2}]}$

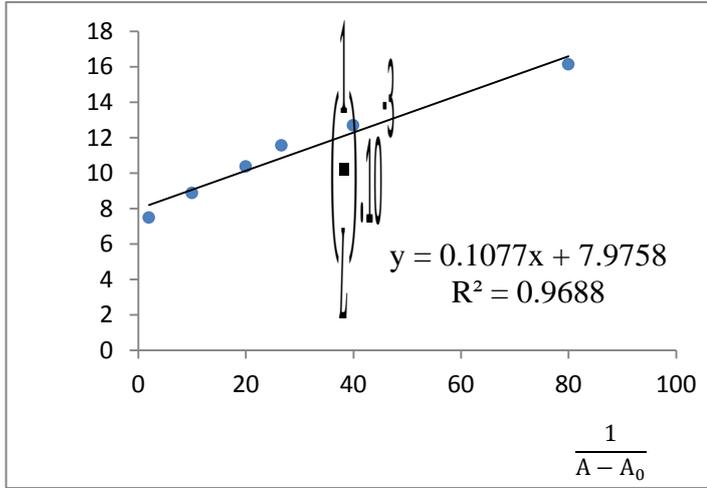
$\frac{[Theo]}{[Theo]+[Fe^{+2}]}$	$\frac{1}{A-A_0}$	$\left(\frac{1}{L}\right) \cdot 10^{-3}$	A	L(mol/litter)
0.8	16.137	80	0.616	1.25×10^{-5}
0.666	12.691	40	0.633	2.5×10^{-5}
0.571	11.550	26.666	0.641	3.75×10^{-5}
0.5	10.373	20	0.650	5×10^{-5}
0.333	8.863	10	0.667	1×10^{-4}
0.0909	7.487	2	0.688	5×10^{-4}



شكل (3) طيف الأشعة فوق البنفسجية للتيوبرومين ومعقده مع $Fe(II)$ عند طول الموجة 273nm

$[Theobromine]=50 \times 10^{-6}M$, $[Fe(II)]=(1.25 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-4})M$,
 $T=25.0 \pm 0.1^\circ C$, $l=1cm$

المحل: الماء

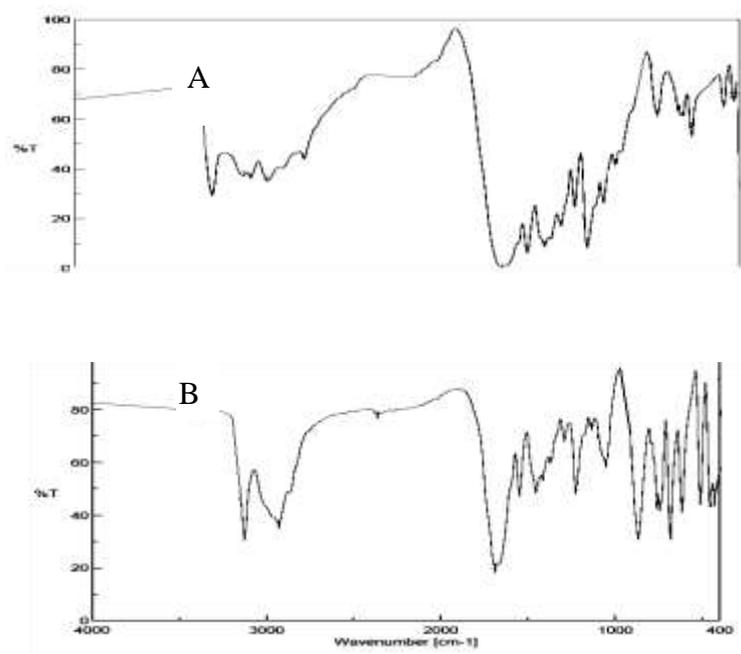
الشكل (4) العلاقة البيانية لقيم $\frac{1}{A-A_0}$ بتابعة L

حُسبت قيمة ثابت التشكل للمعقد $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4)]\text{Cl}_2$ من ميل هذا المستقيم
 $K_f = 74.056 \pm 4.726 \text{ M}^{-1}$

C. تحديد مواقع ارتباط $\text{Fe}(\text{II})$ مع التيوبرومين عملياً

حُضر معقد (تيوبرمين- $\text{Fe}(\text{II})$) وفق الطريقة التي استُخدمت [15] (Ivanova,2007) في تحضير معقد الكافئين مع $\text{Au}(\text{III})[\text{Au}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2)]\text{Cl}_3$ ، عن طريق مزج كميات مناسبة من $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ والتيوبرومين بحيث تتحقق النسبة المولية (تيوبرمين: $\text{Fe}(\text{II})$) (1:1)، وحُلّت في 10ml من الميثانول، بخر الميثانول فظهر المعقد على شكل بلورات صفراء. سُحب طيف الأشعة تحت الحمراء للتيوبرومين ومعقده مع $\text{Fe}(\text{II})$

كما في الشكل(5)، وظهرت اختلافات بين عصابات الامتصاص للتيوبرومين ومعقده كما في الجدول (2).



A- طيف الأشعة تحت الحمراء للتيوبرومين B- طيف الأشعة تحت الحمراء لمعقد التيوبرومين مع Fe(II)

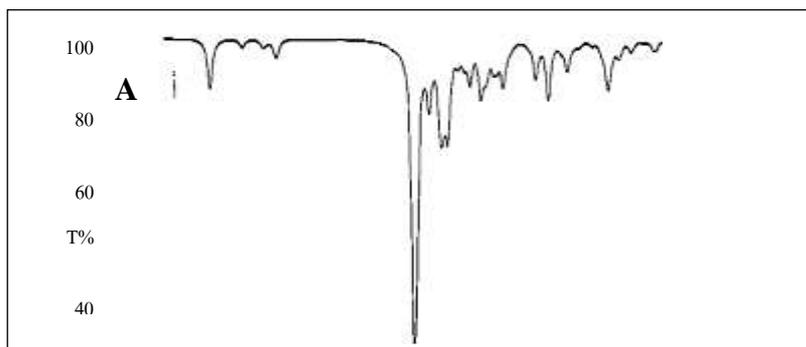
الشكل(5) طيف الأشعة تحت الحمراء للتيوبرومين ومعقده مع Fe(II) عمليا

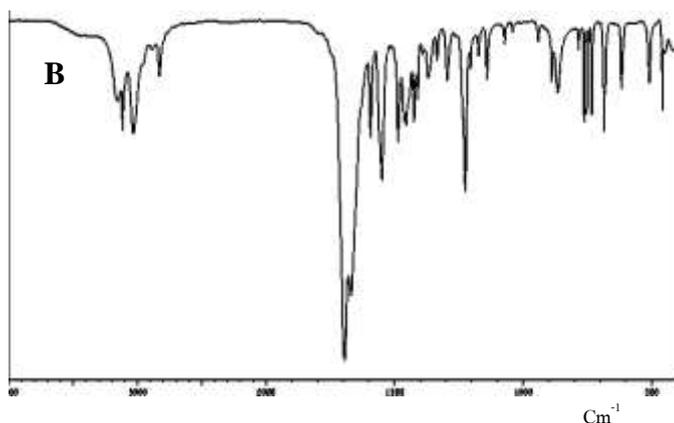
الجدول (2) عصابات الامتصاص للتيوبرومين ومعقده مع Fe(II) عملياً

المرجع	الرابطة	العدد الموجي	
		التيوبرومين	معقد تيوبرومين- Fe(II)
[16]	N-H	3375.30	3239.42
[16]	C-H (aromatic)	3112.92	2929.34
[16]	C=O	1690.30	1690.30
[16]	C=N	1600.72	1637.41
[16]	C=C (aromatic)	1548.56	1549.52
[16]	C-H(CH ₃)	1453.10	1454.06
[16]	C-H(CH ₃)	1363.43	1416.46
[16]	C-N	1290.14	1290.14
[16]	C-N	1224.58	1225.54
[17]	N-Fe	-	610.36

D. تحديد مواقع ارتباط Fe(II) مع التيوبرومين نظرياً

أ. حُسب طيف IR للتيوبرومين ومعقده مع Fe(II) باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP كما في الشكل (6) وسجلت عصابات الامتصاص لهذا المعقد في الجدول (3).





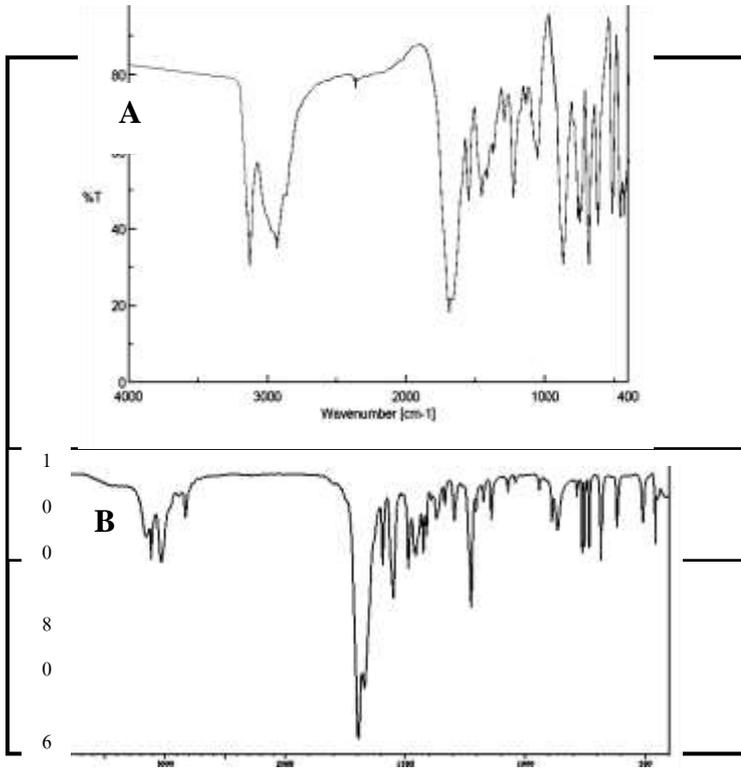
A- طيف الأشعة تحت الحمراء للتثوبرومين B- طيف الأشعة تحت الحمراء لمعقد التثوبرومين مع Fe(II)

الشكل (6) طيف IR للتثوبرومين ومعقده مع Fe(II) باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP

الجدول (3) عصابات الامتصاص للتثوبرومين ومعقده مع Fe(II) باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP

الرابطة	العدد الموجي	
	التثوبرومين	معقد ثوبرومين-Fe(II)
N-H	3304.55	3166.20
C-H (aromatic)	3020.33	3115.34
C=O	1670.30	1690.30
C=N	1610.78	1654.41
C=C (aromatic)	1557.43	1549.52
C-H(CH ₃)	1397.70	1464.06
C-H(CH ₃)	1335.35	1411.46
C-N	1255.65	1296.14
C-N	1203.32	1226.54
N-Fe	-	618.74

.II. مقارنة طيف IR عملياً ونظرياً لمعدن تيوبرومين-Fe(II):



-A طيف الأشعة تحت الحمراء لمعدن التيوبرومين مع Fe(II) عملياً

-B طيف cm^{-1} الأشعة تحت الحمراء لمعدن التيوبرومين مع Fe(II) نظرياً

الشكل (7) مقارنة طيف IR عملياً ونظرياً لمعدن التيوبرومين مع Fe(II)

.III. مقارنة عصابات الامتصاص عملياً ونظرياً لمعدن تيوبرومين-Fe(II):

الجدول (4) مقارنة عصابات الامتصاص عملياً ونظرياً للتيوبرومين ومعهده مع Fe(II)

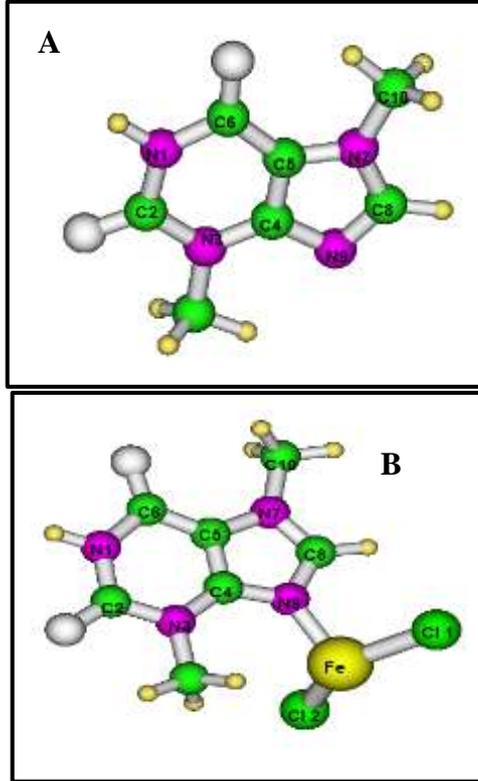
الرابطة	العدد الموجي عملياً		العدد الموجي نظرياً	
	التيوبرومين	معقد تيوبرومين- Fe(II)	التيوبرومين	معقد تيوبرومين- Fe(II)
N-H	3375.30	3239.42	3304.55	3166.20
C-H (aromatic)	3112.92	2929.34	3020.33	3115.34
C=O	1690.30	1690.30	1690.30	1670.30
C=N	1600.72	1637.41	1610.78	1654.41
C=C (aromatic)	1548.56	1549.52	1557.43	1549.52
C-H(CH ₃)	1453.10	1454.06	1397.70	1464.06
C-H(CH ₃)	1363.43	1416.46	1335.35	1411.46
C-N	1290.14	1290.14	1255.65	1296.14
C-N	1224.58	1225.54	1203.32	1226.54
N-Fe	-	610.36	-	618.74

IV. درست احتمالات ارتباط Fe(II) مع النيوبرومين في المواقع O₆, O₂, N₉ (الشكل 1) باستخدام نظرية تابعة الكثافة ارتباط في DFT/B3LYP وسجلت قيم طاقة المعقد والطاقة النسبية لكل الجدول (5).

الجدول (5) طاقة المعقد والطاقة النسبية عند O₆, O₂, N₉ للنيوبرومين باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP

موقع الارتباط	طاقة المعقد E (a.u)	الطاقة النسبية ΔE (kJ/mol)
N ₉	-2353.75547866	0.00
O ₂	-2353.71609511	103.40
O ₆	-2353.75155954	10.29

7. أعطت الدراسة النظرية باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP أبعاد الروابط الموافقة للبنية الهندسية الفضلى للتيوبرومين ومعقده مع Fe(II) كما في الشكل (8) والجدول (6).



A- البنية الهندسية للتيوبرومين-B-البنية الهندسية لمعقد التيوبرومين مع Fe(II)

الشكل (8) البنية الهندسية الفضلى للتيوبرومين ومعقده مع Fe(II) باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP

الجدول (6) أطوال الروابط وفق البنية الهندسية الفضلى للتيوبرومين ومعهده مع Fe(II)

باستخدام نظرية DFT/B3LYP

الرابطة	طول الرابطة في مركب التيوبرومين (A°)	طول الرابطة في معقد التيوبرومين (A°)
N ₉ -C ₈	1.346	1.360
N ₉ -C ₄	1.376	1.386
N ₇ -C ₈	1.372	1.353
N ₇ -C ₅	1.406	1.391
N ₇ -C ₁₀	1.479	1.485
C ₄ -C ₅	1.384	1.378
N ₉ -Fe	-	1.859
Fe-Cl ₁	-	2.191
Fe-Cl ₂	-	2.218

5- المناقشة

لوحظ من الشكل (3) أن λ_{max} للمعقد تبقى عند طول الموجة 273nm وهو طول موجة الامتصاص الأعظمي للتيوبرومين، كما لوحظ من الشكل (2) أن نقطة الانكسار تقع عند النقطة 0.5 للتيوبرومين، وهذا يدل أن المعقد يتشكل بنسبة (1:1) (مرتبطة: Fe(II)).

حُسب ثابت تشكّل المعقد $[Fe(C_7H_8O_2N_4)]Cl_2$ وعند مقارنة قيمته مع ثوابت التشكّل للمعقدات التي يشكّلها Fe(II) مع الكافئين و EDTA (Kolayli,2004) [18] كما توضحها القيم الآتية:

$K_f(\text{Caffeine-Fe(II)})$	$K_f(\text{Theobromine-Fe(II)})$	$K_f(\text{EDTA-Fe(II)})$
57	74.056	2.14×10^{14}

وُجد أن قيمة ثابت التشكل لمعقد EDTA مع Fe(II) أكبر بـ 10^{14} مرة مقارنة مع معقدات الكافئين والثيوبرومين كما وُجد أن ثابت تشكّل معقد الكافئين أصغر من ثابت تشكّل معقد الثيوبرومين، ويُفسر ذلك بغياب زمرة ميتيل من الثيوبرومين في الموقع N_1 ، وهذا الغياب يقلل الإعاقة الفراغية الناتجة عن وجود زمر الميتيل في المركبين.

عند مقارنة ثابت تشكّل معقد الثيوبرومين مع Fe(II) مع ثابت تشكّل معقده مع Ca(II) (الملا، 2011) [7] وثابت تشكّل معقده مع Zn(II) (أسعد، 2011) [19] كما توصلنا إلى القيم الآتية:

$K_f(\text{Theobromine-Ca(II)})$	$K_f(\text{Theobromine-Fe(II)})$	$K_f(\text{Theobromine-Zn(II)})$
43	74.056	483

نلاحظ أن ارتباط Ca(II) بالثيوبرومين أضعف من ارتباط Fe(II) به وهما معاً أضعف من ارتباط Zn(II) وتعزى قوة ارتباط Zn(II) بالثيوبرومين إلى صغر نصف قطرها مقارنة مع نصف قطر Ca(II) و Fe(II) كما تبين القيم الآتية:

الأيون	Ca(II)	Fe(II)	Zn(II)
نصف القطر (A)	1.14	0.77	0.74

لوحظ من خلال دراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء للثيوبرومين ومعقده مع أيون الحديد-II- الشكل (5) والجدول (2)- تناقص شدة بعض عصابات الامتصاص وانزياح بعضها الآخر. فمثلاً تبين وجود عصابة امتصاص عند العدد الموجي 3375.30 cm^{-1} وهي تعود للرابطة N-H للثيوبرومين وانزياحها إلى 3239.42 cm^{-1} في طيف المعقد، ووجود عصابة امتصاص عند العدد الموجي 1690.30 cm^{-1} وهي تعود للرابطة C=O للثيوبرومين وازدياد شدتها في طيف المعقد، ووجود عصابة امتصاص عند العدد الموجي 1600.72 cm^{-1} وهي تعود لاهتزاز الرابطة C=N للثيوبرومين وانزياحها إلى 1637.41 cm^{-1} في طيف المعقد، كما ظهرت عصابة امتصاص عند العدد الموجي 1290.14 cm^{-1} عائدة للرابطة C-N للثيوبرومين وتناقص شدتها في طيف المعقد، كما لوحظ عصابات امتصاص واضحة في المجال $(1548.56 - 1224.58) \text{ cm}^{-1}$ تعود للروابط C=C, C-H, C- N للثيوبرومين وتناقص شدتها في طيف المعقد، كما ظهرت عصابة امتصاص في طيف المعقد عند العدد الموجي 610.36 cm^{-1} تدل على تشكّل رابطة لاعضوية وهي N-Fe لم تظهر في طيف الثيوبرومين.

تدل المعطيات التجريبية السابقة على أنّ ارتباط Fe(II) مع الثيوبرومين يتم عبر ذرة النترجين N_9 في جزيء الثيوبرومين. وهذا يتوافق مع ما استنتجه [3](Mikulski,1983) بأن الموقع الأكثر ملائمة لارتباط الأيون المعدني مع الثيوبرومين هو N_9 ، ويتوافق أيضاً مع ما وجدته [4](Birdsall,1989) بأن ارتباط هاليدات الزنك والنحاس مع الثيوبرومين يتم عبر N_9 .

وجد تطابق بين طيفي IR لمعقد الثيوبرومين مع Fe(II) عملياً ونظرياً- الشكل (7)-، كما يبيّن الجدول (4) تقارب قيم عصابات الامتصاص للطيفين العملي

والنظري، مما يدل على تأكيد الدراسة النظرية للنتائج التجريبية بأن ارتباط Fe(II) مع التيوبرومين يتم عبر ذرة النتروجين N₉ في جزيء التيوبرومين.

عند المقارنة لقيم طاقة المعقد وفق احتمالات ارتباط Fe(II) مع التيوبرومين في المواقع O₆, O₂, N₉ للتيوبرومين باستخدام نظرية تابعة الكثافة DFT/B3LYP- كما في الجدول (5)- وُجد أن المعقد الناتج من ارتباط Fe(II) مع التيوبرومين في الموقع N₉ هو الأقل طاقة والأكثر استقراراً وهذا يتوافق مع النتائج الطيفية السابقة الذكر.

لوحظ من الجدول (6) ازدياد طول الروابط N₉-C₈ و N₉-C₄ و N₇-C₁₀ وتناقص طول الروابط N₇-C₈ و N₇-C₅ و C₄-C₅ مما يدل على حدوث ارتباط وتشكل المعقد المقصود.

6-الاستنتاجات

- ارتباط Fe(II) بالتيوبرومين ضعيف لا يؤثر على توازن تركيز الحديد في جسم الإنسان بشكل كبير.
- تم ارتباط Fe(II) بالتيوبرومين عن طريق ذرة النتروجين N₉ لغياب الإعاقة الفراغية الناتجة عن زمر الميثيل في هذا الموقع.
- كانت نسبة ارتباط Fe(II) مع التيوبرومين 1:1 (مرتبطة: Fe(II)).
- يمكن اعتبار طريقة DFT/B3LYP أداة نظرية فعالة ودقيقة لدراسة بنية المعقدات وطيوها، بحيث تدعم الأبحاث التجريبية بزمن حساب مقبول نوعاً ما وتكلفة مادية متواضعة.

المراجع References:

- [1] جلال سمير جابر. 2008. نقص الحديد وأثره على صحة الإنسان، موسوعة الإعجاز العلمي في القرآن والسنة مصر .
- [2] Hanhg, W.T., 2005. Weight Loss Supplements, Theobromine.
- [3] Mikulski, M., Trana, T., Mattuccia, L. and Karayannis, M., 1983. Copper(II) perchlorate complexes with N-methyl substituted xanthines, *Inorganica Chimica Acta*, 78, 269-274.
- [4] Birdsall, W.J. and Taylor, L., 1989. Preparation of copper(II) and zinc(II) halide and primary amine complexes of theobromine *Polyhedron*, 8(21), 2593-2597.
- [5] Walmsley, A., 2009. Synthesis and characterization of metal complexes of theobromine, *CHED* 621.
- [6] Nafisi, S., Shamloo, D., Mohajerani, N. and Omid, A., 2002. A comparative study of caffeine and theophylline binding to Mg(II) and Ca(II) ions: studied by FTIR and UV spectroscopic methods. *Journal of Molecular Structure*, 608(1), 1-7.
- [7] الملا صفاء. 2011. تعيين الكافئين والتيوبرومين في ستة أنواع من الشاي الأسود والأخضر ودراسة ترموديناميكية لارتباط الكافئين والتيوبرومين مع أيون الكالسيوم. (رسالة ماجستير)، قسم الكيمياء، جامعة دمشق.
- [8] Salihović, M., Huseinović, Š., Špirtović -Halilović, S., Osmanović, A., Dedić, A., Ašimović. and Završnik, D., 2014. DFT study and biological activity of some methylxanthines, 42, 31-36.
- [9] Purcell, M., Neault, J. F. and Tajmir-Riahi, H. A., 2000. Interaction of Taxol with Human Serum Albumin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1478, 61-68.
- [10] Klotz, I. M. and Hunston, D. L., 1971. Properties of graphical representations of multiple classes of binding sites. *Biochemistry*, 10, 3065-3069.

- [11] (a) Becke, A. D., 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A*, 38, 3098.
- (b) Lee, C., Wang, Y. and Parr, R., 1988, Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density *Phys. Rev. B*, 37, 785.
- [12] Bylaska, E.J., de Jong, W.A., Kowalski, K., Straatsma, T. P., Valiev, M., Wang, D., Apra, E., Windus, T. L., Hirata, S., Hackler, M. T., Zhao, Y., Fan, P.-D., Harrison, R. J., Dupuis, M., Smith, D. M. A., Nieplocha, J., Tipparaju, V., Krishnan, M., Auer, A. A., Nooijen, M., Brown, E., Cisneros, G., Fann, G. I., Fruhchl, H., Garza, J., Hirao, K., Kendall, R., Nichols, J. A., Tsemekhman, K., Wolinski, K., Anchell, J., Bernholdt, D., Borowski, P., Clark, T., Clerc, D., Dachsel, H., Deegan, M., Dyall, K., Elwood, D., Glendening, E., Gutowski, M., Hess, A., Jaffe, J., Johnson, B., Ju, J., Kobayashi, R., Kutteh, R., Lin, Z., Littlefield, R., Long, X., Meng, B., Nakajima, T., Niu, S., Pollack, L., Rosing, M., Sandrone, G., Stave, M., Taylor, H., Thomas, G., Van Lenthe, J., Wong, A. and Z. Zhang., 2006, NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 5.0, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA
- [13] Andrienko, Grigoriy A., ChemCraft.,
<http://www.chemcraftprog.com>
- [14] Ghosh, K. S., Maiti, T. K., Mandal, A. and Dasgupta, S., 2006. Copper complexes of (-)epicatechingallate and (-) epigallocatechingallate act as inhibitors of Ribonuclease A, 4703-4708.
- [15] IVANOVA, B., 2007. Gold(III) Complex of Caffeine: Synthesis, Isolation and Spectroscopic Characterization, *Turk J Chem*, 31, 97-103.

- [16] Silverstein, R.M., Bassler, G.C. and Morrill, T.C., 1981. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. New York: John Wiley and Sons.
- [17] Nakamoto, K., 1978. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Wiley and Sons, New York; P.179.
- [18] Kolayli, S., Ocak, M., Küçük, M. and Abbasolu, R., 2004. Does caffeine bind to metal ions?, food chemistry, 84(3), 383-388.
- [19] أسعد نسرین. 2011. تعيين الكافئين والتيوبرومين في ستة أنواع من الشاي الأسود والأخضر ودراسة ترموديناميكية لارتباط الكافئين والتيوبرومين مع أيون الزنك. (رسالة ماجستير)، قسم الكيمياء، جامعة دمشق.