

دراسة نظرية لمشتقات كابتوبريل كأدوية محتملة باستخدام طرق ميكانيك الكم

م.م. كوثر عماد مهدي
كلية التربية الأساسية / الجامعة المستنصرية
أ.د. رمزي رشيد العاني
كلية العلوم / الجامعة المستنصرية
Kawtheremad@uomustansiriyah.edu.iq

مستخلص البحث :

تضمن البحث استعمال احدى طرائق حسابات ميكانيك الكم التقريبية شبه التجريبية - Semi empirical (PM3, AM1) وباستخدام برنامج الحساب Hyper chem. 8.08 وذلك لحساب الشكل الهندسي التوازني لدواء كابتوبريل المستخدم لعلاج مرض ارتفاع ضغط الدم المزمن. وبعد ذلك تم اختيار عدد من مشتقات هذا العقار:

(R= -NH₂, -O-, -CL-, -S-, -OH) التي لم تختبر كعقاقير لحد الآن، ودراستها نظرياً ومقارنة النتائج مع العقار الأصلي لمعرفة صلاحية استخدامها كعقاقير أن جميع المشتقات للعقار أعلاه غير مدروسة نظرياً بطريقة شبه التجريبية (Semi-empirical (PM3, AM1 وغير مدروسة تجريبياً. تمت دراسة الصفات الفيزيائية لهذه المشتقات عند الشكل الهندسي التوازني كطول الأصرة والسعة الحرارية، والانثالبي، والطاقة الكلية، وعزم ثنائي القطب، وطاقة أعلى مدار الكتروني محجوز بالالكترونات EHOMO ، وطاقة أوطى مدار الكتروني غير محجوز بالالكترونات ELUMO والفرق الطاقي بينهما $\Delta E = ELUMO - EHOMO$ وطاقة التأين، والألفة الألكترونية . و تم حساب ترددات الاهتزاز، وشدة امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء لجميع المشتقات المحسوبة عند الشكل الهندسي التوازني. فقد أشرت الدراسة النظرية بأن أفضل المشتقين هما (R=OH) (R=O) كأدوية محتملة . إذ كانت نتائج الطاقة للدواء

(E=-62629.2, -58152.2) أما بالنسبة للمشتقين (E=-66444.1, -61490.5) (E=-69385.2, -64229.7) على التوالي . وكانت طاقة التأين للمشتقين (R=OH) (R=O) هي: (IE=9.4951, 10.80106) (IE=9.893712, 0.542249) على التوالي التي هي أقرب الى طاقة تأين الدواء الاصلي (IE=9.75162) (9.95761) وإن قطبية المشتقين كانت (3.46, 3.22) (3.57, 3.33) على التوالي التي هي الأقرب الى قطبية جزيئة الدواء

(3.73, 3.28) وأشرت الألفة الألكترونية نتائج متقاربة إذ كانت للدواء (-1.00068, -0.678281) وللمشتقين (-0.366886, -0.186862) (EA=-0.740074, -0.10118) ؛ لذلك فأن هذين المشتقين (R=OH) (R=O) هما أقرب المشتقات كدوائين محتملين .

هدف البحث:

الهدف في هذه الدراسة إختيار عقار الكابتوبريل المستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم ودراسته نظرياً باستخدام برنامج chem. 8.08 لمعرفة الخواص الفيزيائية والطاقيه لهذا العقار. وبعد ذلك تم اختيار عدد من مشتقات هذا العقار التي سبق تحضيرها لكنها لم تختبر كعقاقير لحد الآن ودراستها نظرياً ومقارنة النتائج مع العقار لمعرفة صلاحية استخدامها كعقاقير واعدته. الكلمات المفتاحية: الطريقة شبه التجريبية، الكابتوبريل، برنامج Hyper chem.

المقدمة

Theoretical chemistry الكيمياء النظرية

تمثل الكيمياء النظرية فرعاً مهماً من فروع الكيمياء، فهي عبارة عن مجموعة من القواعد التي يفترض بها أن تتحكم بسلوك الأنظمة الفيزيائية⁽¹⁾، أي هي توضيحات رياضية للكيمياء وكما نعلم أن مصطلح الكيمياء الحاسوبية بشكل عام يستعمل عند تطوير طرائق رياضية يمكن تنفيذها بشكل آلي على الحاسوب⁽²⁾. فلذلك عُوِّلت الكيمياء النظرية بوساطة الكيمياء الحاسوبية. تُعدُّ الكيمياء الحاسوبية تطبيقاً للكيمياء، والفيزياء، والرياضيات، والمهارات الحاسوبية لحل المسائل الكيميائية⁽²⁾، فهي تستند بصورة أساسية إلى قوانين الكم، والميكانيك الكلاسيكي⁽³⁻²⁾ والفيزياء الأحصائية والثرموداينمك، وابتكار تقريبات رياضية ترمي إلى حل المسائل الكيميائية النظرية بأسرع وقت، وأقل كلفة⁽²⁾. ولهذا تطورت البرامج الحاسوبية تطوراً كبيراً في السنوات الأخيرة إذ أصبحت الحاسبات ذات الكفاءة عالية لحساب الخواص بشكل أكثر دقة بحيث تقترب من النتائج العملية^(4,5)، إذ نستطيع من خلال الكيمياء الحاسوبية معرفة الخصائص الجزيئية كالشكل الهندسي الأكثر استقراراً، وطاقتها النسبية، والتراكيب الجزيئية، والخصائص الطيفية وميكانيكيات التفاعل^(6,7)، والترددات الاهتزازية، وحساب الطاقة الحرة^(7,2)، والطاقة الداخلية والانتالبي وبالأضافة إلى دراسة التفاعلات، ومحاكاة نتائج العملية⁽²⁾، وتم الحصول على هذه النتائج من خلال طرائق مختلفة.

Theoretical Calculation methods

طرائق الحسابات النظرية

الطرائق التي تجرى بها الحسابات عادةً أنها تصنف إلى طرائق ثلاث (Ab-initio) Semi-empirical، Molecular Mechanics، empirical⁽²⁾ الطرق الحسابية التي تم استخدامها في البحث:

Semi-empirical Calculation Methods

طريقة الحساب الشبه تجريبية

مصطلح Semi-empirical يأتي من بعض الحسابات التجريبية (empirical data). تعتمد هذه الطريقة على حسابات Hartree - Fock وتعتبر سريعة أسرع من Ab initio وتطبق على جزيئات كبيرة وتعطي نتائج دقيقة وهذه الطريقة مفيدة في دراسة تفاعلات المركبات العضوية⁽⁸⁾ وتتضمن عدداً من النماذج المعدلة:-

1- طريقة أوستن (AM₁) / version 1 Austin Model

تعد هذه الطريقة أكثر تطوراً في حساب ΔH_f وتسمح بوصف الأصرة الهيدروجينية وحساب عزم ثنائي القطب، والطاقة الإلكترونية والصفات التركيبية للجزيئات، وطاقة التآين، وكذلك حساب (طول الأصرة وشد الزاوية)⁽⁹⁾.

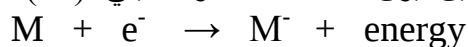
2- الطريقة البارومترية (PM₃) / version 3 Parametric Method

هذه الطريقة هي نسخة مطورة من AM₁ لتجاوز الكثير من المساوئ. وتعتمد على تقريب Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO)، وإن نموذج PM₃ هو تطوير للطريقة شبه التجريبية Semi-empirical، ويستخدم للجزيئات العضوية وللعديد من العناصر للمجاميع الرئيسية⁽¹⁰⁾. وهي الطريقة التي اعتمد عليها في هذا البحث.

أنواع الحسابات حسب طريقة (AM₁) (PM₃) SEMI-EMPIRICAL

- 1- حسابات Single point لحساب طاقة الجزيئة، والخواص للشكل الهندسي المرن المعطى.
- 2- حسابات Geometry Optimization تعطي الطاقة الأدنى لتحديد الشكل الأكثر استقراراً.

- 3- حسابات الترددات الاهتزازية Vibrational Frequency تجد صيغة الاهتزازات الطبيعية للشكل المثالي وتظهر الأطياف الاهتزازية والحركات الاهتزازية مترافقة مع الانتقالات المتحركة المحددة والمعينة .
- 4- الحالة الانتقالية Transition state تعين التراكيب المستقرة المطابقة الى الحالات الانتقالية باستعمال أما eigenvector أو طرائق العبور المتزامن synchronous transit methods وتحسب بعد ذلك الخواص الجزيئية .
- 5- طيف UV-Vis ممكن ان يحسب بعد ايجاد التراكيب المتداخلة للشكل الهندسي المثالي بين HOMO أعلى اوربيتال جزيئي مشغول (Highest Occupied Molecular Orbital) LUMO أوطىء اوربيتال جزيئي شاغر (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
- 6- حساب الكثافة الالكترونية Electron density
- 7- حساب Dipole moment
- 8- حساب شحنة الألكترون Electron charge
- 9- حسابات الترددات الاهتزازية لأمتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء IR
- 10- حساب طاقة جهد التأين Ionization potential التي تعرف بانها الطاقة اللازمة لازاحة الكترون في الجزيئة (11)
- 11- حساب الالفة الالكترونية Electron affinity التي هي صفة لقياس طاقة افراغ الشحنة energy discharge عند اضافة الالكترن الى الجزيئة لتكوين ايون سالب الشحنة وكما يلي: (12)



البرنامج الذي تم استخدامه في هذا البحث:

هو برنامج حسابي قوي يسمح ببناء النماذج للمركبات العضوية المختلفة من هذه المركبات سنكون قادرين على قياس الخواص الجزيئية المختلفة مثل زوايا الأواصر وحرارة التكوين.....الخ. يسمح بوجود استدلالات حول الاستقرار الجزيئي والفعالية الجزيئية. هذا البرنامج قادر على حساب الطاقة الكامنة للسطوح التي تكسو الجزيئات ويمكن بهذا البرنامج حساب أدنى طاقة للجزيئة باستخدام مختلف الطرائق الحسابية ، ويتضمن نسخاً عدة وهي Hyper Chem6.2 ، Hyper Chem7.2 ، Hyper Chem8.0 ، Hyper Chem8.08 (13) والبرنامج الذي تم استخدامه في هذا البحث هو Hyper Chem8.08

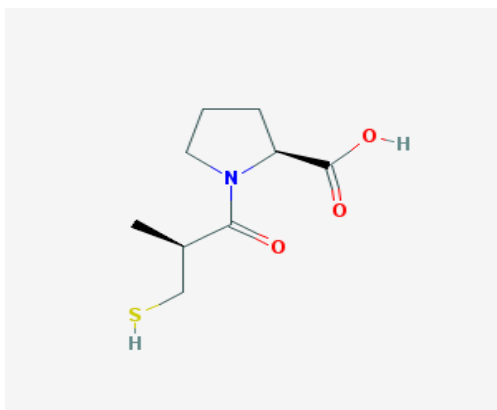
مواصفات الحاسبة المستخدمة:

System: Windows 2010
disk : 464 GB

Hard
CPU : 1.70GH
+2.40GHz
RAM: 4GB

دواء Captopril

ينتمي الى فئة من الادوية تسمى مثبطات الانزيم المحول للأنجيوتنسين ، أو مثبطات ACE قد تم وصفه للحد من ارتفاع ضغط الدم ، أو لحماية القلب والاعوية الدموية من المزيد من الضرر أثر الاصابة بأزمة قلبية ، أو لحماية الكليتين لدى مرضى السكري . (14)

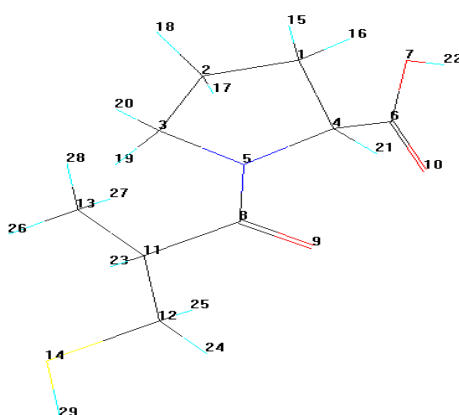


شكل (1) جزيئة دواء Captopril

Chemical Names:	Captopril; Capoten; Cesplon; Lopirin; L-Captopril
Molecular Formula:	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S
Molecular Weight:	217.2853 g/mol

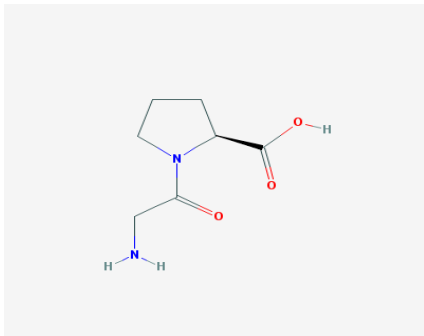
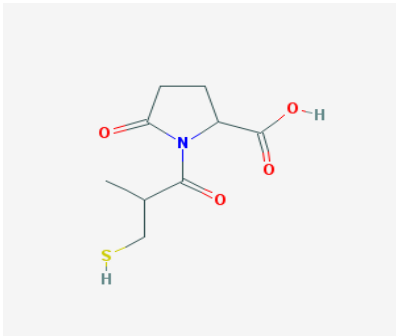
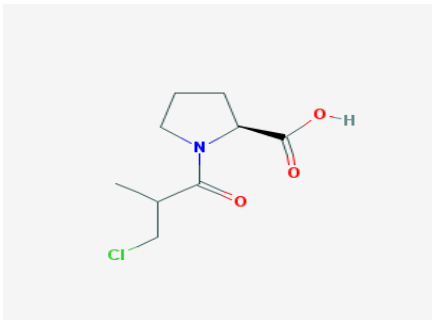
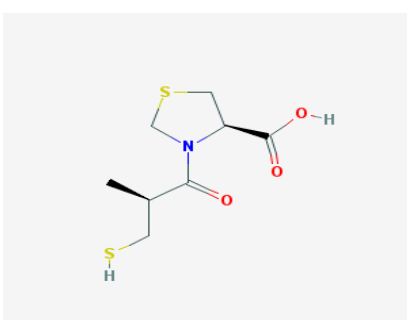
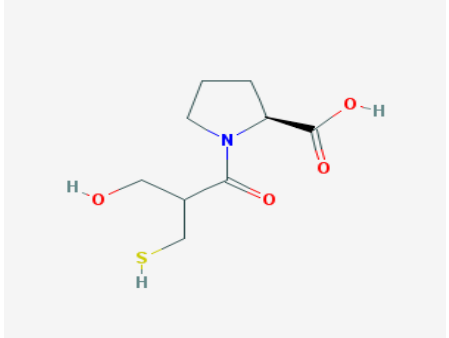
تم في هذا البحث حساب ميكانيك الكم باستخدام الطريقة شبه التجريبية (AM1، PM3) للتعنبؤ بالخصائص الفيزيائية للكابتوبريل ومشتقاته لاستخدام هذه الخصائص كعوامل ارتباط لتأهيل الادوية المحتملة .

دراسات سابقة أنه تم استخدام طريقة (AM1) لحساب الشكل الهندسي التوازني لمشتقات مثبطات فيروس (HIV-1) والخواص الفيزيائية الاخرى لإظهار كفاءة الادوية (15). تم استخدام برنامج Hyper Chem. 8.08 وباستخدام الطريقة شبه التجريبية (AM1-PM3) في حساب الخصائص الفيزيائية لدواء الامبسيلين ومشتقاته. (16)



شكل (2) يوضح رسم الصورة الأولية للشكل الهندسي الفراغي لدواء Captopril (C₉H₁₅NO₃S)

وقد تم تحضير عدد من مشتقات هذا المركب الموجودة في أدبيات النشر⁽¹⁷⁾ وكما يلي:

	
1-(R=NH2)(C7H12N2O3)	2-(R= O) (C9H13NO4S)
	
3- (R=CL) (C9H14CLNO3)	4- (R=S) (C8H13NO3S2)
	
5- (R=OH) (C9H15NO4S)	

شكل (3) : يوضح أشكال مشتقات دواء Captopril

النتائج والحسابات :

تم في هذا البحث دراسة بعض الصفات الفيزيائية لدواء Captopril وبعض من مشتقاته الغير مدروسة نظريا ، وباستخدام طريقتي الحساب (AM1- PM3) ، ثم تم رسم الصورة الأولية للشكل الهندسي الفراغي لجزيئة الدواء ، ومن ثم تم تخفيض الطاقة (minimization) بغية حساب الشكل الهندسي التوازني (Equilibrium geometry). وكذلك تم حساب ترددات

الأهتزاز (Fundamental vibration)، وشدة أمتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء عند الشكل الهندسي التوازني لهذه المشتقات . بالإضافة إلى حدود طاقة وقيم فيزيائية أخرى. كذلك تم حساب عزم ثنائي القطب ، وطاقة التأين ، وطاقة أعلى مدار محجوز بالألكترونات EHOMO وطاقة أوطىء مدار غير محجوز بالألكترونات ELUMO والفرق الطاقي بينهما ، وباستخدام طرق الحساب (AM1، PM3) وبالاغتماد على برنامج الحساب Hyper Chem. 8.08 .

حساب الشكل الهندسي التوازني:

تم رسم الصورة الأولية للشكل الهندسي الفراغي لجزيئة دواء Captopril باستخدام برنامج الحساب Hyper Chem. 8.08 ، ومن ثم تم تخفيض الطاقة (minimization) بغية حساب الشكل الهندسي التوازني (Equilibrium geometry) للدواء، مع استخراج الانتروبي (Entropy)، بالإضافة إلى حدود طاقة وقيم فيزيائية أخرى كالسعة الحرارية (Heat Capacity) ، والطاقة الكلية Total Energy)، والطاقة الحرة (Free Energy) وذلك باستخدام طريقة الحساب شبه التجريبية (PM3,AM1) لدواء Captopril كما في الجدول (1) . القيمة السالبة العالية للطاقات المختلفة للدواء ومشتقاته تبين بأنها أكثر إستقرارية. إذ إن المشتق (R=O) هو الأكثر إستقرارية (-64229.7 - 69385.2) من المشتقات الأخرى ومن الدواء الأساس . كذلك تم حساب عزم ثنائي القطب (Dipole Moment) الذي هو مجموع عزوم الاواصر الجزيئية . وعزم ثنائي القطب يستخدم لقياس قطبية الجزيئة . وقد تم حساب (Dipole Moment) لدواء Captopril ومجموعة من مشتقاته باستخدام الطريقة شبه التجريبية (PM3,AM1)، وكانت القيم تساوي (3.28, 3.73 Debyes) على التوالي لدواء Captopril ، وكانت نتائج الطريقتين بصورة عامة متقاربة، وتبين بأن المشتق الأكثر قيمة هو أكثر قطبية وبالتالي أسرع تفككا، ولذلك فيجب أن يكون المشتق نسبيا مقارب لقطبية الدواء لكي يكون من الممكن استخدامه كدواء إذ إن تفكك الدواء بصورة سريعة يؤدي الى الفائدة منه كعقار . إن الفرق لقيمة عزم ثنائي القطب بين الطريقتين (PM3, AM1) يعود على وضع الشكل الهندسي التوازني للطريقتين ، وكذلك لأهمال بعض القيم لطريقة على حساب الأخرى. وتبين نتائج العزوم للمشتقات بأن القطبية لمعظم المشتقات تختلف بصورة ظاهرة عن الدواء أما بزيادة القطبية أو بإنخفاضها ماعدا المشتقين (R=OH),(R=O) إذ أن القطبية ظهرت مقاربة للدواء الأصلي هذا مما يعطيها أرجحية بإمكانية استخدامها كدوائين.

جدول (1) يوضح بعض الخواص الفيزيائية لدواء Captopril، ومشتقاته عند الشكل الهندسي التوازني، وباستخدام طريقتي (AM1 , PM3)

		Total Energy (Kcal/mol)		Entropy (Kcal/mol/deg)		Free Energy (Kcal/mol/deg)		Heat Capacity (Kcal/mol/deg)		Dipole moment (debyeS)	
		PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1
1-	Captopril	-58152.2	-62629.2	0.1375	0.1375	-58194.8	-62671.9	0.05851	0.0585	3.28	3.73
2-	NH2	-51087.7	-56082.3	0.1061	0.1095	-51120.6	-56116.2	0.04308	0.0422	5.20	4.41
3-	O	-64229.7	-69385.2	0.1123	0.1270	-64264.5	-69424.4	0.04222	0.0550	3.22	3.46
4-	CL	-60818.9	-66455.5	0.1251	0.1206	-60857.7	-66492.9	0.05411	0.0490	4.39	4.86
5-	S-	-59005.5	-63533.6	0.1243	0.1243	-59044	-63572.1	0.05481	0.0548	1.44	1.44
6-	OH	-61490.5	-66444.1	0.1275	0.1275	-61530.1	-66483.7	0.0550	0.0550	3.33	3.57

حساب أطوال أوأصر دواء Captopril وبعض مشتقاته

تم في هذا البحث إستخراج أطوال الأوأصر لجزيئة دواء Captopril على وفق طريقة الحساب شبه التجريبية Semi empirical (AM1 , PM3) على التوالي و مجموعة من مشتقاته الغير مدروسة نظريا عند الشكل الهندسي التوازني كما مبين في الجدول (2)، إذ وجد وبصورة عامة تقارب أطوال الأوأصر لهذه المشتقات مع بعضها البعض، كأن تكون أقصر بقليل أو أطول بقليل مما يدل على تقارب ثوابت القوى .

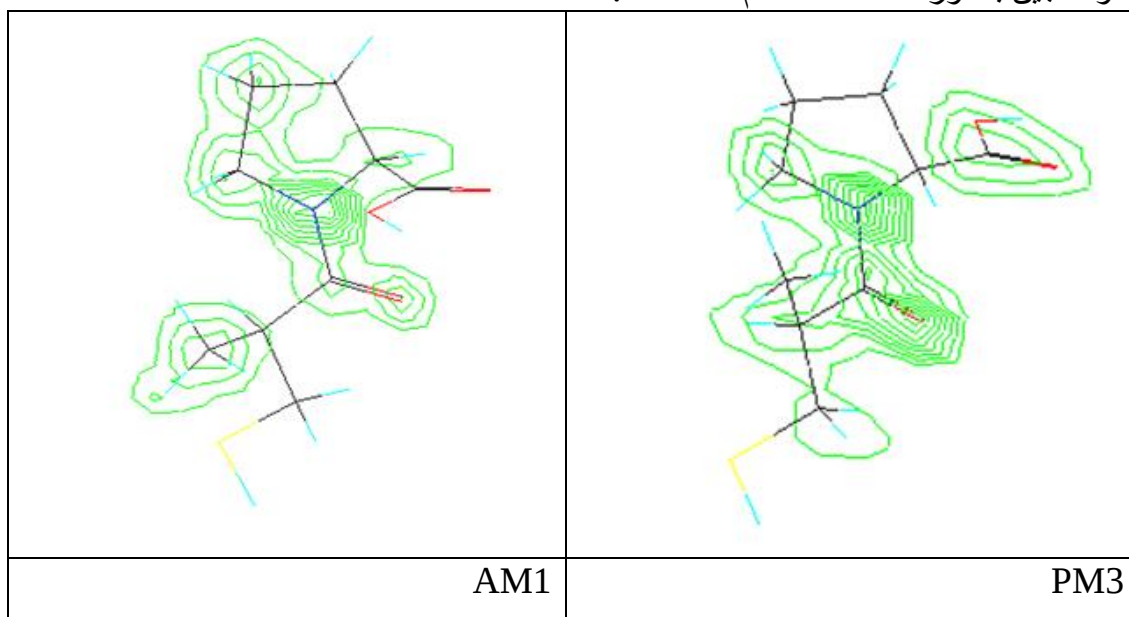
جدول (2) يوضح حساب أطوال الأوأصر لدواء Captopril، ومشتقاته عند الشكل الهندسي التوازني ، وباستخدام طريقة الحساب شبه التجريبية (PM3,AM1)

Bond Length (Å)													
	Description	Captopril		NH ₂		O		CL		S-		OH	
		PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1
1-	C1-C2	1.526	1.522	1.521	1.527	1.522	1.522	1.527	1.523			1.525	1.523
2-	C1-C3	1.536	1.548	1.534	1.550	1.539	1.548	1.535	1.548	1.532	1.532	1.536	1.545
3-	C2-C4	1.522	1.537	1.525	1.542	1.515	1.521	1.525	1.573			1.526	1.538
4-	C3-C5	1.490	1.453	1.500	1.450	1.510	1.465	1.491	1.452	1.503	1.457	1.501	1.461
5-	C4-C5	1.488	1.449	1.501	1.450	1.453	1.417	1.488	1.448	1.485	1.438	1.493	1.461
6-	C3-C6	1.523	1.519	1.521	1.524	1.524	1.521	1.526	1.519	1.527	1.523	1.524	1.518
7-	C6-O7	1.355	1.359	1.354	1.359	1.355	1.363	1.351	1.359	1.354	1.362	1.354	1.361
8-	C6-O8	1.215	1.233	1.215	1.232	1.216	1.230	1.127	1.232	1.217	1.232	1.215	1.232
9-	C5-C9	1.422	1.388	1.447	1.378	1.455	1.409	1.418	1.383	1.448	1.402	1.438	1.396
10-	C9-O10	1.222	1.246	1.216	1.247	1.217	1.242	1.221	1.247	1.217	1.243	1.215	1.240
11-	C9-C11	1.529	1.526	1.520	1.535	1.528	1.525	1.527	1.527	1.533	1.525	1.546	1.537
12-	C11-C12	1.526	1.516			1.531	1.520	1.521	1.520	1.525	1.517	1.536	1.520
13-	C12-S13	1.828	1.774			1.831	1.771			1.828	1.773	1.824	1.767
14-	C11-C14	1.525	1.516			1.522	1.151	1.520	1.514	1.522	1.514		
15-	C1-H15	1.103	1.115	1.104	1.117	1.108	1.118	1.104	1.115	1.106	1.116	1.106	1.114
16-	C1-H16	1.107	1.119	1.108	1.115	1.104	1.116	1.105	1.117	1.105	1.115	1.107	1.119
17-	C2-H17	1.106	1.117	1.105	1.116	1.106	1.115	1.106	1.116			1.106	1.118
18-	C2-H18	1.104	1.117	1.104	1.117	1.109	1.118	1.105	1.115			1.104	1.114
19-	C3-H19	1.120	1.134	1.120	1.129	1.123	1.132	1.120	1.129	1.122	1.137	1.120	1.135
20-	C4-H20	1.113	1.126	1.105	1.128			1.114	1.124	1.106	1.119	1.106	1.125
21-	C4-H21	1.107	1.125	1.110	1.122			1.115	1.123	1.112	1.119	1.106	1.125
22-	O7-H22	0.949	0.974	0.954	0.972	0.950	0.971	0.950	0.972	0.952	0.974	0.953	0.973
23-	C11-H23	1.121	1.120	1.115	1.127	1.122	1.129	1.120	1.126	1.120	1.127	1.123	1.129
24-	C12-H24	1.105	1.118			1.105	1.117	1.106	1.115	1.107	1.117	1.105	1.118
25-	C12-H25	1.105	1.117			1.107	1.118	1.105	1.115	1.108	1.118	1.105	1.116
26-	S13-H26	1.306	1.318			1.307	1.371			1.308	1.322	1.311	1.317
27-	C14-H27	1.098	1.118			1.102	1.119	1.098	1.117	1.098	1.119		
28-	C14-H28	1.098	1.116			1.098	1.115	1.098	1.117	1.097	1.116		
29-	C12-N			1.476	1.434								
30-	N-H			0.997	1.001								
31-	C4=O					1.211	1.233						
32-	C-CL							1.781	1.755				
.....								1.822	1.777				
.....								1.826	1.803				
.....										0.950		0.970	

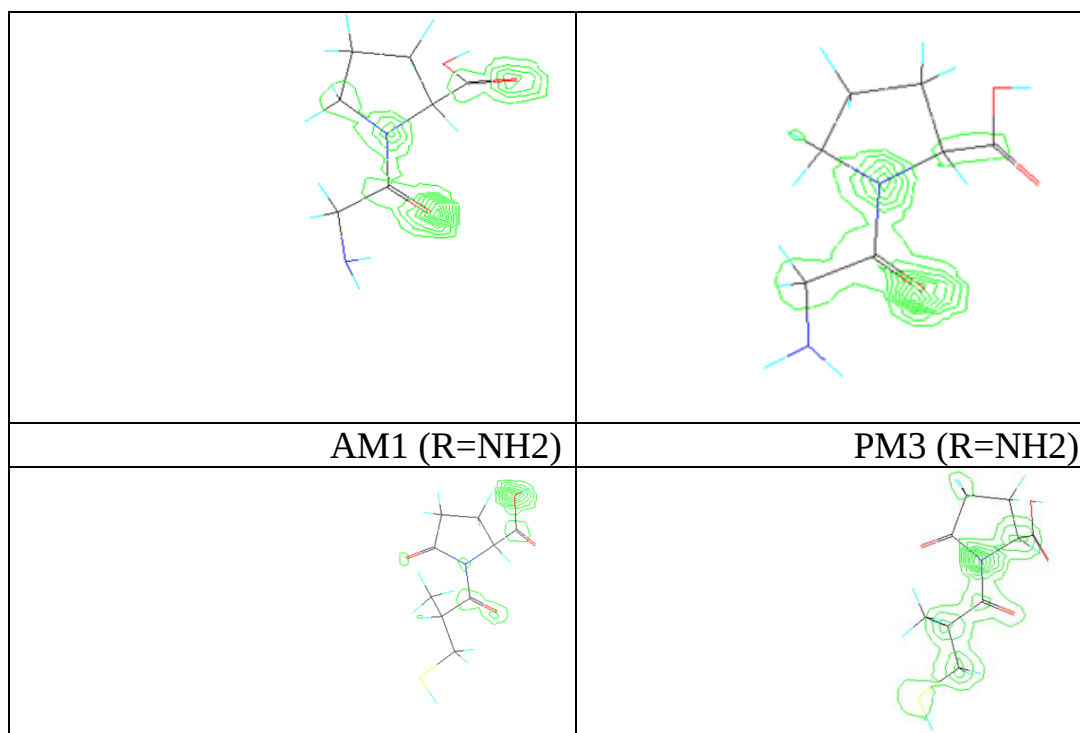
حساب الشحنة الذرية

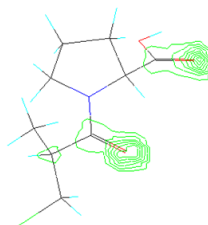
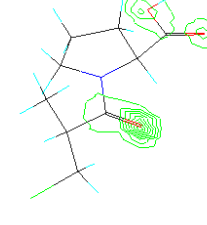
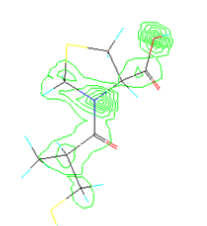
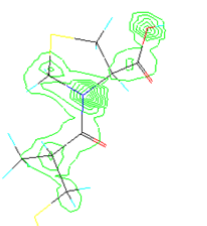
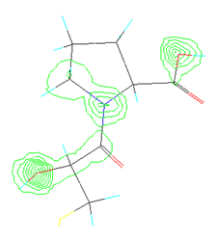
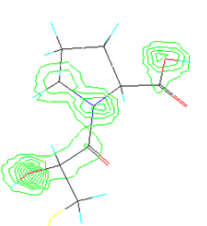
التحليل في الكيمياء الحاسوبية يعتمد على الشحنة الذرية في دراسة الجزيئات. أن توزيع الشحنة الذرية له تأثير كبير على (Electrostatic Potential, Dipole Moment, and Theoretical absorption spectra) الجدول (3) يبين توزيع الشحنة لكل ذرة في جزيئة دواء Captopril ومجموعة من مشتقاته الغير مدروسة نظريا؛ وذلك باستخدام برنامج Hyper Chem. 8.08 على وفق الطريقة شبه التجريبية (PM3,AM1)، وجد ان جميع ذرات الهيدروجين تحمل شحنة موجبة، وجميع ذرات الكربون تكون سالبة الشحنة، كذلك النيتروجين يحمل شحنة سالبة، وذرة الكلور CL تكون سالبة الشحنة، والاكسجين أيضاً يكون سالب الشحنة، وكانت نتائج الطريقتين متقاربة أو متطابقة لحساب الشحنة الذرية. إن حساب الشحنة الذرية للمركبات بصورة عامة يوضح مدى فعالية

المركب، والمواقع الفعالة (Active Site) في المركب إذ إن زيادة الشحنة الذرية بالقيمة السالبة أو الموجبة يؤثر زيادة فعالية هذه الذرة .
ان النتائج تؤثر بأن أعلى فعالية هي في الذرات N5 ,O7,O8,O10 أي ذرات النتروجين، والأوكسجين بصورة خاصة لمعظم المشتقات .



شكل (4) يوضح كثافة الشحنة الكلية لدواء Captopril على وفق نموذجي (PM3,AM1)



AM1 (R=O=)	PM3 (R=O=)
	
AM1 (R=CL)	PM3 (R=CL)
	
AM1 (R=S)	PM3 (R=S)
	
AM1 (R=OH)	PM3 (R=OH)

شكل (5) يوضح كثافة الشحنة الكلية لمشتقات دواء Captopril على وفق نموذجي (PM3, AM1)

جدول (4) يوضح حساب Atoms charge لدواء Captopril، ومشتقاته عند الشكل الهندسي التوازني، وباستخدام طريقتي (AM1 , PM3)

		Atoms charge											
	Atoms	Captopril		NH2		O		CL		S-		OH	
		PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1
1.	C1	-0.100	-0.162	-0.110	-0.162	-0.108	-0.169	-0.102	-0.162	-0.191	-0.280	-0.104	-0.166
2.	C2	-0.102	-0.170	-0.107	-0.170	-0.131	-0.188	-0.100	-0.170			-0.108	-0.175
3.	C3	-0.020	-0.044	-0.024	-0.046	-0.036	-0.028	-0.014	-0.048	-0.030	-0.028	-0.028	-0.019
4.	C4	-0.058	-0.020	-0.065	-0.019	0.286	0.316	-0.056	-0.019	-0.159	-0.133	-0.064	-0.040
5.	N5	-0.067	-0.322	-0.081	-0.333	-0.103	-0.348	-0.066	-0.330	-0.069	-0.319	-0.080	-0.308
6.	C6	0.375	0.298	0.377	0.288	0.368	0.292	0.373	0.299	0.372	0.297	0.372	0.301
7.	O7	-0.302	-0.307	-0.306	-0.311	-0.308	-0.320	-0.296	-0.306	-0.308	-0.316	-0.301	-0.312
8.	O8	-0.375	-0.348	-0.373	-0.353	-0.371	-0.328	-0.382	-0.350	-0.376	-0.337	-0.379	-0.343
9.	C9	0.258	0.313	0.259	0.268	0.292	0.324	0.264	0.313	0.271	0.316	0.254	0.305

10	O10	-0.369	-0.356	-0.326	-0.372	-0.340	-0.322	-0.371	-0.359	-0.343	-0.341	-0.323	-0.319
11	C11	-0.069	-0.100	-0.126	-0.087	-0.057	-0.089	-0.107	-0.121	-0.068	-0.097	0.078	0.029
12	C12	-0.166	-0.248			-0.175	-0.257	-0.067	-0.110	-0.172	-0.253	-0.223	-0.301
13	S13	-0.029	-0.035			-0.019	-0.021			-0.017	-0.024	-0.014	-0.019
14	C14	-0.133	-0.216			-0.130	-0.218	-0.126	-0.216	-0.136	-0.224		
15	H15	0.067	0.107	0.065	0.103	0.065	0.103	0.068	0.107	0.090	0.121	0.064	0.103
16	H16	0.071	0.105	0.084	0.107	0.089	0.131	0.069	0.105	0.120	0.156	0.077	0.116
17	H17	0.058	0.101	0.055	0.095	0.092	0.131	0.058	0.096			0.050	0.094
18	H18	0.065	0.094	0.066	0.101	0.090	0.133	0.065	0.101			0.066	0.103
19	H19	0.099	0.137	0.093	0.156	0.116	0.157	0.101	0.137	0.126	0.169	0.105	0.142
20	H20	0.068	0.086	0.065	0.092			0.066	0.091	0.095	0.120	0.062	0.097
21	H21	0.052	0.092	0.049	0.088			0.053	0.086	0.097	0.120	0.070	0.107
22	H22	0.224	0.242	0.228	0.242	0.231	0.248	0.226	0.243	0.233	0.249	0.226	0.243
23	H23	0.093	0.121	0.045	0.114	0.112	0.145	0.088	0.118	0.097	0.125	0.076	0.107
24	H24	0.083	0.128			0.096	0.114	0.078	0.121	0.091	0.121	0.107	0.138
25	H25	0.096	0.113			0.080	0.112	0.081	0.127	0.088	0.121	0.102	0.139
26	H26	0.005	0.038			0.001	0.036			0.006	0.040	0.004	0.037
27	H27	0.068	0.102			0.048	0.105	0.061	0.097	0.078	0.114		
28	H28	0.055	0.090			0.072	0.082	0.057	0.093	0.057	0.092		
29	H29	0.054	0.082			0.062	0.099	0.053	0.083	0.048	0.079		
30	N-			-0.018	-0.322								
31	O=					-0.324	-0.308						
32	CL							-0.073	-0.121				
33	S-									-0.004	-0.054		
34	O-											-0.304	-0.316

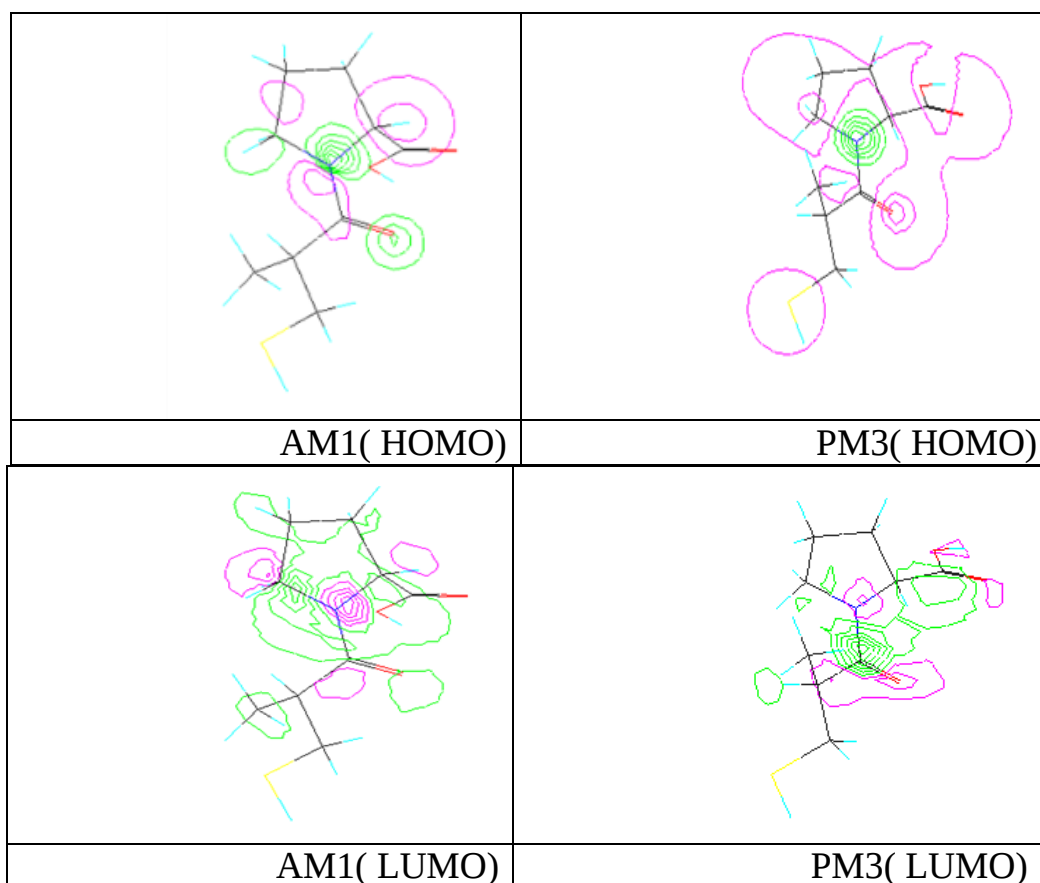
حساب Potential Molecular Electrostatic (PEM)

تم في هذا البحث ايجاد قيم الطاقة للمدارات (Orbitals) المشغولة، وغير مشغولة بالألكترونات وذلك من خلال برنامج Hyper Chem. 8.08، وبطريقة شبة التجريبية (PM3, AM1) كما مبين في الجدول (5). وبعد الحصول على أفضل وضعية للجزيئة عندما تمتلك أقل طاقة كلية، وتكون أكثر إستقراراً (عند وضع الإتزان) بعد رسمها بواسطة البرنامج نحصل على المدارات الجزيئية، والقيمة الطاقية لكل مدار إذ يمثل HOMO أعلى مدار جزيئي مشغول بالألكترونات ومقدار طاقته EHOMO=، ويمثل LUMO أدنى مدار غير مشغول بالألكترونات ومقدار طاقته ELUMO=، ولقد وضحت هذه المدارات ببعد (2D) ببرنامج Hyper Chem. 8.08 كما موضح في الشكل

(6) . و جاءت نتائج الطريقتين غير مطابقة لبعض المشتقات، وهذا يعود الى الحالة الطاقية التي تصنعها الطريقة المستخدمة . ولكن القيم للفرق بين الطاقيتين متطابقة، وللطريقتين وهذا يؤشر سبب كون الترددات العالية في طيف UV-Vis، وذلك لحاجة المركب لطاقة أعلى للانتقال من مستوى الى آخر .

جدول (5) يوضح الفرق بين طاقة أعلى مدار وطاقة أوطى مدار لدواء Captopril، ومشتقاته عند الشكل الهندسي التوازني، وباستخدام طريقتي (AM1, PM3) .

		E Homo (ev)		E LUMO (ev)		ELUMO – E HOMO	
		PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1
1-	Captopril	-9.929757	-9.95761	0.579527	1.00068	10.509284	10.95829
2-	NH2	-9.672449	-10.10844	0.962042	1.08980	10.634491	11.19824
3-	O	-9.4951	-10.80106	0.186862	0.366886	10.681962	11.167946
4-	CL	-10.55526	-11.01628	0.653865	0.813407	11.209125	11.829687
5-	S-	-9.402848	-9.115737	0.036009	0.39329	9.438857	9.509027
6-	OH	-9.893712	0.542249	0.10118	0.740073	9.994892	0.197824



شكل (6) يوضح (HOMO , LUMO) لدواء Captopril على وفق نموذجي (PM3,AM1) حساب جهد التأين Ionization Energy
إن طاقة التأين ترتبط بعلاقة مع طاقة أعلى اوربتال ممتلىء بالألكترونات (EHOMO)، وكما يلي: (18)

$$IE = - EHOMO \text{ (جهد التأين)}$$

إن القيمة العالية لجهد التأين (IE) تعني إستقرارية عالية للجزيئة ، ومن ناحية أخرى فإن طاقة التأين المنخفضة تعني فعالية عالية للجزيئة . وتزداد كفاءة الجزيئة (العقار) نسبة الى إنخفاض طاقة التأين لها. لقد تم حساب طاقة التأين لدواء Captopril ومجموعة من مشتقاته الغير مدروسة نظريا باستخدام برنامج Hyper chem. 8.08 على وفق طرق الحساب شبه التجريبية (PM3 AM1) كما في الجدول (6) . وقد وجد إن المشتق (R=CL) له أعلى جهد تأين ،لهذا تقل كفاءته (العقار) نسبة الى ارتفاع طاقة التأين له حسب طريقة الحساب PM3 التي تكون أكثر دقة من طريقة الحساب AM1 .

جدول (6) يوضح جهد التأين لدواء Captopril ومشتقاته

	Ionization Potential (ev)	
	PM3	AM1
Captopril	9.75162	9.95761
NH2	9.89120	10.10844
O	9.4951	10.80106
CL	10.55526	11.01628
S-	9.402848	9.115737
OH	9.893712	0.542249

حساب الألفة الألكترونية Electron affinity

إن طاقة الألفة الألكترونية تعطى بالمعادلة: (19)

$$EA \text{ (Electron affinity)} = - ELUMO$$

إن القيمة العالية لطاقة الألفة الألكترونية تعني إستقرارية أقل وبالتالي تؤدي الى كفاءة أعلى للجزيئة للإرتباط وطاقة الألفة الألكترونية المنخفضة تعني إستقرارية عالية وكفاءة قليلة .
تم حساب طاقة الألفة الألكترونية لدواء Captopril ،ومجموعة من مشتقاته الغير مدروسة نظريا باستخدام برنامج Hyper chem. 8.08 على وفق طرق الحساب شبه التجريبية (PM3 , AM1) كما في الجدول (7) . وجد ان المشتق (R=NH2) له أقل طاقة للألفة الألكترونية ،أي إستقرارية عالية وكفاءة قليلة (العقار). حسب طريقة الحساب PM3 التي تكون أكثر دقة من طريقة الحساب AM1 .

جدول (7) يوضح الألفة الألكترونية لدواء Captopril ومشتقاته

	Electron affinity (ev)	
	PM3	AM1
Captopril	-0.678281	-1.00068
NH2	-0.863413	-1.08980
O	-0.186862	-0.366886
CL	-0.653865	-0.813407
S-	-0.036009	-0.39329
OH	-0.10118	-0.740073

References

1. J Cramer ,Essentials of computational Chemistry,2nd ed. John Wiley & Sons, inc: England,2004.
2. D. Young "Computational Chemistry: A Practical Guide for Sons , 2001, p(1,3,15,21,22,28,31,37,42).
3. P. W. Atkins, R. S. Friedma "Molecular Quantum Mechanics" Oxford(1997).
4. J. H. Krieger, C & E News, May 12(1997), pp 30.
5. E. K. Wilson, C & E News April 27(1998) , pp 31.
6. F. Jensen, Introduction to computational Chemistry, 2nd ed.; John Wiley&Sons, inc: England, 2007, p(1,2,80,98-149,469).
7. B. Lynch and P. Fast, "Introdaction To Computation Chemistry", 2nd ed. Cambridge (2005),Chapter 11, p 323.
8. M. C.Zerner, K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd , In Reviews in Computational, New York, Vol. 2, pp. 313(1991).
9. Kahn, UC Santa Barbara, Department of Chemistry and Biochemistry (2007)
10. T. Pilipenco, V. A. Zaets, E. R. Falendysh and Y. I. Gorlv, Theoretical and Experimental Chemistry,Vol. 24, No.6 , (1988) .
11. Sandip K. Rajak, Nazmul Islam, Dulal C. Ghosh, . " Modeling of the Chemico-Physical Process of Protonation of Molecules Entailing Some Quantum Chemical Descriptors ". Journal of Quantum Information Science, 2011,vol. (1) ,P - 87-95 .
12. Mohamed K. Awada, Mohamed R. Mustafab, Mohamed M. Abo Elnga, "Computational simulation of the molecular structure of some

- triazoles as inhibitors for the corrosion of metal surface" . [Journal of Molecular Structure](#) : , 15 November 2010, [Vol. 959](#), PP : 66–74
13. Hyper Chem. 7.5 Feature Summary 2003. Hyper Cube , In
URL-http://www.hyper.com
14. Walker, S. R. (2012). [Trends and Changes in Drug Research and Development](#). Springer Science & Business Media. p. 109. [ISBN 9789400926592](#)
- 15 . soto-morales, francisco Y gomez-jeria, juan s." A theoretical study of the inhibition of wild-type and drug-resistant htv-1 reverse transcriptase by some thiazolidene benzene sulfon amide derivatives". j. cHIL. cHEM. sOC. .
- 16 . Rehab M. Kubba, and .2007, Vol.52, N.3, PP.1214-1219
- Ali Abdul Sallam "Quantum Mechanical Calculations of R-O Journal of Science, 2013, Vol 54, No.4, pp:739-752
17. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44093>
18. Sandip K. Rajak, Nazmul Islam, Dulal C. Ghosh, . " Modeling of the Chemico-Physical Process of Protonation of Molecules Entailing Some Quantum Chemical Descriptors ". Journal Quantum Information Science, 2011,vol. (1) ,P - 87-95
19. Mohamed K. Awada, Mohamed R. Mustafab, Mohamed M.Abo Elnga, "Computational simulation of the molecular structure of some triazoles as inhibitors for the corrosion of metal surface" . Journal of Molecular Structure: , 15 November 2010, Vol. 959, PP : 66–74

Theoretical study of Captopril Derivatives as a possible drugs by using Quantum mechanics methods

Abstract

The project concern with using of Quantum mechanics Calculation methods Semi – empirical (AM1, PM3) methods by using the program Hyper chem. 8.08 to calculate the equilibrium geometrical structure of the drugs. Captopril and it's derivatives (R= -NH₂, -O, -CL, -S, -OH)

Which are yet unused as a drugs .The physical properties of the drugs and it's derivatives Were calculate at their equilibrium geometrical structure as total energy entropy , free energy , heat capacity, dipole moment, EHOMO, ELOMO, Electronic energy, Nuclear energy, Ionization energy, Electron affinity and the IR, UV-Vis spectra . The theoretical results showed that energy of the derivatives (- OH, - O) Were similar to that of the drug and both have an ionization energy similar to that the drug, this result was improved by the similar polarity of the drug and derivatives.