



دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال نهم، شماره‌ی ۳۶
پاییز ۱۳۹۷، صفحات ۵۳-۴۷

مطالعه ساختار و تاثیرپذیری ترکیب آسپارژین در حلال با استفاده از روش‌های مکانیک کوانتوم

زهرا جوانشیر

گروه شیمی دارویی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
Email: z_javanshir@iau-ahar.ac.ir

هانیه قربانی

گروه شیمی دارویی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
Email: bestpresentofgod@gmail.com

چکیده

عصاره ریزوم شیرین بیان دارای مقادیری گلوکز، ساکارز، آسپارژین، مواد آلبومیدی، رزین و اسانس است. آسپارژین موجود در شیرین بیان نوعی اسید آمینه غیرضروری است که برای حفظ تعادل در دستگاه اعصاب مرکزی ضروری می‌باشد. هدف از این مقاله بررسی پارامترهای ساختاری، گاف انرژی، HOMO-LUMO، الکترون دوستی، پتانسیل شیمیایی، طول پیوند، سختی، نرمی، قطبش پذیری و ممان دوقطبی ترکیب آسپارژین در فاز گازی و نیز در حلال‌های استونیتریل، DMSO و آب می‌باشد. محاسبات با استفاده از نظریه تابعی دانسیته با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) انجام شده‌اند. مطابق محاسبات انجام شده، گاف انرژی ترکیب آسپارژین در فاز گازی بیش‌تر از این مقدار در حضور حلال می‌باشد. حضور حلال در آسپارژین باعث کاهش سختی شیمیایی شد که این کاهش در مورد حلال آب نسبت به حلال‌های دیگر بیش‌تر است. نرمی این ترکیب در فاز گازی کم‌ترین مقدار است و با حضور حلال‌ها افزایش پیدا می‌کند که بیش‌ترین افزایش در حلال آب مشاهده شد. الکترون دوستی ترکیب در حضور حلال‌های آب و DMSO و استونیتریل بیش‌تر از الکترون دوستی ترکیب آسپارژین در فاز گازی است. همچنین بررسی پارامتر پتانسیل شیمیایی نشان می‌دهد که واکنش‌پذیری بیش‌تر ترکیب در حضور حلال آب به علت کم‌تر بودن پتانسیل شیمیایی آن می‌باشد.

کلیدواژه: نظریه تابعی دانسیته، ترکیب آسپارژین، اثرات حلال، گاف انرژی.

مقدمه

نام علمی شیرین بیان *Glycyrrhiza glabra* است. شیرین بیان از زمره‌ی گیاهان و بومی جنوب اروپا، شمال آفریقا و قسمت‌هایی از آسیاست. گل‌هایش مایل به آبی و میوه‌اش شامل ۵ تا ۶ دانه‌ی مایل به قهوه‌ای است. ریشه و ساقه‌ی زیرزمینی آن مصرف دارویی دارد [۱-۲]. در مدت رویش به هوای گرم و رطوبت متوسط نیاز دارد، بنابراین شرایط مطلوب برای رشد این گیاه، خاک‌های حاصلخیز در زمین‌های کم ارتفاع (از سطح دریا) است که به خوبی زهکشی شده باشد (در مناطقی که سطح آب زمین بالاست). همچنین باید از آفتاب کافی برخوردار باشد. طعم عصاره بسته به انواع مختلف گیاه، متغیر است، مثلاً شیرین بیان اسپانیایی طعم ملایم دارد، در حالی که شیرین بیان یونانی دارای طعمی نسبتاً تلخ است [۳].

پزشکان مصر قدیم عصاره شیرین بیان را جهت کاستن از تلخی داروهای تلخ‌مزه و معالجه امراض کبد و دستگاه گوارش به کار می‌برده‌اند. پودر ریشه‌ی شیرین بیان (ریشه‌ی خشک ساییده‌ی گیاه) خلط‌آوری مؤثر است و از زمان‌های باستان به این منظور مورد استفاده بوده است، ترکیبات موجود در ریشه‌ی گیاه شیرین بیان در مقابله با پوسیدگی دندان نافع است. ترکیبات موجود در ریشه‌ی گیاه خاصیت ضد میکروبی دارد، بنابراین می‌توان از شیره‌ی این گیاه به عنوان ماده‌ی ضدپوسیدگی در محلول‌های شستشوی دهان و نیز خمیر دندان‌ها استفاده کرد. در طب سنتی از این گیاه برای درمان اسپاسم عضلات و تورم، برونشیت، روماتیسم و ورم مفاصل استفاده می‌شود. این گیاه هزاران سال است که در سیستم سنتی پزشکی چینی مورد توجه قرار گرفته است و به عنوان حافظ صلح شناخته می‌شود [۴].

آسپارژین یکی از بیست اسید آمینه‌ی اصلی یاخته‌های زنده است و اولین آمینو اسید کشف شده توسط دانشمندان می‌باشد که در سال ۱۸۰۶ توسط دانشمندان فرانسوی کشف شده است. آسپارژین یک آمینو اسید غیر ضروری است که

در ساختار آن گروه کربکس آمید در سمت راست زنجیره قرار گرفته است. کدون‌های آسپارژین AAC و AAU می‌باشد. واکنش قندها و آسپارژین از نوع کاهش بوده و منجر به تولید آمید اکریلیک می‌شود [۵]. آسپارژین برای حفظ تعادل در دستگاه اعصاب مرکزی ضروری می‌باشد، این ماده از عصبانیت شدید یا آرامش بیش از حد جلوگیری می‌نماید. این اسید آمینه فرایندی را ایجاد می‌کند که طی آن یک اسید آمینه در کبد به اسید آمینه دیگری تبدیل می‌شود [۲].

مواد و روش‌ها

یکی از روش‌های بررسی نظری فعالیت گونه‌های شیمیایی استفاده از توصیف کننده‌های کوانتومی مبتنی بر نظریه‌ی تابعی چگالی است. در این تحقیق ساختار ترکیب آسپارژین با کمک نرم افزار Gauss View طراحی و سپس ساختارشان از نظر هندسی بهینه شدند. همه محاسبات در نرم افزار Gaussian 2009 [۶] با استفاده از نظریه تابعی دانسیته (DFT) با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) در فاز گازی و بکارگیری از مدل پیوسته قطبیده (PCM) در فاز حلال بهینه شدند که در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱: ساختار آسپارژین

بحث و یافته‌ها

مقادیر هندسی طول پیوند برای ترکیب آسپارژین و در حلال‌های آب و DMSO و استونیتریل با روش DFT/B3LYP/6-311G+(d,p) محاسبه شده‌اند که در جدول (۱) آمده است.

جدول ۱- پارامتر طول پیوند بهینه شده ترکیب آسپارژین با روش DFT- B3LYP/6-311+G(d,p)

طول پیوند (برحسب آنگستروم A)	فازگازی	آب	DMSO	استونیتریل
R _۱ R(۱,۸)	۱/۳۵۳۲	۱/۳۵۳۲	۱/۳۵۳۲	۱/۳۵۳۲
R _۲ R(۱,۱۷)	۰/۹۷۰۴	۰/۹۷۰۴	۰/۹۷۰۴	۰/۹۷۰۴
R _۳ R(۲,۸)	۱/۲۰۷۷	۱/۲۰۷۷	۱/۲۰۷۷	۱/۲۰۷۷
R _۴ R(۳,۹)	۱/۲۱۹۵	۱/۲۱۹۵	۱/۲۱۹۵	۱/۲۱۹۵
R _۵ R(۴,۶)	۱/۴۶۸۹	۱/۴۶۸۹	۱/۴۶۸۹	۱/۴۶۸۹
R _۶ R(۴,۱۳)	۱/۰۱۵۹	۱/۰۱۵۹	۱/۰۱۵۹	۱/۰۱۵۹
R _۷ R(۴,۱۴)	۱/۰۱۴۴	۱/۰۱۴۴	۱/۰۱۴۴	۱/۰۱۴۴
R _۸ R(۵,۹)	۱/۳۶۴۸	۱/۳۶۴۸	۱/۳۶۴۸	۱/۳۶۴۸
R _۹ R(۵,۱۵)	۱/۰۰۶۴	۱/۰۰۶۴	۱/۰۰۶۴	۱/۰۰۶۴
R _{۱۰} R(۵,۱۶)	۱/۰۰۸۷	۱/۰۰۸۷	۱/۰۰۸۷	۱/۰۰۸۷
R _{۱۱} R(۶,۷)	۱/۵۲۵۲	۱/۵۲۵۲	۱/۵۲۵۲	۱/۵۲۵۲
R _{۱۲} R(۶,۸)	۱/۵۲۸۹	۱/۵۲۸۹	۱/۵۲۸۹	۱/۵۲۸۹
R _{۱۳} R(۶,۱۰)	۱/۰۹۰۶	۱/۰۹۰۶	۱/۰۹۰۶	۱/۰۹۰۶
R _{۱۴} R(۷,۹)	۱/۵۲۵۷	۱/۵۲۵۷	۱/۵۲۵۷	۱/۵۲۵۷
R _{۱۵} R(۷,۱۱)	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳	۱/۰۹۴۳
R _{۱۶} R(۷,۱۲)	۱/۰۹۴	۱/۰۹۴	۱/۰۹۴	۱/۰۹۴

مقدار است. مطابق جدول ۲ تغییرات ممان دو قطبی و قطبش پذیری به این ترتیب تغییر می کند.

قطبش پذیری: آسپارژین > استونیتریل > dmsو > آب
 ممان دو قطبی: آسپارژین > استونیتریل > dmsو > آب
 ممان دو قطبی توزیع بار مولکول را نشان می دهد [۷]. جهت بردار ممان دو قطبی در مولکول بستگی به مراکز بارهای مثبت و منفی دارد و جدول (۲) آمده است.

انرژی بهینه شده، ممان دو قطبی و قطبش پذیری برای ترکیب آسپارژین و نیز در حلال های آب و استونیتریل و dmsو در جدول (۲) آورده شده است. ممان دو قطبی و قطبش پذیری با حضور حلال های آب، dmsو و استونیتریل به علت برهم کنش یون دو قطبی حلال و حل شونده بیش تر شده است. طبق محاسبات انجام شده ممان دو قطبی و قطبش پذیری در حلال آب بیش ترین مقدار و در فاز گازی کم ترین

جدول ۲- انرژی بهینه شده، ممان دو قطبی و قطبش پذیری آسپارژین با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p)

پارامترهای محاسبه ای	فاز گازی	استونیتریل	آب	DMSO
E(RB3LYP)	-۴۹۲/۶۰۷۵۳۴۲۷۵	-۴۹۲/۶۰۷۸۰۲۴۲۹	-۴۹۲/۶۰۸۱۳۸۷۱۲	-۴۹۲/۶۰۷۹۴
قطبیت	۹۳/۸۶۸۳۳۳۳	۹۴/۱۹۵۶۱۱۶	۹۴/۶۰۸	۹۴/۳۷۵۳۳۶۶
ممان دو قطبی	۳/۶۷۱۷	۳/۶۸۶۹	۳/۷۰۵۸	۳/۶۹۵۱

E انرژی الکترونی یک سیستم شیمیایی، N تعداد الکترون ها، V پتانسیل ثابت خارجی و μ پتانسیل شیمیایی می باشد. در منحنی غیر شیمیایی سختی، مقاومت در برابر تغییرات است. در واقع مقاومت پتانسیل شیمیایی در برابر تغییرات در تعداد الکترون هاست. تعریف تئوری دیگری از سختی با توجه به پتانسیل یونیزاسیون و الکترون خواهی بصورت معادله (۳) می باشد:

$$\eta = (IP - EA) / 2 \quad (3)$$

در این رابطه، IP و EA به ترتیب پتانسیل یونش و الکترون خواهی گونه های شیمیایی هستند. که در آن I و A به ترتیب انرژی یونش و انرژی الکترون خواهی هستند که معادل قرینه ی انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده و قرینه ی انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده می باشند که در معادله (۴ و ۵) نشان داده شده است.

$$EA = -E_{LUMO} \quad \text{و} \quad IP = -E_{HOMO} \quad (4)$$

$$\eta = 1/2 (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (5)$$

ساختارهایی که پایدار هستند، معمولاً دارای شکاف انرژی HOMO-LUMO بزرگ تری می باشند و بنابراین نسبت به ساختارهایی که دارای شکاف انرژی HOMO-LUMO کوچک تری هستند، معمولاً فعالیت کم تری دارند و این موضوع لازمه ماکزیمم بودن سختی است.

بالاترین اوربیتال مولکولی پر شده و پایین ترین اوربیتال مولکولی خالی پارامترهای بسیار مهمی در شیمی کوانتوم هستند [۸-۹]، و هر دو در پایداری شیمیایی نقش دارند [۱۰]. HOMO نشان دهنده توانایی ترکیب در دادن الکترون و LUMO نشان دهنده توانایی ترکیب در پذیرفتن الکترون است [۱۱]. اختلاف انرژی بین HOMO و LUMO گاف انرژی نامیده می شود. معادله (۱).

$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (1)$$

هر چه اختلاف این دو کمیت شکاف انرژی، (E_g) کوچک تر باشد دلالت بر فعالیت شیمیایی بیش تر گونه ی مورد مطالعه دارد. هر چه اختلاف این دو کمیت زیاد باشد گونه شیمیایی پایدارتر خواهد بود [۱۲]. یکی دیگر از کمیت های بسیار مهم، سختی، نشان دهنده افزایش یا کاهش پتانسیل شیمیایی الکترون هاست و در تئوری ساختار الکترونی و فعالیت مولکول ها نقش مهمی دارد و با قابلیت تحرک پذیری الکترون ها در یک شبکه مولکولی مرتبط است. سختی به عنوان معیاری برای تعیین و اندازه گیری پایداری سیستم های شیمیایی نیز شناخته شده است. این کمیت به میزان بار و اندازه قطبش پذیری بستگی دارد و اولین بار توسط دو محقق به نام های پار و پیرسون و با در نظر گرفتن تابع چگالی تعریف شد. سختی شیمیایی (η) طبق فرمول های معادله ۲ تعریف می شود:

$$\eta = 1/2 [\partial^2 E / \partial N^2]_{V(r)} = 1/2 [\mu \partial / \partial N]_{V(r)} \quad (2)$$

خواهد بود. این توصیف شاخص نرمی از رابطه‌ی معادله‌ی
۷ زیر به دست می‌آید [۱۶].

$$[S=1/2\eta] \quad (۷)$$

شاخص دیگر، شاخص الکترون دوستی کل (ω) است که با
استفاده از پارامترهای الکترون‌گاتیوی و سختی شیمیایی
برآورد می‌شود. مقدار الکترون دوستی بالا الکتروفیل خوب
و مقدار الکترون دوستی کم، هسته دوست خوب را
توصیف می‌کند و از معادله (۸) بدست می‌آید [۱۷].

$$[\omega=\mu^2/2\eta] \quad (۸)$$

مطابق جدول (۳) مقادیر سختی کل، پتانسیل شیمیایی،
الکترون دوستی و نرمی کل محاسبه شده برای اسپارژین داده
شده است.

طبق اصل ماکزیمم سختی هرچه سختی ترکیبی بیش تر باشد،
آن ترکیب پایدارتر است [۱۳].

با توجه به رابطه‌ی مشابه‌ای که ایکوفسکی و مارگراو برای
الکترون‌گاتیوی به دست آوردند [۱۴]، و با کمک تعریف
مولیکن برای الکترون‌گاتیوی، پتانسیل شیمیایی را می‌توان با
عبارت ساده‌تر در معادله (۶) نوشت [۱۵].

$$[\mu=-(I+A)/2] \quad (۶)$$

یکی دیگر از توصیف کننده‌های کوانتومی، نرمی شیمیایی
(S) است. این کمیت میزان سهولت تغییر در آرایش
الکترونی یک گونه‌ی شیمیایی را مشخص می‌کند و هرچه
بزرگ‌تر باشد فعالیت شیمیایی گونه‌ی مورد نظر بیش‌تر

جدول ۳- مقادیر توصیفگرهای مولکولی کوانتومی مربوط اسپارژین با روش DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) (واحدها بر حسب الکترون ولت)

پارامترهای ساختاری	فازگازی	استونیتریل	آب	DMSO
HOMO	-۰/۲۶۲۵۱	-۰/۲۶۲۲۵	-۰/۲۶۲۵۹	-۰/۲۶۲۵۷
LUMO	-۰/۰۲۲۵۲	-۰/۰۲۲۵۸	-۰/۰۲۲۶۶	-۰/۰۲۲۶۲
گاف انرژی	۰/۲۳۹۹۹	۰/۲۳۹۹۷	۰/۲۳۹۸۵	۰/۲۳۹۹۵
سختی	۰/۱۲۰۰۱۵	۰/۱۱۹۹۸۵	۰/۱۱۹۹۲۵	۰/۱۱۹۹۷۵
پتانسیل شیمیایی	-۰/۱۴۲۵۳۵	-۰/۱۴۲۵۶۵	-۰/۱۴۲۶۲۵	-۰/۱۴۲۵۹۵
الکترون دوستی	۰/۰۸۴۶۴۰۳۶	۰/۰۸۴۶۹۷۷۷	۰/۰۸۴۸۱۰۸۸	۰/۰۸۴۷۳۹۸۷
نرمی	۰/۰۶۰۰۰۷۵	۴/۱۶۷۱۸۷۵۷	۴/۱۶۹۲۷۲۴۶	۴/۱۶۷۵۳۴۹

فاز گازی است. همچنین بررسی و مقایسه پتانسیل شیمیایی ترکیب آسپارژین در فاز گازی و در حضور حلال‌ها نشان می‌دهد که واکنش‌پذیری بیش‌تر ترکیب در حضور حلال آب به علت کم‌تر بودن پتانسیل شیمیایی آن می‌باشد. با بررسی و مقایسه‌ی نتایج حاصل از مقیاس‌های مذکور می‌توان نتیجه گرفت که هر چه واکنش‌پذیری بیش‌تر شود خاصیت درمانی و عملکرد دارویی ترکیب آسپارژین بیش‌تر می‌شود بنابراین می‌توان با به کارگیری حلال‌های مناسب‌تر عملکرد آسپارژین را بهبود بخشید.

منابع

- [1] فرهنگ معین، ۱۳۶۲، انتشارات امیر کبیر، تهران.
- [2] کتاب «اصول علمی و تخصصی زیبایی اندام و بدنسازی» سه مجلد و ۱۹۶۴ صفحه، صفحه ۸۰۵.
- [3] میرحیدر، حسین، ۱۳۷۳، معارف گیاهی، ۸ جلدی. تهران: دفتر نشر فرهنگ اسلامی. ص ۵۳۲.
- [4] بخش بهداشت و سلامت نمناک/ح.ب.ن/
- [5] Dawson, R.M.C., 1959, et al., Data for Biochemical Research, Oxford, Clarendon Press.
- [6] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz J.V, and Cioslowski, J., Fox, D.J., 2009, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [7] Vinod, K.S., Periandy, S., Govindarajan, M., 2015, Spectroscopic analysis of cinnamic acid using quantum chemical calculations, Spectrochim. Acta. A, 136, 808-817.
- [8] Fleming, I., 1976, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, John Wiley and Sons, New York, 5.
- [9] Fukuli, K., Yonezawa, T., Shingu, H., 1952, A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons, J. Chem. Phys., 20(4), 722-725.
- [10] Gunasekaran, S., Balaji, R.A., Kumaresan, S., Anand, G., Srinivasan, S., 2008, Experimental and theoretical investigations of spectroscopic properties of N-acetyl-5-methoxytryptamine, Can. J. Anal. Sci. Spectrosc, 53(4), 149-160
- [11] Sudha, S., Karabacak, M., Kurt, M., Cinar, M., Sundaraganesan, N., 2011, FT-IR and FT-Raman spectra, vibrational assignments, NBO analysis and DFT calculations of 2-amino-4-chlorobenzonitrile, Spectrochim. Acta A, 84(1), 184-195.
- [12] Rauk, A., 2001, Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry", 2nd edn. John Wiley & Sons, New York.

مطابق جدول (۳) گاف انرژی ترکیب آسپارژین به تنهایی در فاز گازی و نیز در حلال‌های داده شده به ترتیب زیر تغییر می‌کند (فاز گازی < استونیتریل < DMSO < آب).

مطابق جدول سختی شیمیایی با حضور حلال کاهش می‌یابد که در حلال آب سختی کم‌ترین مقدار و در حلال استونیتریل سختی بیش‌ترین مقدار را نسبت به سایر حلال‌ها دارد و میزان نرمی بالعکس با حضور حلال افزایش پیدا می‌کند بنابراین واکنش‌پذیری با حضور حلال افزایش می‌یابد و از میزان پایداری کاسته می‌شود.

ترتیب واکنش‌پذیری ترکیب آسپارژین با الکتروفیل‌ها با توجه به مقادیر هومو و ترتیب واکنش‌پذیری ترکیب آسپارژین با هسته دوست‌ها، با توجه به مقادیر لومو و در حلال‌های مطالعه شده به این ترتیب می‌باشد:
(فاز گازی > استونیتریل > DMSO > آب).

اختلاف پتانسیل شیمیایی بالا بین دو سیستم به انتقال الکترون کمک می‌کند. برای ترکیب مورد نظر، با حضور حلال پتانسیل شیمیایی نسبتاً مثبت‌تر است و واکنش‌پذیری بالاتری نسبت به ترکیب آسپارژین بدون حضور حلال نشان می‌دهد.

نتیجه گیری

در این تحقیق ترکیب آسپارژین بدون حضور حلال و در حضور حلال‌های آب و استونیتریل و DMSO با روش DFT/B3LYP و با مجموعه پایه 6-311G+(d,p) ایتیمایز شدند و به مقایسه آن‌ها پرداخته شد. بررسی نتایج تغییرات میزان گاف انرژی و سختی و قطبش‌پذیری و پتانسیل شیمیایی نشان دادند که حضور حلال در آسپارژین باعث کاهش سختی شیمیایی شد که این کاهش در مورد حلال آب نسبت به حلال‌های دیگر بیش‌تر است.

نرمی این ترکیب در فاز گازی کم‌ترین مقدار است و با حضور حلال‌ها افزایش پیدا می‌کند که بیش‌ترین افزایش در مورد حلال آب و سپس DMSO مشاهده شد. الکترون دوستی ترکیب در حضور حلال‌های آب و DMSO و استونیتریل بیش‌تر از الکترون دوستی ترکیب آسپارژین در

- [13] Parr, R.G., Pearson, R.G., 1983, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7512-7516.
- [14] Iczkowski, R.P., Margrave, J.L., 1961, Electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.*, 83(17), 3547-3551.
- [15] Zhou, Z., Parr R.G., 1990, Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution, *J. Am. Chem. Soc.*, 112(15): 5720-5724.
- [16] Liu, G.H., Parr, R.G., 1995, On atomic and orbital electronegativities and hardnesses, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 3179-3188.
- [17] Parr, R.G., Szentpály, L.V., Liu, S., 1999, Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 1922-1924.