

دراسة نظرية لطيف الأشعة تحت الحمراء مع حساب طاقات التكسير الحراري للأصرة C-O في بعض مشتقات الامبيسيلين الدوائية

رحاب ماجد كبة

قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة بغداد، الجادرية، بغداد-العراق.

الخلاصة

تضمن البحث استخدام طرق ميكانيك الكم التقريبية شبه التجريبية Semi-empirical method (PM3) باستخدام برنامج Gaussian-03 في حساب ترددات الاهتزاز الاساسية وشدة امتصاص الاشعة تحت الحمراء مع بعض الصفات الفيزيائية، عند الشكل الهندسي التوازني لبعض مشتقات الامبيسيلين الدوائية المتضمنة مجاميع-1 (Methyl, Ethyl, Propyl, Benzyl, Fructosyl, 3-Glycosyl, 3-1,2,5-Trihydroxy Pyran and 2-Ethyl Carbonate) ، وتشخيص جميع ترددات الاهتزاز تكافؤيا و بعدد 3N-6 وادراج الهم منها. تم أيضا دراسة و مقارنة طاقات التكسير الحراري للأصرة C-O التي تربط مجموعة الاستر في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له وفي كل من المشتقات، كذلك مقارنة الطاقة الكلية للمشتقات قبل (عند الشكل الهندسي التوازني) و بعد عملية التكسير و عند الحالة الانتقالية الفراغية المحتملة للتكسير مع استخراج طاقة التنشيط العائدة لهذا التكسير. أظهرت النتائج عدم امكانية استخدام مشتقات الاستر المتضمنة مجاميع (Methyl, Ethyl, Propyl, Benzyl, 1-Fructosyl) كحوامل لدواء الامبيسيلين وامكانية استخدام مشتقات الاستر المتضمنة مجاميع (3-Glycosyl, 3-1,2,5-Trihydroxy Pyran and 2-Ethyl Carbonate) كحوامل لهذا الدواء.

الكلمات المفتاحية: كسر الاصرة C-O، مشتقات الامبيسيلين الدوائية.

المقدمة

وفق نظرية دوال الكثافة الالكترونية (DFT)، بحساب طاقة التنشيط (Ea) لكسر الاصرتين (C-C) و

(C-H) نظريا، بوساطة (acidic zeolite) لجزئية الايثان [14]. و في عام (1997) قام العلماء (Mebal, Lin, Yang, and Lee) بدراسة نظرية لميكانيكية تفكك جزئية البنزين باستعمال برنامج (Gaussian O2) [15].

كذلك قام العلماء (Zyubina, Kim, Lin, Mebel and Bandrauk) عام (2002) باستخدام نظرية دوال الكثافة الالكترونية (DFT) بدراسة طرق تفكك جزئية البنزين ذات الشحنة الثلاثية الموجبة لغرض فهم ميكانيكية التفكك الايوني لهذه الجزئية بعد التعرض لحزمة شديدة من الليزر [16]. و في عام (2003) استخدم (H.H. Abed Alla) نموذج الحساب التقريبي شبه التجريبي (PM3)، لغرض ايجاد أفضل طريقة للتحليل الكمي والنوعي للمركبات الهيدروكاربونية متعددة الحلقات العطرية (PAH's)، وتطبيقها على القطوع النفطية التي تحتوي على نسب كبيرة

استخدمت الطرائق شبه التجريبية والاساسية المكتملة خلال العقود السابقة على نطاق واسع في الدراسات النظرية، وهناك الكثير من الكتب والابحاث [1-6]، التي توضح الجانب النظري لهذه الطرق والاختلافات فيما بينها وطبيعة النتائج الرقمية لها.

أثبتت هذه الطرائق ومن خلال الدراسات الكثيرة والبحوث المنجزة [7-11]، كفاءتها في إعطاء نتائج كمية وسريعة قريبة من النتائج التجريبية خاصة في حسابات القيم الطاقية للجزئيات المختلفة في حالتها التوازنية المستقرة، وكذلك في حساب ودراسة أطيف الأشعة تحت الحمراء على وفق نظرية المجموعة [12]، وفي دراسة نواتج السبل التفاعلية [13]. و في ما يخص المحاولات لاجراء الحسابات في مجال التكسير الحراري والمحفز موضوع بحثنا هذا، فقد قام العلماء (Blaszowski, Nascimento, and Van Santen) في عام (1996) وباستخدام طريقة الحساب التام

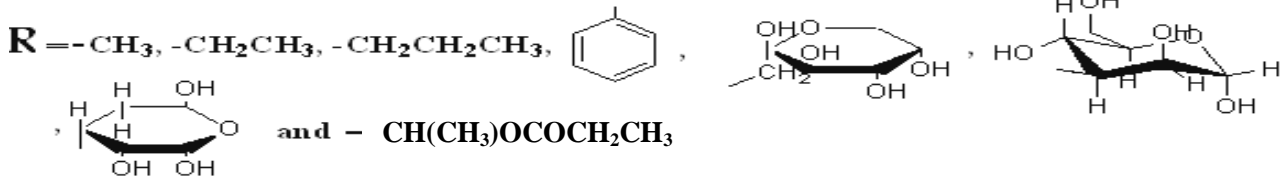
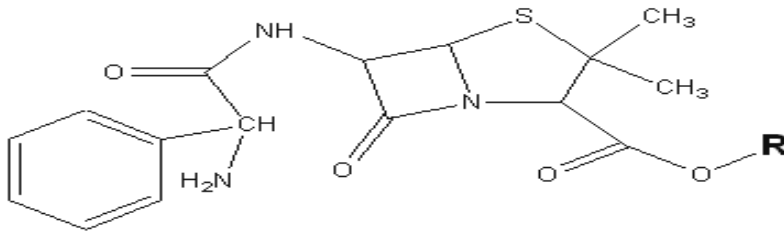
رحاب ماجد كبة

في بحثنا هذا تم استخدام طريقة الحساب التقريبية شبه التجريبية (PM3)، لحساب طاقات التنشيط و طاقات التفاعل لكسر الاصرة (C-O) التي تربط مجموعة الاستر في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له، في بعض مشتقات الامبيسيلين، ودراسة مدى استقراره و طبيعة نواتج التكسير الحراري لهذه المشتقات.

و تجدر الاشارة الى عدم وجود حسابات مماثلة في الادبيات المحلية والعالمية على حد سواء لدراسة التكسير الحراري لامثال هذه الجزيئات، لذا تعد نتائج حساباتنا مؤملة.

طريقة الحساب

تضمنت طريقة الحساب المكتملة، رسم الصورة الاولية للشكل الهندسي الفراغي للمشتقات الدوائية المراد حسابها، شكل (1)، (إدخال الإحداثيات الداخلية (Internal coordinates) المتمثلة بأطوال وزوايا التآصر)، ومن ثم حساب الشكل الهندسي المتوازن (Equilibrium geometry) للمشتقات، واثالي التكوين (Heat of formation) بالإضافة إلى حدود طاقة وقيم فيزيائية اخرى باستخدام أنموذج الحساب PM3 ضمن برنامج Gaussian-03 [22]، و قد تمت فيه حسابات هارترتي فوك للمجال غير المحدد (Unrestricted Hartree Fock).



شكل (1) مشتقات الامبيسيلين التي تم حسابها.

مقارنة، اشارة الى تقارب ثوابت القوى لها، وعلى خلاف ذلك فان طول الاصرة C=O في مشتقي الامبيسيلين Trihydroxy Pyran Ampicilate 3-1,2,5 و 2-Ethyl Carbonate Ampicilate اللذان يتوقع امكانية استخدامهما كمشتقين دوائيين و العائدة لمجموعة (β)

من هذه المركبات، مع دراسة نظرية للتكسير الحراري والمحفز (Thermal Catalytic Cracking) لهذه المركبات، و دراسة مقدار الاستقرار الحراري لهذه النواتج، بغرض تبيان مدى امكانية الاستفادة من هذه النتائج تجريبيا عن طريق التحضير والانتاج [17]. و في عام (2005) تم حساب طاقة التنشيط اللازمة لكسر اصرة (C-H) لجزيئة البنزين من قبل (R.M. Kubba) بواسطة طريقة الحساب (DFT) و باسلوب (B3LYP) [18]. و في عام (2008) قام العلماء (Hemelsoet, Speybroeck, and Waroquier) بدراسة التغير الذي يحصل في الاثالي أثناء عملية التكسير الحراري لاصرتي (C-C) و (C-H) للمركبات الهيدروكربونية [19].

و حديثا وفي عام (2009) قام العالمين (Hayden and Houk) باعداد دراسة حول التشوه في طاقة الترابط وطاقة التنشيط عند الحالة الانتقالية لعدد واسع من المركبات الهيدروكربونية متعددة الحلقات العطرية المتجانسة منها وغير المتجانسة [20].

و في عام 2010 قام (M.M.S.Mualla) بحساب طاقات التنشيط و طاقات التفاعل لكسر الاصرتين (C-C) و (C-H) لبعض الجزيئات العطرية والحلقية حراريا [21].

النتائج والمناقشة

من دراسة أطوال الاواصر وبعض الصفات الفيزيائية المحسوبة، عند الشكل الهندسي التوازني جدول (1)، لثلاث من هذه المشتقات كأنموذج، يمكن ملاحظة أن معظم أطوال الاواصر المشتركة في المشتقات الثلاث اما متساوية أو

من طاقة التكوين للاسترين الثانويين 3-1,2,5-2-Ethyl Trihydroxy Pyran Ampicillinate و Carbonate Ampicillinate، أي أنه أكثر استقرار من الاسترين الثانويين. وكذلك الفرق الطاقي اللازم للانتقال بين أعلى مدار محجوز بالالكترونات الى أوطأ مدار غير محجوز بالالكترونات $\Delta E_{LUMO-HOMO}$ أكبر للاسترين الاولي مما هو للاسترين الثانوي، أي أن الاسترين الثانويين أقل استقرارا أيضا من الاسترين الاولي توافقا مع القيم الطاقية الكلية.

lactam ring) أقصر مما في مشتق الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicillinate والذي لا يتوقع امكانية استخدامه كمشتق دوائي، أي أنها أقوى وثابت القوى لها أكبر و مثل ذلك بالنسبة لطول الاصرة C=O لمجموعة الاستر في الجزء الدوائي لهما. و يلاحظ العكس عند طول الاصرة C-O في مجموعة الاستر في الجزء الدوائي والمرتبطة بالمجموعة الحاملة للجزء الدوائي، فهي أطول أي أن ثابت القوى لها أقل.

ومن جدول (1) أيضا يمكن ملاحظة أن طاقة التكوين (ΔH_f) للاسترين الاولي 1-Fructosyl Ampicillinate أقل

جدول (1)

حسابات الشكل الهندسي التوازني مع بعض الصفات الفيزيائية لبعض مشتقات الامبيسيلين.

Bond length (Å)	1-Fructosyl Ampicillinate	3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicillinate	2-Ethyl Carbonate Ampicillinate
C-H (aromatic)	1.094	1.095	1.095
C-C (aromatic ring)	1.390	1.390	1.390
C-CH (aromatic)	1.506	1.505	1.506
C-NH ₂	1.481	1.481	1.482
N-H (NH ₂)	0.998	0.998	0.997
C=O amide	1.222	1.221	1.221
N-H amide	1.000	0.997	1.000
C-H (β lactam ring)	1.116	1.116	1.120
C=O (β- lactam ring)	1.197	1.195	1.196
C-N (β- lactam ring)	1.516	1.513	1.517
C-C (β- lactam ring)	1.570	1.572	1.572
CH ₃ -C-S (penta ring)	1.873	1.875	1.871
C-C (penta ring)	1.564	1.565	1.563
HC-N (penta ring)	1.516	1.478	1.517
HC-S (penta ring)	1.824	1.815	1.819
SC-N	1.516	1.513	1.517
C-H (CH ₃)	1.105	1.101	1.101
C- CH ₃	1.520	1.522	1.525
C- CO ₂	1.526	1.537	1.537
O-C=O ester	1.215	1.211	1.208
O=C-O ester	1.358	1.368	1.375
C-O ester-prodrug***	1.425	1.433	1.405
C(cyclo)-OH(axial)	1.409	1.400	-----
C(cyclo)-H(equatorial)	1.411	1.391	-----
Molecular formula	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₉ S	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₈ S	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₇ S
m.wt. g/mol.	511.546	481.520	465.52
ΔH_f kcal/mol	-312.039	-278.110	-231.941
ΔH_f kJ/ mol	-1305.575	-1158.5283	-970.441
E _{HOMO} (eV)	-9.626	-9.672	-9.676
E _{LUMO} (eV)	-0.420	-0.538	-0.549

$\Delta E_{LUMO-HOMO}$	9.206	9.134	9.127
Dipole moment (Debye)	7.029	3.851	1.064

Fructosyl Ampicilate، جدول (3)، في حين أن تردد مط الاصرة C-O التي تربط مجموعة الاستر في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له وفي جميع مشتقات الامبيسيلين التي لا يتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية، أكبر ($1363-1366 \text{ cm}^{-1}$) من تردد مط الاصرة C-O وفي جميع مشتقات الامبيسيلين التي يتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية ($1333-1340 \text{ cm}^{-1}$)، (جدول (6)) أي أن ثابت القوة (K) لهذه الاصرة في مشتقات الامبيسيلين للنوع الاول أكبر وفق العلاقة $\nu = (1/2\pi)(K/\mu)^{1/2}$ ، وبالتالي هي أصعب كسرا، ويتفق هذا مع جميع النتائج التي تم الحصول عليها. وقد تم استخدام برنامج Gaussian-03 لرسم بعض أنماط الحركة الاهتزازية العائدة لكل من مشتقي الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicilate شكل (3) و 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicilinat شكل (4).

حساب طيف الاشعة تحت الحمراء

تم حساب ترددات الاهتزاز وشدة امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء لمشتقات الامبيسيلين وفق طريقة الحساب PM3 و باستخدام برنامج الحساب Gaussian-03 وبعده 3N-6 كما تم تصنيف عائدة كل نمط منها تكافؤيا، مع مقارنة أهم الانماط في جميع المشتقات. كانت النتائج جيدة مقارنة بالقيم التجريبية المقاسة لمشتقات دوائية مقارنة [23-24]. و يوضح الجدولان (2) و (3)، أنموذجا لبعض أنماط الترددات المحسوبة لثلاث من الجزئيات قيد البحث. لوحظ وبوضوح أن قيم معظم الترددات المحسوبة والعائدة لانماط مشتقات الامبيسيلين التي يتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية مثل 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicilate، أما مساوية أو أكبر من قيم ترددات الانماط العائدة لانماط مشتقات الامبيسيلين التي لا يتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية مثل مشتق الامبيسيلين 1-

جدول (2)

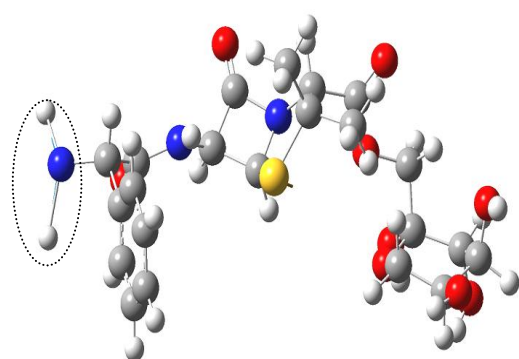
ترددات الاهتزاز و شدة امتصاص الاشعة تحت الحمراء لأهم الانماط في جزيئة 2-Ethyl Carbonate Ampicilate

	Discription	Ampicilate 2-Ethyl Carbonate (Calculated)		Exp.[23, 24]
		Frequency cm^{-1}	Intensity km/mol	Frequency cm^{-1}
ν_1	NH ₂ sym. str.	3520	7.125	3520
ν_2	NH ₂ asym. str.	3390	0.136	3450
ν_3	N-H str. amide	3293	39.738	3290
ν_4	CH ₃ sym. str.	3184-3080	2.211-3.158	-----
ν_5	CH ₃ asym. str.	3079-3071	47.288-13.951	-----
ν_6	CH sym. str. (arom. ring)	3066-3044	23.436	3050
ν_7	OCH ₂ sym. str. aliphatic	2989	0.208-4.188	2950-2980
ν_9	O CH ₂ asym. str.	2941	0.022	-----
ν_{10}	NHC-H str. (β lactam ring)	2867	39.821	2851
ν_{11}	NC-H str. ring 5	2829	21.341	-----
ν_{12}	NH ₂ C-H str.	2787	2.519	-----
ν_{13}	C=O str. ring 4 (B lactam ring)	1774*	365.100	1775
ν_{14}	C=O str. (ester)	1661*	202.480	1718
ν_{15}	C=O str. (carbonate)	1710*	521.480	1700
ν_{16}	C=O str. (amide)	1663*	345.670	1660
ν_{17}	(CC) sym. str. (arom. ring)	1556-1542*	0.415-0.078	1570-1500
ν_{18}	δ NH ₂ (scissoring)	1661	10.426	-----

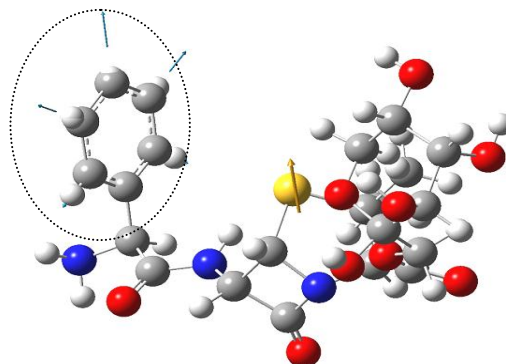
V ₁₉	C-C asym. str. (arom. ring)	1595-1442	4.183-10.495	1580-1425
V ₂₀	CH ₃ CH ₂ C-O str. (carbonate)	1488	429.210	-----
V ₂₁	δNH amide (rocking)	1452	77.557	-----
V ₂₂	δCH ₃ (scissoring)	1412-1387	1.734-1.619	-----
V ₂₃	C-N str.	1335	28.577	1326-1388
V ₂₄	(O=C-O)-C str. *****	1332	101.868	-----
V ₂₅	CCC str. (arom. ring)	1313	1.799	-----
V ₂₁	δCH	1305-1200	41.266-14.301	-----
V ₂₆	γCH (wagging)	1193-1164	16.595-34.011	-----
V ₂₇	δCH (rocking) (aromatic)	1159	14.591	-----
V ₂₈	δCH (scissoring) (aromatic)	1150	1.022	-----
V ₂₉	γ (C-H) (rocking)	1135-1111	0.144-8.827	-----
V ₃₀	γNH ₂ (wagging)	1122	65.668	-----
V ₃₁	C-S str.	640	9.484	600-580

γ: out of plane bending vibration., δ: in- plane bending vibration., Ring 5: cyclopentane ring.

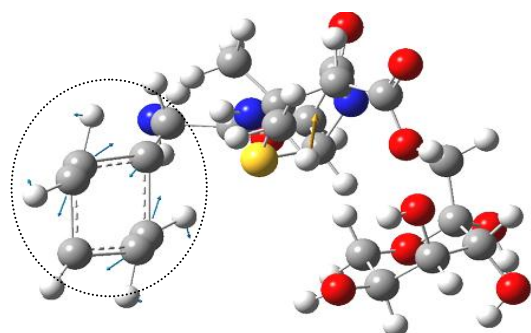
*: 0.866 scaling factor for C=O stretching and C=C symmetric stretching vibrations.



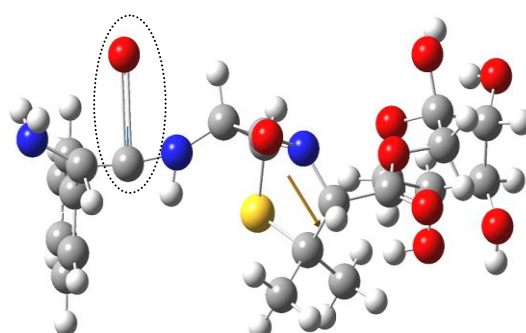
v₃, 3520 cm⁻¹
NH₂ symmetric stretching vibration



v₁₀, 3049 cm⁻¹
CH stretching vibration (aromatic ring)

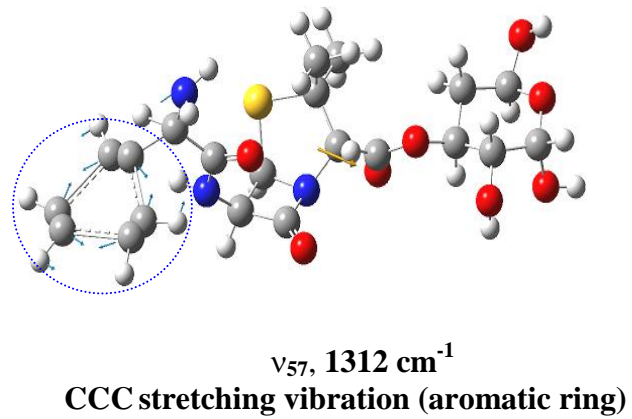
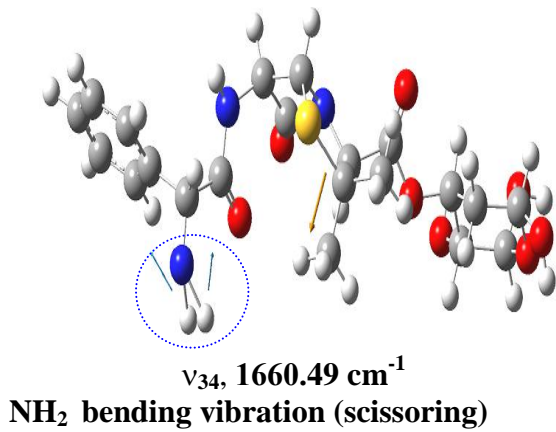
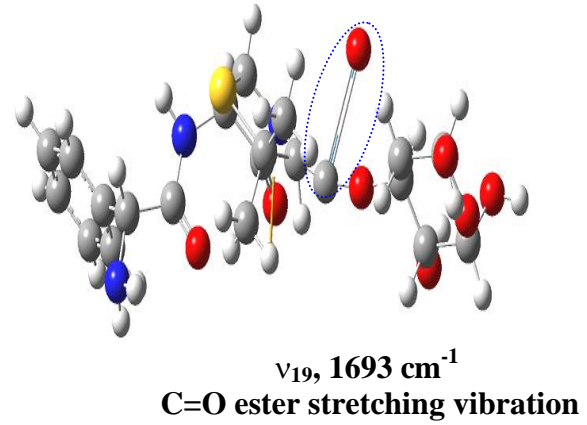
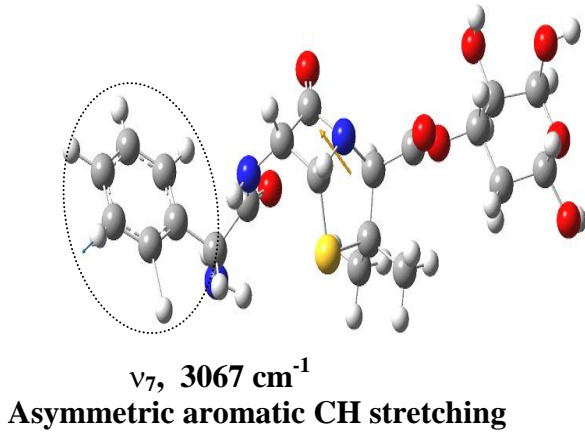


v₂₁, 1555 cm⁻¹
CC stretching vibration (aromatic ring)



v₂₀, 1650 cm⁻¹
C=O amide stretching vibration

شكل (3) الاشكال البيانية الواصفة لبعض أنماط الحركة الاهتزازية لمشتق الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicilate



شكل (4) الاشكال البيانية الواصفة لبعض أنماط الحركة الاهتزازية لمشتق الامبيسيلين 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran .Ampicilinate

طاقة نواتج التكسير الحراري عند الحالة الانتقالية لمشق الاستر الثاني في الحالة الانتقالية (-213 kcal/mol) جدول (5) و شكل (8). أما بالنسبة لطاقة نواتج التكسير الحراري للمشتقين، فطاقة نواتج التكسير الحراري للمشتق الاول، جدول (4) أقل (-313 kcal/mol) من طاقة نواتج التكسير الحراري للاستر الثاني (-284 kcal/mol) جدول (5)، كما وأعطت الامبيسيلين كأحد نواتج التكسير لهذا المشتق و هي الغاية من دراسة هذا التكسير، في حين لم يتم الحصول على الامبيسيلين كنتاج للتكسير الحراري للاستر الاول شكل (6).

و من حرارة التكوين المحسوبة يستدل أيضا ان تفاعل تكسير الأصرة C-O باعث للحرارة أي exothermic

الحسابات المكتملة لطاقات كسر الأصرة C-O في مشتقات الامبيسيلين المحسوبة

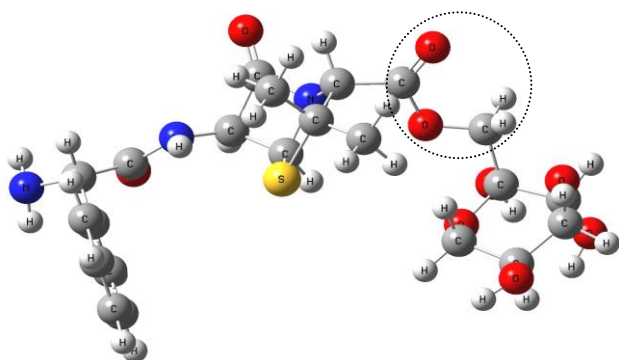
نتج عن كسر أصرة C-O التي تربط مجموعة الاستر في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له في جميع المشتقات المحسوبة جزيئة ثنائية الجذر الحر عند الخطوة الأولى للتكسير و قسم كل من المشتقات إلى قسمين في المراحل الوسطية من التكسير. وكأ نموذج للمقارنة بين مشتقين أحدهما لم يعط الامبيسيلين كنتاج للتكسير الحراري 1- Fructosyl Ampicilinate والآخر أعطى 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicilinate، وجد أن طاقة نواتج التكسير الحراري عند الحالة الانتقالية لمشق الاستر الاول جدول (4) و شكل (5) أقل (-227 kcal/mol) من

-312.22293	3.20
-313.05758 P.	3.30

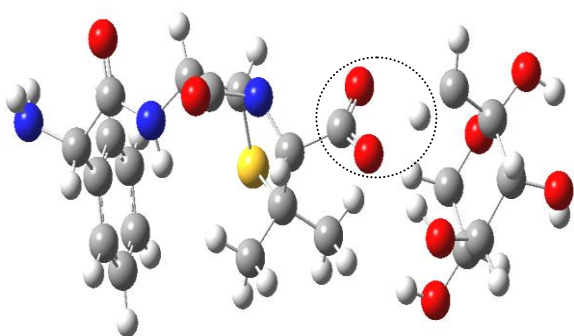
$$Ea^{\#} = -227.096 - (-313.057) = 85.961 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta H_f = -313.057 - (-313.223) = -0.166 \text{ kcal/mol}$$

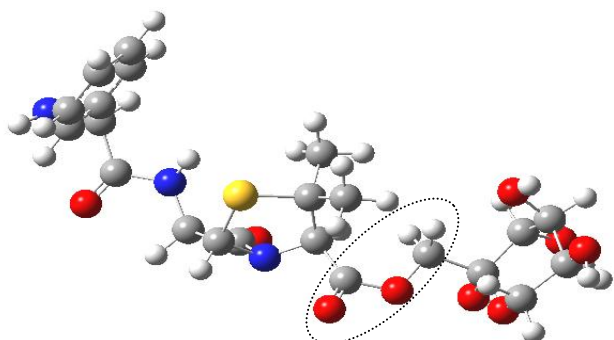
ويوضح شكل (6 (a-c))، مراحل كسر الاصرة C-O في مشتق الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicilate.



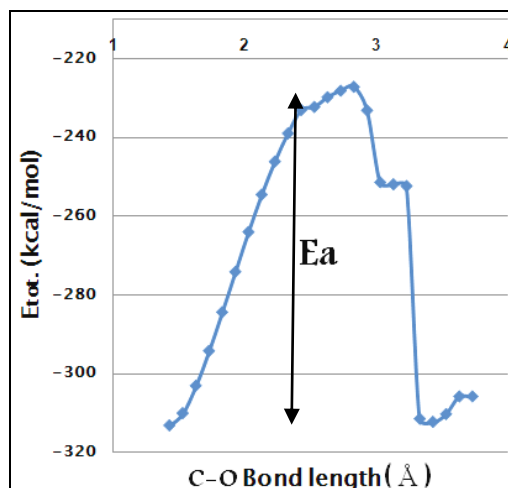
شكل (6-a) الصيغة الفراغية المؤملة عند الشكل الهندسي التوازني وعند البعد 1.42 انكستروم للاصرة C-O.



شكل (6-b) الصيغة الفراغية المؤملة في الحالة الانتقالية، و يلاحظ فيها انفصال ذرة H و تموقعها منتصف مجموعة CO₂ الاسترية في الحالة الرنينية لها.



للمشتقين، كما أن صغر قيمة انتالبي التكوين للاستر الاولي يشير الى سهولة التفاعل الرجوعي والعكس للاستر الثاني، أما بالنسبة لطاقة التنشيط فهي أكبر لكسر أصرة C-O في مشتق الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicilate و أقل أو اسهل لكسر أصرة C-O في مشتق الامبيسيلين 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicilate.



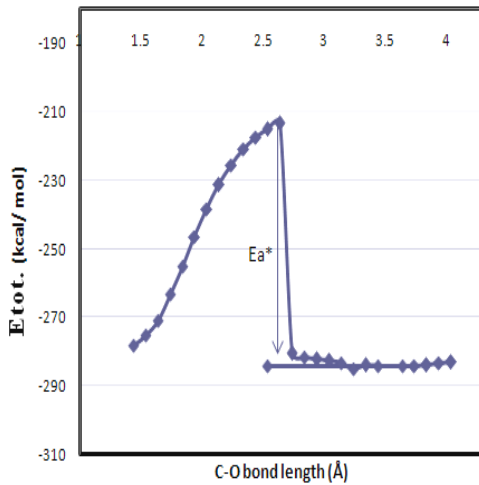
شكل (5) منحنى الطاقة لتغير الطاقة الكلية المحسوبة باسلوب PM3 لنواتج تكسير الاصرة C-O في مشتق الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicilate.

جدول (٣)

تغير الطاقة الكلية لمشتق الامبيسيلين 1-Fructosyl Ampicilate مع تغير طول الاصرة CO.

$E_{tot.} \text{ (kcal/mol)}$	$Bond \text{ length (C-O)} (\text{Å})$
-313.22308R.	1.42
-301.59800	1.62
-282.97358	1.82
-262.62722	2.02
-244.83663	2.22
-231.85428	2.42
-227.09663 t.s.	2.52
-229.02446	2.62
-313.05758	2.72
-312.50343	2.82
-311.07026	2.92
-308.87994	3.02
-312.22293	3.12

225.5227-	2.237
217.0577-	2.437
215.1027-	2.537
t.s. -213.3331	2.637
280.5586-	2.737
281.6851-	2.837
-283.2774	3.037
214.283-	3.237
284.1889-	3.437
284.2585-	3.537
P. -284.2653	3.637



شكل (8) منحنى الطاقة لتغير الطاقة الكلية المحسوبة

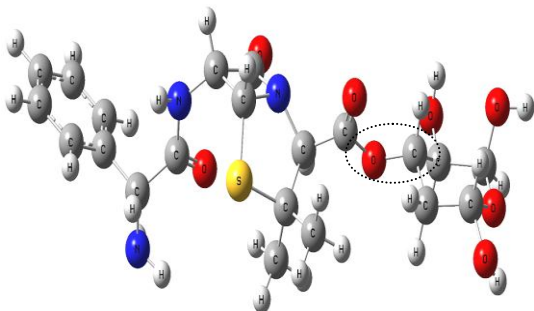
لنواتج تكسير الاصرة C-O في مشتق الامبيسيلين 3-1,2,5

.Trihydroxy Pyran Ampicilate

$$Ea^{\#} = -213.3331 - (-278.1029) = 64.7698 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta H_c = -284.2653 - (-278.1029) = -6.19624 \text{ kcal/mol}$$

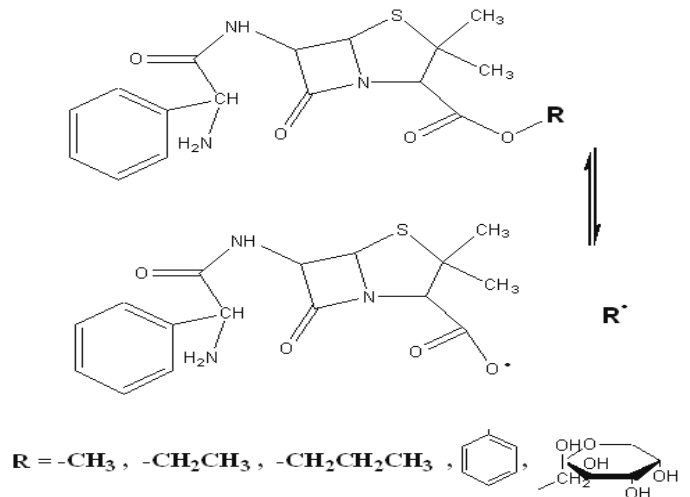
و يوضح شكل (9(a-c))، مراحل كسر الاصرة C-O المرتبطة بمجموعة الاستر في مشتق الامبيسيلين 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicilate الذي أعطى الامبيسيلين كأحد نواتج التكسير الحراري.



شكل (6-c) الصيغة الفراغية المؤملة عند البعد 3.3 انكستروم و يلاحظ فيها اعادة ارتباط الاصرة C-O، و اعادة تكوين اشكل الهندسي الفراغي الاولي للجزيئة.

شكل (6) مراحل كسر الاصرة C-O لمشتق الامبيسيلين 1-
.Fructosyl Ampicilate

و يمكن توضيح الشكل العام لنواتج التكسير الحراري للاصرة C-O في مشتقات الامبيسيلين التي لايتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية بالمعادلة الاتية، شكل (7).



شكل (7) الشكل العام لنواتج التكسير الحراري للاصرة C-O في مشتقات الامبيسيلين التي لايتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية.

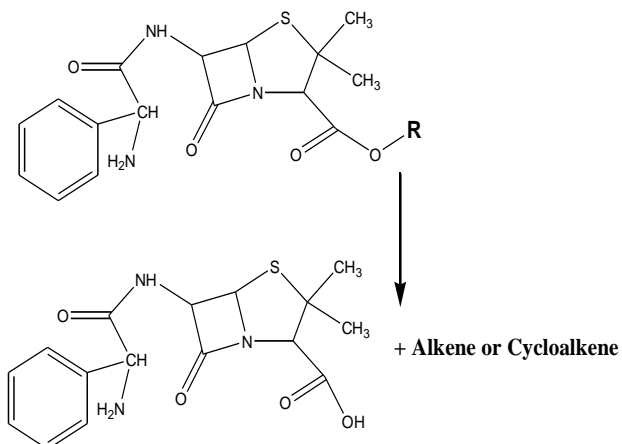
و يوضح جدول (5) و شكل (8) تغير الطاقة الكلية في مشتق الامبيسيلين Trihydroxy Pyran 3-1,2,5 Ampicilate مع تغير طول الاصرة C-O.

جدول (٤)

تغير الطاقة الكلية لمشتق الامبيسيلين 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicilate مع تغير طول الاصرة C-O.

E_{tot} (kcal/mol)	Bond length(C-O)(Å)
-278.1029 R.	1.437
270.8249-	1.637
254.9659-	1.837
238.4787-	2.037

و يمكن توضيح الشكل العام لنواتج التكسير الحراري للاصرة C-O في مشتقات الامبيسيلين التي يتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية بالمعادلة الآتية، شكل (10).



شكل (10) الشكل العام لنواتج التكسير الحراري للاصرة C-O في مشتقات الامبيسيلين التي يتوقع امكانية استخدامها كمشتقات دوائية.

وتتطابق هذه النتائج مع ما يقابلها في الادبيات تجريبيا والمتعلقة بالمجاميع التي لم يمكن استخدامها كحوامل لدواء الامبيسيلين (1- Benzyl, Ethyl, Propyl, Methyl) و Fructosyl، والتي أمكن استخدامها كحوامل لهذا الدواء $CH_2CH_3COCH(CH_3)CH_2$ [25]، وتبقى نتائج امكانية استخدام المجموعتين 3-Glycosyl و 3-1,2,5-Trihydroxy Pyran كحاملتين لدواء الامبيسيلين مؤهلة. ويمكن تلخيص أهم نتائج البحث في جدول (6).

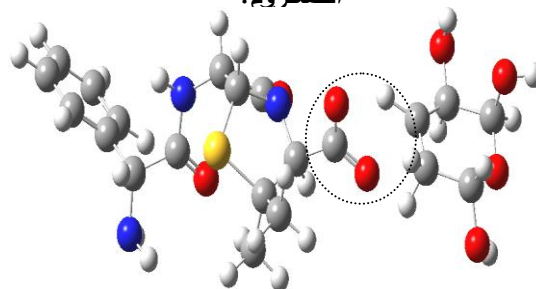
جدول (6)

طاقات تكسير الاصرة C-O المحسوبة في بعض مشتقات الامبيسيلين مع بعض الصفات الفيزيائية.

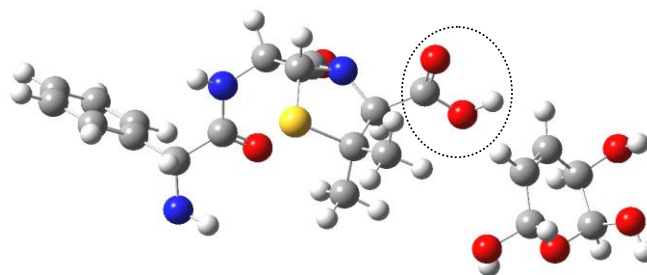
Molecule	(C-O) length(Å)	Freq. (cm ⁻¹)	E _{tot.} kcal/mol Reactant	E _{tot.} kcal/mol Product	Δ H cracking kcal/mol	E _a * kcal/mol
(1 ⁰) Methyl Ampicillinate	1.411	1354	100.928-	-100.255	0.672	78.618
(1 ⁰) Ethyl Ampicillinate	1.430	1365	-105.136	104.978-	-0.281	77.666
(1 ⁰) Propyl Ampicillinate	1.429	1364	-106.794	-110.244	-3.523	73.050
(2 ⁰) Benzyl Ampicillinate	1.496	1366	63.943-	-54.505	6.144	81.160
(1 ⁰) 1-Freptosyl Ampicillinate	1.425	1363	-313.223	-313.057	0.164	85.961
(2 ⁰) 3-Glycosyl Ampicillinate	1.431	1330	-358.632	-332.382	26.249	39.386
(2 ⁰) 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicillinate	1.433	1333	278.102-	-284.265	-6.196	64.777
(2 ⁰) 2-Ethyl carbonate Ampicillinate	1.405	1332	-232.916	-197.304	35.212	61.727

شكل (9-a) الصيغة الفراغية المؤهلة عند الشكل الهندسي التوازني (-278. 1029 kcal/mol) وعند البعد 1.42

انكستروم.



شكل (9-b) الصيغة الفراغية المؤهلة للحالة الانتقالية لتكسير الاصرة C-O وعند البعد 2.6 انكستروم (transition state -213.333 kcal/ mol).



-103.76 kcal/ mol

-165.27 kcal/ mol

شكل (9-c) الصيغة الفراغية المؤهلة لمشتق الامبيسيلين 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicillinate عند البعد 3.6 Å للاصرة C-O.

شكل (9) مراحل كسر الاصرة C-O في مشتق الامبيسيلين 3-1,2,5 Trihydroxy Pyran Ampicillinate.

الاستنتاجات

- "Quantum chemistry in the 21st century", *Pure Appl. Chem.*;72 :1405-1423, **2000**.
- [3] Stephens P. J., Devlin F. J., Chabalowski C. F., and Frisch M. J., " Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields." *J. Phys. Chem.* ; 98: 11623-11627, **1994**.
- [4] Kohn W., Becke A. D., and Parr R. G., " Density Functional Theory of Electronic Structure.", *J. Phys. Chem.*;100:12974-12980, **1996**.
- [5] Lewars E., Computational Chemistry "Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics", *Chemistry Department, Trent University, Peterborough, Ontario, Canada*. P. 355-377, **2003**.
- [6] Becke A. D., "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories", *J. Chem. Phys.*, 98: 1372-1377, **1993**.
- [7] Becke A. D., "Density-Functional Thermochemistry. III The role of exact exchange", *J. Chem. Phys.*;98: 5648-5652, **1993**.
- [8] Becke A. D., "Density-Functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour.", *Phys. Rev.* ; A38: 3098-3100, **1988**.
- [9] Lee C., Yang W., and Parr R. G., "Development of the colle-salvetti correlation- energy formula in to a functional of the electron density." *Phys. Rev.* ;B 37: 785-789, **1988**.
- [10] Collins J. B., Schleyer P. V. R., Binkley J. S., and Pople J. A. "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 17. Geometries and binding Energies of Second-row Molecules. A Comparison of Three Basis Sets", *J. Chem. Phys.* ;64: 5142, **1976**.
- [11] (a) Gordon M. S., Binkley J. S., Pople J. A., Pietro W. J., and Hehre W., J. "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 22. Small Split-Valence Basis Sets for Second-Row elements", *J. Am. Chem. Soc.*; 104: 2797-2803, **1982**. (b) Pietro W. J., Francl M. M., Hehre W. J., Defrees D. J., Pople J. A., and Binkley J. S. "Self-consistent molecular orbital methods. 24. Supplemented small split-valence basis sets

من دراسة نواتج التفسير الحراري لمشتقات الامبسيلين المحسوبة، لم تعط مشتقات الامبسيلين المعوضة بمجاميع (Methyl, Ethyl, Propyl, Benzyl and 1-Fructosyl) الامبسيلين كأحد نواتج التفسير لهذه المشتقات، في حين أعطت مشتقات الامبسيلين المعوضة بمجاميع (3-Glycosyl, 3-1,2,5-Trihydroxy Pyran and 2-Ethyl Carbonate) الامبسيلين كنواتج للتفسير الحراري و هي الغاية من دراسة هذا التفسير، و بالتالي يتوقع عدم امكانية استخدام المجاميع الاولى كحوامل لدواء الامبسيلين، وامكانية استخدام المجاميع الثانية كحوامل لهذا الدواء. كما يستدل أن التفاعل أكثر احتمالاً في المجاميع التي تعطي استر ثنائي (2^0)، من المجاميع التي تعطي استر أولي (1^0). و لوحظ أن طاقة التنشيط لكسر الأصرة C-O في مشتقات الامبسيلين التي أعطت الامبسيلين كنواتج للتفسير الحراري و بصورة عامة، أقل من طاقة التنشيط لكسر الأصرة C-O في مشتقات الامبسيلين التي لم تعط الامبسيلين كنواتج للتفسير الحراري، أي أن تفاعل الكسر فيها أسهل حصولاً. و من حرارة التكوين المحسوبة يستدل ان تفاعل تكسير الأصرة C-O يمكن أن يكون باعث للحرارة Exothermic أو ماص للحرارة Endothermic، مع صغر قيمة حرارة التكوين في مشتقات الامبسيلين التي لم تعط الامبسيلين كنواتج للتفسير الحراري.

محصلة النتائج تشير الى امكانية ممتازة لاستخدام حسابات ميكانيك الكم بهدف تحديد المشتقات الدوائية الاصلح استخداماً كأدوية مع امكانية التوقع المسبق لنواتج التفسير لتحديد الاصلح منها والاكثر أماناً والاقبل سمية.

شكر: الى الاستاذ الفاضل الدكتور يوسف علي الفتاحي لاشارته الى احتمالية وجود أهمية لدراسة كسر الأصرة C-O المعنية في مشتقات الامبسيلين.

References

- [1] Fomina L., Porta B., Acosta A., and Fomine S., "Novel substituted 1-amino-4,5-8-naphthalenetricarboxylic acid-1,8-lactam-4,5-lmides: experimental and theoretical study." *J. Phys. Org. Chem.* ;13: 705-712, **2000**.
- [2] Barden C. J., and Schaefer H. F. III,

- [20] Hayden A.E. and Houk K.N., *J. Am. Chem. Soc.*, ;131 (11): 4084-4089, **2009**.
- [21] Mualla M.M.S., "Calculated Activation and Reaction Energies of (C-H) and (C-C) Thermal Bond Rupture of Some Aromatic and Naphtha Molecule", M.Sc. Thesis, *College of Science, Baghdad University*, **2009**.
- [22] Gaussian 03, Revision A.1 and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA. **2003**.
- [23] مها قاسم محمد، اطروحة ماجستير "تحضير مشتقات أمبيسيلين كمستلزمات دواء محتمل"، كلية العلوم/ جامعة بغداد/ قسم الكيمياء/ **2005**.
- [24] وفاء وليد نافع، اطروحة ماجستير "تحليلات طيفية ودراسة السمية و الفعالية الحيوية من المضادات الحيوية المعروفة و بعض مشتقاتها غير المعروفة. كلية العلوم/ جامعة بغداد/ قسم الكيمياء/ ص (41- 47). **2006**.
- [25] Wilson C.O., Gisvold O. and Doerge R.F., *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, (10th) edition *Lippincott. N.Y.Reven.*, :P. 258-275, **1998**.
- for second-row elements", *J. Am. Chem. Soc.*; 104: 5039, **1982**.
- [12] a)- Kubba, R.M., Al-Ani R.R., and Shanshal, M., "Frequencies and Normal Modes of Vibration of Benz (a) anthracene Radical Ions.", *Z. Naturforsch.*; 60a:158-164, **2005**. : b)- Kubba R.M., S.H. Rida and A.H. Hanoon, "Vibration Frequencies, Normal Coordinates and IR Absorption Intensities of 1-; 1,2-; 1,3- and 1,2,3-Methylene Cyclobutane Derivatives", *Z. Naturforsch.*; 60a: 411-418, **2005**. :c)- Kubba R.M., Rida S.H. and Hanoon A.H., "Geometry, Vibration Frequencies, Normal Coordinates and IR Absorption Intensities of 6-Radialine.", *Z. Naturforsch.* ;60a: 419-423, **2005**.
- [13] Kubba R.M. and Abdullah H.H., "Theoretical Study of the Vibration Frequencies and IR Absorption Intensities for Tricyclobutabenzene compound with its Heating Energy Cracking". *National Journal of Chemistry.*; Vol. 18 :235-260, **2005**.
- [14] Blaszkowski S.R., Nascimento M.A.C., and Van Santen R.A., "Activation of C-H and C-C Bonds by an Acidic Zeolite: A Density Functional Study". *J. Phys. Chem.*, 100, 3463-3472, **1996**.
- [15] Mebel A. M., Lin S. H., Yang X. M., and Lee Y. T. "Theoretical Study on the Mechanism of the Dissociation of Benzene. The C₅H₃ + CH₃ Product Channel", *J. Phys. Chem. A*, 101, 6781-6789, **1997**.
- [16] Zyubina T.S., Kim G.-S., Lin S.H., Mebel A.M. and Bandrauk A.D."Dissociation pathways of benzene trication", *Chem. Phys. Lett.*, 359, 253-261, **2002**.
- [17] Abdulla H.H., "Thermal and Catalytic Cracking of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons"., Ph.D. Thesis, *College of Science, Baghdad University*, **2003**.
- [18] Kubba R.M., "Aromatic C-H Bond Rupture; A Density Functional, B3LYP, Study". *Z. Naturforsch.*; 60a: 861-862, **2005**.
- [19] Hemelsoet K., Speybroeck V.V., and Waroquier M., "Bond Dissociation Enthalpies of Large Aromatic Carbon-Centered Radicals", *J. Phys. Chem.*, ;A 112: 13566-13573, **2008**.

Abstract

PM3 calculations were carried out for the estimation of vibration frequencies, IR absorption intensities and normal coordinates of some prodrugs (R-ampicilate, where R is Methyl, Ethyl, Benzyl, 1-Fructosyl, 3-Glycosyl, 3-1,2,5-Trihydroxy Pyran and -CH(CH₃)COCH₂CH₃), all at their calculated equilibrium geometries. Assignment of the vibrations was done depending on the picture of their modes obtained from Gaussian-3 program. Also reaction path for the breakage of the C-O bond (which it connects the drug with its pro), for all the derivatives which were drawn. Comparisons were done among the total energies of the reactants, products, activation energies and transition states. The results show impossible use for ampicilate prodrugs with (Methyl, Ethyl, Propyl, Benzyl, 1-Fructosyl) groups, to give ampiciline drug on breakage of C-O bond, whereas ampicilate prodrugs with (3-Glycosyl, 3-1,2,5- Trihydroxy Pyran and 2-Ethyl Carbonate) groups could give an ampiciline drug on breakage of C-O bond.

Keywords:C-O Thermal Bond Rupture,
Ampiciline Prodrugs.