



دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء مع حساب طاقات التكسير الحراري للآصرة C- O(R-O) في عدد من المشتقات الاسترية للمركب الدوائي Cefuroxime بأسلوب ميكانيك الكم.

رحاب ماجد كبة ثناء مهدي المؤمن

جامعة بغداد- كلية العلوم

الخلاصة:

تضمن البحث استخدام احدى طرق ميكانيك الكم التقريبية شبه التجريبية Semi-empirical method (parameter model 3 (PM3)) باستخدام برنامج Gaussian-03 في حساب ترددات الاهتزاز الاساسية وشدة امتصاص طيف الاشعة تحت الحمراء مع بعض الصفات الفيزيائية كحرارة التكوين وعزم ثنائي القطب و $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ -- الخ، عند الشكل الهندسي التوازني للمركب الدوائي Cefuroxime والمعووض بمجاميع عضوية مختلفة، مع حساب ترددات طيف الاشعة تحت الحمراء وتشخيصها تكافؤيا وإدراج الهم منها. تم أيضا دراسة و مقارنة طاقات التكسير الحراري للآصرة C-O التي تربط مجموعة الاستر في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له (R-O) ولجميع المشتقات المحسوبة. وتمت مقارنة الطاقة الكلية للمشتقات المحسوبة قبل (عند الشكل الهندسي التوازني) و بعد عملية التكسير وعند الحالة الانتقالية الفراغية المحتملة للتكسير مع استخراج طاقة التنشيط العائدة لهذا التكسير (في الطور الغازي). أظهرت النتائج امكانية استخدام بعض المجاميع المعوضة كحوامل للجزء الدوائي، وعدم امكانية استخدام البعض الاخر من المجاميع العضوية المعوضة كحوامل للجزء الدوائي.

معلومات البحث:

تاريخ التسليم: 2012/1/5
تاريخ القبول: 2012/5/13
تاريخ النشر: 2013 / 8 / 29
DOI:10.37652/juaps.2012.77623

الكلمات المفتاحية:

Cefuroxime ،
طيف الاشعة تحت الحمراء،
كسر الآصرة C-O (R-O).

المقدمة

وفي عام (1997) قام العلماء (Mebal, Lin, Yang, and Lee) بدراسة نظرية لميكانيكية تفكك جزيئة البنزين باستعمال برنامج (Gaussian 02) [11]. كذلك قام العلماء (Zyubina, Kim, Lin, Mebel and Bandrauk) عام (2002) باستخدام نظرية دوال الكثافة الالكترونية (DFT) بدراسة طرق تفكك جزيئة البنزين ذات الشحنة الثلاثية الموجبة لغرض فهم ميكانيكية التفكك الايوني لهذه الجزيئة بعد التعرض لحزمة شديدة من الليزر [12]. و في عام (2003) استخدم (H.H. Abed Alla) نموذج الحساب التقريبي شبه التجريبي (PM3)، لغرض ايجاد أفضل طريقة للتحليل الكمي والنوعي للمركبات الهيدروكربونية متعددة الحلقات العطرية (PAH's)، وتطبيقها على القطوع النفطية التي تحتوي على نسب كبيرة من هذه المركبات، مع دراسة نظرية للتكسير الحراري والمحفز (Thermal Catalytic Cracking) لهذه المركبات، وتعيين مقدار الاستقرار الحراري لنواتج تكسيرها، بغرض تبيان مدى امكانية الاستفادة من هذه النتائج تجريبيا

أعطت الطرائق شبه التجريبية والاساسية المكتملة من خلال الكثير من البحوث المنجزة [1-7]، نتائج كمية وسريعة قريبة من النتائج التجريبية خاصة في حسابات القيم الطاقية للجزيئات المختلفة في حالتها التوازنية المستقرة، وكذلك في حساب ودراسة أطيف الاشعة تحت الحمراء على وفق نظرية المجموعة [8]، وفي دراسة نواتج السبل التفاعلية [9]. وفي ما يخص المحاولات لاجراء الحسابات في مجال التكسير الحراري والمحفز، قام العلماء (Blaszowski, Nascimento, and Van Santen) في عام (1996) وباستخدام طريقة الحساب التام وفق نظرية دوال الكثافة الالكترونية (DFT)، بحساب طاقة التنشيط (Ea) لكسر الاصرتين (C-C) و (C-H) نظريا، بوساطة (acidic zeolite) لجزيئة الايثان [10].

* Corresponding author at: University of Baghdad - College of Science;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5859-6212> .Mobil:777777
E-mail address: REHAB_MMR_KB@YAHOO.COM

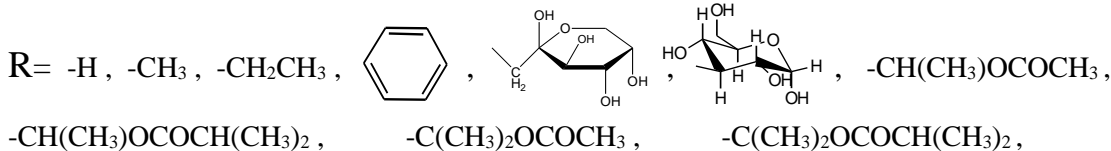
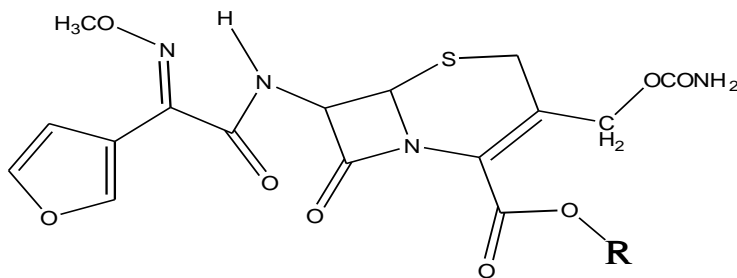
[18]. وقد تمت دراسة التفسير الحراري نظريا لامثال هذه المركبات ولاول مرة من قبل (R.M. Kubba) في مشتقات الامبيسيلين الدوائية بغرض تحديد المجاميع العضوية الاصلح استخداما من بين عدد من المجاميع المعوضة كحوامل لدواء الامبيسيلين [19]. وفي بحثنا هذا تم استخدام طريقة الحساب التقريبية شبه التجريبية (PM3)، تأكيداً لنتائج البحث السابق في امكانية استخدام الحسابات النظرية للتقدير الاولي للمجاميع التي يمكن استخدامها كحوامل للمركبات الدوائية المختلفة باختيار مركب دوائي اخر هو Cefuroxime Axetil مع مجاميع عضوية مختلفة وحساب طاقات التنشيط وطاقات التفاعل لكسر الاصرة C-O (R-O) التي تربط مجموعة الاستر في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له، مع دراسة طبيعة و استقرارية نواتج التفسير الحراري.

طريقة الحساب:

تضمنت طريقة الحساب المكتملة، رسم الصورة الاولية للشكل الهندسي الفراغي لمشتقات الاسترة العائدة للمركب الدوائي Cefuroxime شكل (1) (إدخال الإحداثيات الداخلية Internal coordinates) المتمثلة بأطوال وزوايا التآصر)، ومن ثم حساب الشكل الهندسي المتوازن (Equilibrium geometry) لمشتقات، وانثالي التكوين (Heat of formation)، بالإضافة إلى حدود طاقة وقيم فيزيائية اخرى كحرارة التكوين وعزم ثنائي القطب و $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ ، باستخدام أنموذج الحساب التقريبي شبه التجريبي (PM3) ضمن برنامج Gaussian-03 [20]، جدول (1)، وقد تمت فيه حسابات هارترتي فوك للمجال غير المحدد (Unrestricted Hartree UHF Fock أي Open shell).

[13]. و في عام (2005) تم حساب طاقة التنشيط اللازمة لكسر اصرة (C-H) لجزيئة البنزين من قبل (R.M. Kubba) بوساطة طريقة الحساب (DFT) و باسلوب (B3LYP) [14]. و في عام (2008) قام العلماء (Hemelsoet, Speybroeck, and Waroquier) بدراسة التغير الذي يحصل في الانثالي أثناء عملية التفسير الحراري لاصرتي (C-C) و (C-H) للمركبات الهيدروكاربونية [15]. و حديثاً وفي عام (2009) قام العالمين (Hayden and Houk) باعداد دراسة حول التشوه في طاقة الترابط وطاقة التنشيط عند الحالة الانتقالية لعدد واسع من المركبات الهيدروكاربونية متعددة الحلقات العطرية المتجانسة منها وغير المتجانسة [16]. وفي عام 2010 قام (M.M.S.Mualla) بحساب طاقات التنشيط و طاقات التفاعل لكسر الاصرتين (C-C) و (C-H) لبعض الجزيئات العطرية والحلقية حرارياً [17].

أما في مايتعلق بدراسة التفسير الحراري في مشتقات استرية دوائية تعود الى ما يسمى Prodrugs (والتي هي مركبات غير فعالة دوائياً تتحول الى مركبات فعالة في داخل خلية الكائن الحي من خلال انزيمات الايض، و المركبات المقصودة هنا من نوع Carrier-linked وهو دواء يرتبط بجزيئة حاملة له يطلق عليها Priomoiety يمكن لها أن تنفصل عن الدواء داخل الحسم، وهي غير مهمة في فعالية الدواء لكنها تضيف بعض الخواص والمواصفات المرغوبة مثل زيادة الذوبان، أو الوصول المباشر لموقع عمل الدواء، أو زيادة الامتصاصية، أو تخفيف الالم عند موقع الحقن، أو ازالة الطعم الكريه للدواء، أو تقليل السمية، أو زيادة الثبات الكيماوي، أو اطالة أو تقصير مدة فعالية الدواء----الخ. ويفترض بالجزء الحامل للدواء Priomoiety أن يكون غير سام وتسهل ازالته بصورة تامة بعد الانتهاء من عمله)




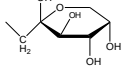
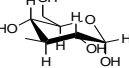
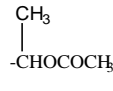
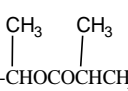
, -CH(CH₃)OCOOCH₂CH₃ , -CHCH₃OCOOCH(CH₃)₂ , -CH(CH₃)OCOO -3-Glycosyl and -
C(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂

شكل (1): الصيغة الفراغية لعدد من مشتقات الاستر للمركب الدوائي Cefuroxime مع الحامض الدوائي (R=H).

في طول الاصرة O-R ، رافقها نقصان في حرارة التكوين ΔHf والنتائج والمناقشة:
وانخفاض في طاقة EHOMO، وزيادة في عزم ثنائي القطبين جدول
(2)، أي أدت الى زيادة في استقرار المشتق. ونفس الملاحظة تلاحظ،
(العلاقة العكسية بين طول الاصرة المعنية بالكسر O-R و ΔHf و
EHOMO) ، وعند مقارنة المشتقات (20)3 و (10)4 و (20)5
التي تشترك بكون R حلقة سداسية. وإذا تمت مقارنة المشتقين
الايزومرين الاولي (10)4 و الثاني (20)5 [C22H26N4O13S]
بيستنتج أن الاستر الثاني (20)5 اكثر استقرارا كون حرارة تكوينه أقل
ومستوى طاقة EHOMO أوطأ، ومستوى طاقة ELUMO أعلى
والفرق الطاقوي ΔEHOMO-LUMO أكبر، وكذلك عزم ثنائي
القطبين هو أكبر في الايزومر 3-Glycosyl Cefuroximate
في الايزومر 1-Fructosyl Cefuroximate ، ونفس الملاحظة
تلاحظ في المشتقين الاولين (10)6 و (10)7 اللذين يشتركان بكونهما
استر اولي (10)، و المشتقين (20)8 و (20)9 اللذين يشتركان
بكونهما استر ثانوي (20)، وتطبق هذه الملاحظة أيضا عند مقارنة
المشتقين (10)11 و (10)12 اللذين يشتركان بكونهما (10) و
بتضمنهما مجموعة استر ثنائي OCOO.

تم استخراج أطوال الاواصر للحامض الدوائي (R=H) Cefuroxime
acid ولمشتقاته الاسترية عند الشكل الهندسي التوازني، حيث وجد
تقارب أطوال الاواصر لهذه المشتقات مع بعضها، كأن تكون أقصر
بقليل أو أطول بقليل، اشارة الى تقارب ثوابت القوى لها، و قد تم
التركيز على طول الاصرة C-O (R-O) التي تربط مجموعة الاستر
في الجزء الدوائي مع المجموعة الحاملة له في هذه المشتقات، ويتراوح
طولها (1.434-1.397Å). وهي جميعا أطول من الاصرة (O-H)
المساوية (0.9523Å) للحامض الدوائي بدون حامل، بالتالي يفترض
أن تكون أسهل كسرا. كذلك تم استخراج ومقارنة طاقة أعلى مدار
مشغول بالالكترونات EHOMO وطاقة أوطأ مدار غير مشغول
بالالكترونات ELUMO و الفرق الطاقوي بينهما ΔEHOMO-
LUMO، الذي وجد تراوحه بين (8.727-8.962 eV). أما عزم
ثنائي القطبين فقد تراوح بين (2.926-7.949 debye)، جدول (1).
وعند مقارنة مشتق الاستر الاولي (10)1 و مشتق الاستر (10)2
الذي يزيد الثاني فيهما الاول بمجموعة CH2 جدول (2)، يلاحظ أن
اضافة المجموعة CH2 أدى الى زيادة في طول الاصرة O-R ،
وكذلك الاصرة C=O العائدة لحلقة البيتا لاكتام، كما لوحظ أن الزيادة

جدول (1): قيم أطوال الاواصر المحسوبة عند الشكل الهندسي التوازني للمشتقات الاسترية للمركب الدوائي Cefuroxime مع الحامض الدوائي (R=H).
Cefuroxamic acid

Bond length (Å)	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃					
=C-H (Furan ring)	1.0868	1.0858	1.0859	1.0858	1.08579	1.08593	1.08588	1.08593
HC=CH (Furan ring)	1.3714	1.3714	1.3714	1.3714	1.37144	1.37165	1.37152	1.37147
C-O (Furan ring)	1.3802	1.3803	1.3802	1.3804	1.38050	1.38025	1.38057	1.38027
C=N	1.2976	1.2975	1.2978	1.2984	1.29844	1.29660	1.29725	1.29787
N-O	1.4056	1.4056	1.4052	1.4044	1.40471	1.40506	1.40553	1.40476
C=O amide	1.2161	1.2162	1.2158	1.2152	1.21530	1.21758	1.21846	1.21591
N-H amide	1.0011	1.0010	1.0009	0.9971	0.99715	0.99726	1.00074	1.00099
N-H (NH ₂) amine	0.9953	0.9951	0.9951	0.9950	0.99479	0.99519	0.99536	0.99644
C-H (β- Lactam ring)	1.1165	1.1165	1.1168	1.1160	1.19407	1.11591	1.11655	1.11673
C=O(β- Lactam ring)	1.1959	1.1958	1.1963	1.1945	1.19407	1.19649	1.19610	1.19628
C-N (β- Lactam ring)	1.5127	1.5129	1.5116	1.5109	1.50991	1.51403	1.51277	1.51160
C-C (β- Lactam ring)	1.5693	1.5688	1.5687	1.5720	1.57210	1.57082	1.56899	1.56793
C=C (ring 6)	1.3506	1.3507	1.3518	1.3518	1.35201	1.35164	1.35111	1.35221
H C-S ((ring 6)	1.8227	1.8227	1.8236	1.8180	1.81895	1.81671	1.82266	1.82210
H ₂ C-S (ring 6)	1.8198	1.8201	1.8194	1.8226	1.82234	1.82166	1.81979	1.81885
C-H (CH ₃)	1.0961	1.0961	1.0942	1.0942	1.09614	1.09423	1.09613	1.09426
O-C (O- CH ₃)	1.4111	1.4110	1.4111	1.4114	1.41135	1.41128	1.41104	1.41128
H ₂ C- OCO	1.4308	1.4313	1.4317	1.4326	1.43196	1.42056	1.43124	1.42938

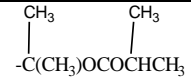

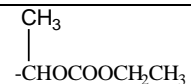
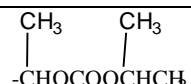
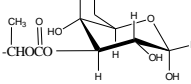
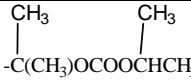
C=O ester	1.2145	1.2122	1.2112	1.2092	1.21037	1.21097	1.20961	1.20977
C-O ester	1.3524	1.3644	1.3580	1.3722	1.36620	1.36583	1.36777	1.36319
O-R	0.9523	1.4129	1.4259	1.3978	1.41508	1.43476	1.41501	1.41553

جدول (1): تابع.

Bond length (Å°)							
=C-H (Furan ring)	1.0858	1.0858	1.0859	1.0858	1.0858	1.0858	1.0860
HC=CH (Furan ring)	1.3714	1.3714	1.3714	1.3714	1.3714	1.3714	1.3704
C-O (Furan ring)	1.3803	1.3803	1.3802	1.3803	1.3802	1.3804	1.3808
C=N	1.2974	1.2974	1.2978	1.2975	1.2975	1.2984	1.2993
N-O	1.4061	1.4051	1.4045	1.4056	1.4054	1.4043	1.4042
C=O amide	1.2162	1.2163	1.2159	1.2163	1.2163	1.2156	1.2173
N-H amide	1.0008	1.0012	1.0011	1.0010	1.0010	0.9971	0.9991
N-H (NH ₂) amine	0.9949	0.9960	0.9960	0.9954	0.9954	0.9956	0.9951
C-H (β- Lactam ring)	1.1164	1.1165	1.1168	1.1164	1.1165	1.1161	1.1164
C=O (β- Lactam ring)	1.1949	1.1969	1.1965	1.1946	1.1953	1.1945	1.1957
C-N (β- Lactam ring)	1.5127	1.5130	1.5119	1.5126	1.5122	1.5110	1.5150
C-C (β- Lactam ring)	1.5684	1.5692	1.5683	1.5685	1.5690	1.5723	1.5628
C=C (ring 6)	1.3513	1.3500	1.3519	1.3514	1.3511	1.3513	1.3526
H C-S ((ring 6)	1.8228	1.8220	1.8222	1.8230	1.8229	1.8188	1.8180
H ₂ C-S (ring 6)	1.8204	1.8193	1.8180	1.8196	1.8200	1.8227	1.8178
C-H (CH ₃)	1.0961	1.0961	1.0928	1.0942	1.0961	1.0942	1.0961
O- CH ₃	1.4109	1.4112	1.4113	1.4110	1.4110	1.4114	1.4121
H ₂ C- O ₂ C	1.4311	1.4291	1.4207	1.4302	1.4301	1.4315	1.4299
C=O ester	1.2115	1.2103	1.2091	1.2084	1.2109	1.2107	1.2104
C-O ester	1.3596	1.3641	1.3653	1.3720	1.3665	1.3669	1.3691
O-R	1.4305	1.4316	1.4102	1.4066	1.4171	1.4148	1.4150

جدول (2): قيم بعض الصفات الفيزيائية للمشتقات الاسترية للمركب الدوائي Cefuroxime عند الشكل الهندسي التوازني.

Cefuro. Pro. no.	-R	(R-O) Bond Length (Å)	ΔH _f (kcal/mol) (kJ/mol)	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	ΔE (eV) HOMO-LUMO	Dipole moment (debye)
	-H (Acid)	0.9523	-175.609 -734.748	-9.591	-0.718	8.873	5.176
1 (1 ^o)	-CH ₃	1.41294	-167.918 -702.572	-9.583	-0.672	8.911	5.706
2 (1 ^o)	-CH ₂ CH ₃	1.42591	-170.647 -713.987	-9.638	-0.829	8.808	7.949
3 (2 ^o)		1.39782	-127.527 -533.574	-9.403	-0.676	8.727	5.778
4 (1 ^o)		1.41806	-379.686 -1588.607	-9.399	-0.600	8.799	3.152
5 (2 ^o)		1.43467	-380.680 -1592.768	-9.485	-0.537	8.948	4.308
6 (1 ^o)		1.41501	-259.194 -1084.469	-9.584	-0.664	8.920	3.947
7 (1 ^o)		1.41553	-267.387 -1118.747	-9.621	-0.846	8.775	6.079
8 (2 ^o)		1.43052	-261.805 -1095.395	-9.518	-0.612	8.896	4.340

9(2 ⁰)		1.43161	-270.245 -1130.707	-9.581	-0.619	8.962	3.206
10(1 ⁰)		1.41024	-297.933 -1246.550	-9.612	-0.848	8.764	6.092
11(1 ⁰)		1.40660	-302.054 -1263.793	-9.545	-0.674	8.871	3.404
12(1 ⁰)		1.41719	-310.035 -1297.188	-9.560	-0.707	8.853	2.926
13(2 ⁰)		1.41484	-510.121 -2134.346	-9.452	-0.678	8.774	5.396
14(2 ⁰)		1.41502	-311.7349 -1304.299	-9.575	-0.712	8.863	5.662

حسابات طيف الأشعة تحت الحمراء :

تم حساب ترددات الاهتزاز وشدة امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء للمشتق الدوائي Cefuroxime Axetil المعروف دوائيا والمحسوب ضمن المشتقات الأخرى الجديدة، على وفق طريقة الحساب PM3 و باستخدام برنامج الحساب Gaussian-03 كما تم تصنيف عائدية كل نمط منها تكافؤيا، وإدراج الأهم منها جدول (3) الذي يمثل أنموذج للترددات المحسوبة، كانت النتائج جيدة مقارنة بالقيم التجريبية المقاسة لمشتقات دوائية مقارنة [21, 22]. وقد تم التركيز على تردد الاصرة C=O ضمن مجموعة الاستر، الذي وجد تراوحه بين-1711 (1711-1723 cm⁻¹) ، وكذلك تردد الاصرة C-O التي تروحت قيم تردداتها بين (1315-1398 cm⁻¹) جدول (5). وبصورة عامة تشير القيم الأكبر للترددات الى ثوابت القوى الأكبر لهذه الأواصر ، والاقبل تعود الى ثوابت القوى الأقل لهذه الأواصر وفق العلاقة $v = (1/2\pi)(K/\mu)^{1/2}$. والذي يتناسب طرديا مع صعوبة (الأواصر الأقوى اصعب كسرا) أو سهولة كسر الاصرة (الأواصر الأضعف أسهل كسرا) في المشتقات التي تعطى أو لاتعطى الحامض الدوائي نتيجة لكسر الاصرة

جميع المشتقات إلى قسمين و أعطت جذرين في المراحل الوسطية من عملية الكسر.

أما بالنسبة لطاقة نواتج التكسير الحراري للمشتقات وطاقة الحالة الانتقالية وطاقة التنشيط وطبيعة النواتج، فقد اختلفت تبعاً لطبيعة المجموعة الحاملة للجزء الدوائي. C-O (R-O). نتائج الحسابات لطاقات كسر الاصرة C-O. لم يعط المشتقين الاستريين 1(10) و 3(20) المتضمنين المجموعتين (R= -CH₃, -benzyl) الحامض الدوائي كنواتج للتكسير الحراري للاصرة C-O. حيث كان التفاعل عكوس reversible والمادة المتفاعلة مع الناتجة في حالة توازن، وقيمة طاقة التنشيط *Ea اللازمة لكسر الاصرة C-O كبيرة و قيمة انثالي الكسر $\Delta H_{cracking}$ قليلة جدا جدول (5). و تتطابق هذه النتائج مع ما يقابلها في الأدبيات تجريبيا والمتعلقة بالمجاميع التي لم يمكن استخدامها كحوامل لهذا الدواء. ويمكن تمثيل الناتج النهائي لنواتج كسر الاصرة C-O في هذين المشتقين بالشكل (2).

ولم يعط المشتق 4(10) أيضا الحامض الدوائي كأحد نواتج التكسير لهذا المشتق المتضمن المجموعة 1-Freptosyl، إنما أعطى ايون موجب متمثل بحلقة سباعية وايون سالب متمثل باستر ثنائي وبطاقة تنشيط عالية (81.576 kcal/mol) شكل (3).

وبالنسبة للمشتق الاستري 5(20) جدول (5) المتضمن المجموعة 3-Glycosyl، أعطى الحامض الدوائي كنواتج لتفاعل غير عكوس irreversible، غير أن انثالي الكسر للاصرة ΔH_c قليلة جدا (-1.394 kcal/mol)، وطاقة التنشيط لكسر الاصرة كبيرة نسبيا (68.495 kcal/mol)، لذا هنالك شك في امكانية استخدامه كحامل للجزء الدوائي.

فيه الحصول على الحامض الدوائي كنتاج نهائي للتكسير الحراري، مع تكوين اصرة مزدوجة في المجموعة الحاملة له والتي يمكن اشباعها عند التواجد في وسط حامضي، في تفاعل غير عكوس irreversible ومستقر مطابقاً للتجريب. وهذه النتيجة تتطابق مع جميع المشتقات التي تعطي الحامض الدوائي كنتاج نهائي للتكسير الحراري للاصرة C-O. و يبين جدول (3) وشكل (6) منحنى الطاقة لكسر الاصرة C-O في المركب الدوائي Cefuroxime Axetil المحضر تجريبياً والمستخدم دوائياً [23] ، والذي أعطى الحامض الدوائي كأحد نواتج التكسير لهذا المشتق شكل (7)، ومن ΔH_c المحسوبة لهذا المشتق، يستدل أن تفاعل تكسير الاصرة C-O ماص للحرارة أي endothermic، وأن قيمة انثاليبي الكسر للاصرة في الاستر Cefuroxime Axetil (13.125 kcal/ mol) وطاقة التنشيط (45.989 kcal/mol) وأن التفاعل غير رجوعي.

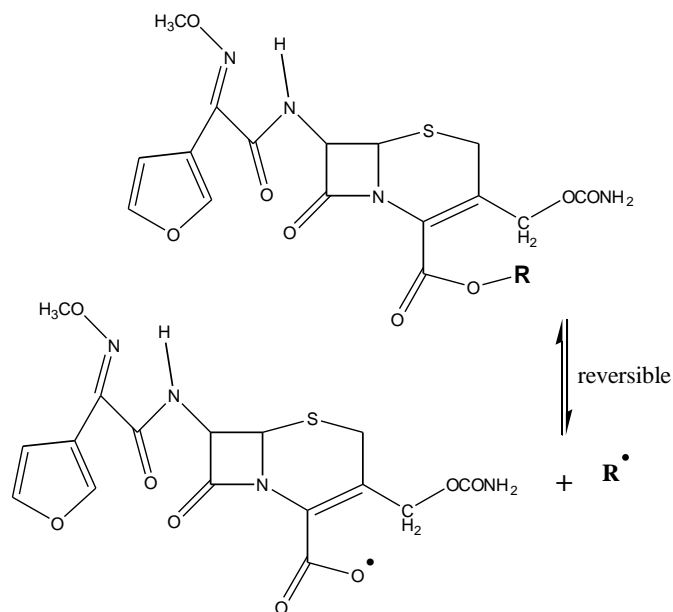
ولم يعط المشتق (10) أيضاً الحامض الدوائي كأحد نواتج التكسير لهذا المشتق، حيث $(R = -CH(CH_3)OCOOCH_3)$ ، انما أعطى الميثانول واستر ثنائي في تفاعل غير عكوس irreversible، كما أن طاقة التنشيط له كبيرة توفاً ما (63.041 kcal/mol)، لذا تعتبر امكانية استخدام هذه المجموعة كحاملة للجزء الدوائي غير مؤهلة. ويمكن تمثيل الناتج النهائي لنواتج كسر الاصرة C-O في هذا المشتق بالشكل (4).

أما بقية المشتقات فنتائج استخدامها كحوامل للحامض الدوائي مؤهلة، ذلك أن كسر الاصرة C-O في كل منهما أعطى الحامض الدوائي كنتاج لتفاعل غير عكوس irreversible، شكل (3)، وأفضلها توفاً عدى المشتق (10) المشتق (20) الذي يتميز بدرجة كسر عالية ΔH_c (36.301 kcal/mol)، وطاقة تنشيط معقولة (47.277 kcal/mol) ويمكن توضيح النتائج النهائية، من خلال مثال لكسر الاصرة C-O في مشتق الاستر المحسوب والمتمثل بالمركب (10)، والمتضمن المجموعة التي أمكن استخدامها كحامل لهذا الدواء تجريبياً $(-CH(CH_3)OCOCH_3)$ ، بالشكل (5) يلاحظ

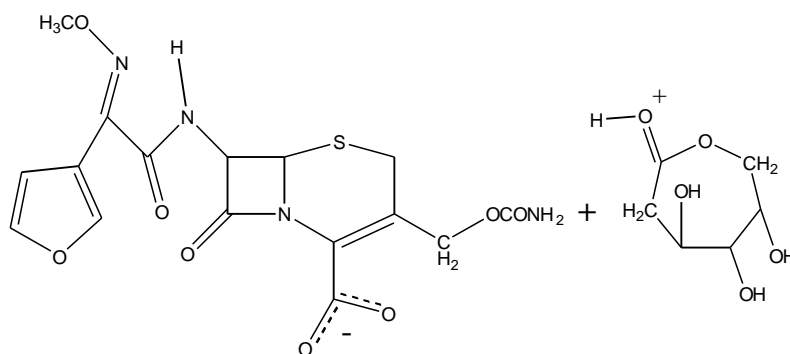
جدول (3): ترددات الاهتزاز وشدة امتصاص الاشعة تحت الحمراء المحسوبة لأهم الانماط في المشتق الدوائي Cefuroxime Axetil (R = -) $(CH(CH_3)OCOOCH_3)$.				
No.	Discription	Calculated cm^{-1} Frequency	Intensity km/mol	Exp. [21, 22] cm^{-1} Frequency
v ₁	NH ₂ sym. str.	3532	11.362	3520
v ₂	NH ₂ asym. str.	3425	7.476	3450
v ₃	N-H str. amide	3323	25.162	3290
v ₄	=C-H str. (furan ring)	3165-3109	29.477-86.751	-----vh
v ₅	OCOCH ₃ (C-H) asym. str.	3091-3052	8.457-0.126	-----
v ₆	OCH ₂ sym. str. aliphatic	2973	1.952	2950-2980
v ₇	OCH ₂ asym. str. aliphatic	2921	1.075	-----
v ₈	NC-H str. (β-lactam ring)	2920-2885	27.910-10.228	2851
v ₉	C=O str. (β-lactame)	1771*	483.631	1775
v ₁₀	C=O str. (ester)	1716*	497.170	1718
v ₁₁	CH ₃ OC=O str. (ester)	1713*	155.921	1700
v ₁₂	NH ₂ C=O str.	1678	404.249	-----
v ₁₃	NHC=O str. (amide)	1669*	356.032	1660
v ₁₄	C=N str.	1627*	52.607	-----
v ₁₅	(C=C) str. (ring 6)	1611*	92.664	-----
v ₁₆	(C=C) str. (furan ring)	1505*	16.345	1570-1500
v ₁₇	=C-N str. (ring 6)	1457	307.327	1326-1388
v ₁₈	δNH ₂ (scissoring)	1432*	11.640	-----
v ₁₉	O=C-O-R str. *****	1341	192.911	-----
v ₂₀	δNH amide (scissoring)	1245*	156.805	-----
v ₂₁	δCH ₂ (scissoring)	1226*	51.799	-----
v ₂₂	γCH ₃	1220-1161*	11.173-16.661	-----
v ₂₃	γCH (β-lactam ring)	998*	50.985	-----
v ₂₄	δNH (β-lactam ring)	917*	157.471	-----

V25	γNH_2 (wagging) (furan ring)	853*	240.501	-----
V26	C-S str.	671*	38.016	600-580

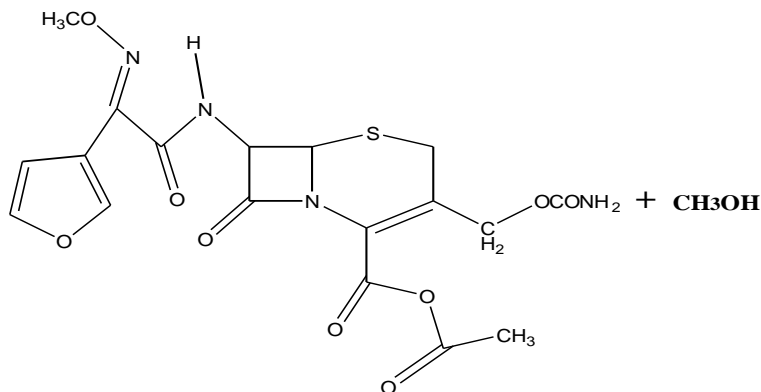
*: 0.866 scalling factor for C=O, C=N , C=C, C-S str.stretching vibrations and N-H bending vibrations.
 γ : out of plane bending vibration. , δ : in-plane bending vibration.



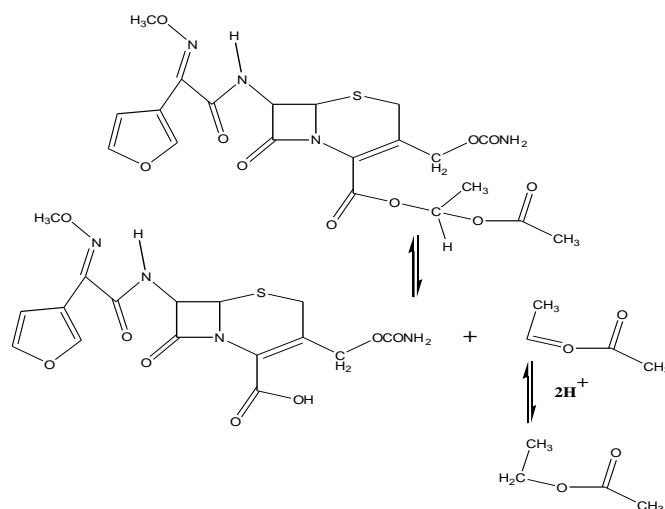
شكل (2): نواتج التكسير الحراري للاصرة C-O (R-O) في المشتقين الاستريين (R= -CH₃ , -benzyl) لدواء Cefuroxime اللذان لم يعطيا الحامض الدوائي كنتاج للتكسير الحراري.



شكل (3): نواتج التكسير الحراري للاصرة C-O (O-R) في المشتق الاستري لدواء Cefuroxime حيث (R= 1-Fructosyl) والذي لم يعط الحامض الدوائي كنتاج للتكسير الحراري.



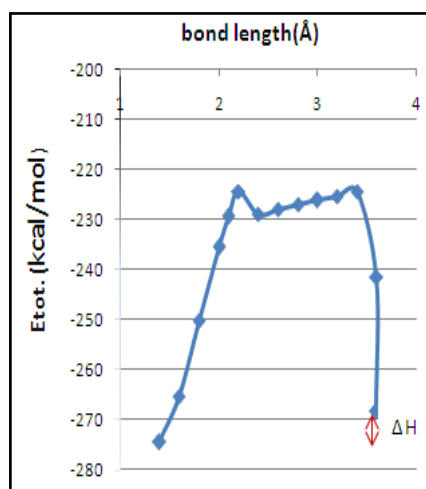
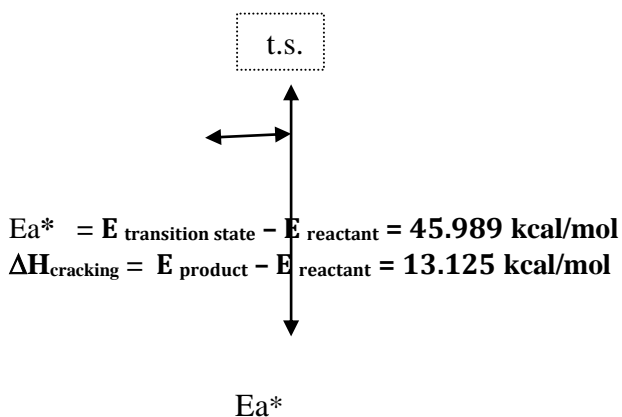
شكل (4): نواتج التكسير الحراري للاصرة C-O (R-O) في المشتق الاستري لدواء Cefuroxime والذي أعطى ميتانول و استر ثنائي كنتاج للتكسير الحراري (R= -CH(CH₃)OCOCH₃).



شكل (5): نواتج التكسير الحراري للاصرة C-O (R-O) في المشتق الاستري لدواء Cefuroxime Axetil حيث (R= CH(CH3)OCOCH3) - والذي أعطى الحامض الدوائي كنواتج للتكسير الحراري وألكين ، وهذا بدوره يتحول بوجود وسط حامضي الى مجموعة الالكان الاصلية. ويشابه تفاعل التكسير هذا تفاعل التكسير لجميع المشتقات الاخرى عدى المشتقات (10)1 و (20)3 و (10)4 و (10)11.

(جدول-4): تغير الطاقة الكلية للمشتق الدوائي Cefuroxime Axetil مع تغير طول الاصرة C-O.

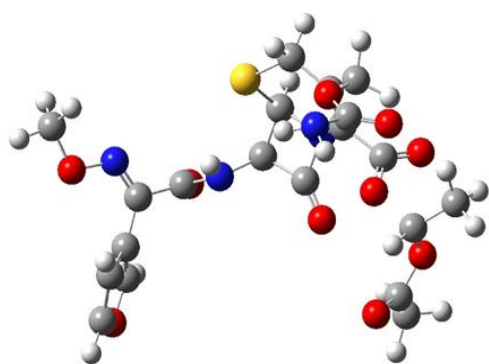
Bond length (Å)	E _{tot.} (kcal/mol)
1.4	-262.028 R.
1.6	-265.331
1.8	-250.132
2.0	-235.546
2.1	-229.437
2.2	-216.0385 t.s.
2.4	-228.946
2.6	-227.939
2.8	-248.9028 P.
3.0	-226.192
3.2	-225.444
3.4	-224.456
3.6	-241.537



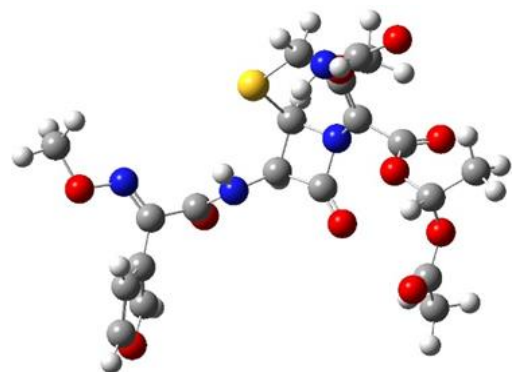
لتكسير الاصرة C-

شكل (6): منحني لتغير الطاقة الكلية المحسوبة O في المشتق الدوائي

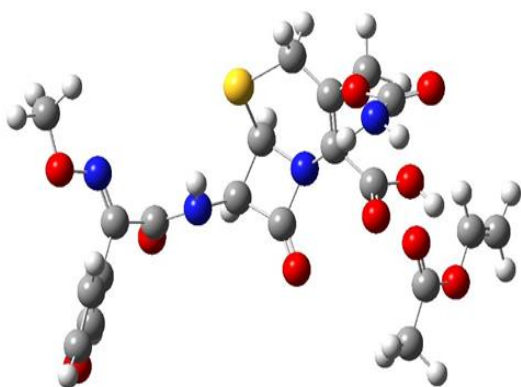
.Cefuroxime Axetil



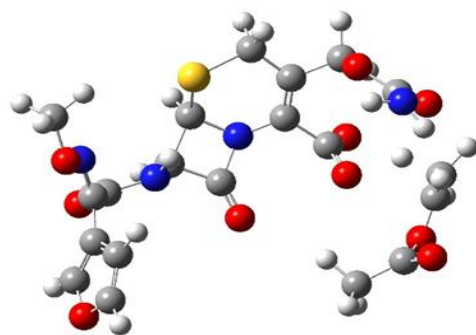
شكل (7-b): الصيغة الفراغية المؤملة للمشتق عند البعد 1.6 Å للاصرة-C-O ، ويلاحظ فيه كسر الاصرة .



شكل (7-a): الصيغة الفراغية للمشتق الدوائي عند الشكل الهندسي التوازني، ويشار فيه الى الاصرة C-O المعنية بالكسر.



شكل (7-d): الصيغة الفراغية المؤملة عند البعد 2.8 Å للاصرة C-O ، و يلاحظ فيها الحصول على الحامض الدوائي الكربوكسيلي كنتاج للتكسير الحراري.



شكل (7-c): الصيغة الفراغية المؤملة عند الحالة الانتقالية لتكسير الاصرة C-O وعند البعد 2.2 Å. ويلاحظ فيه انفصال ذرة H من المجموعة الحاملة للدواء.


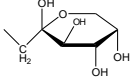
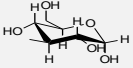
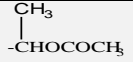
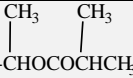
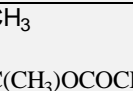
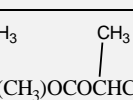
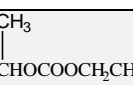
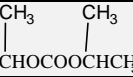
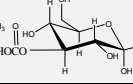
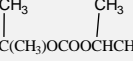
شكل (7): مراحل كسر الاصرة C-O (R-O) في مشتق الاستر Cefuroxime Axetil

اللون الرصاصي: كاربون، الابيض: هيدروجين، الازرق: نايتروجين، الاحمر: اوكسجين، الاصفر: كبريت.

حيث (R=CH₃) الذي لم يعط الحامض الدوائي كنتاج لعملية كسر الاصرة R-O، وأن أقل طاقة تنشيط *Ea تعود للمشتق (20) 14 حيث (R=-C(CH₃)₂OCOCH(CH₃)₂) الذي أعطى الحامض الدوائي كنتاج لعملية كسر الاصرة R-O بالتالي هو أفضل المشتقات اخنيارا ومجموعته الافضل اخنيارا كحامل، يليه المشتق (10) 6 المعروف دوائيا ثم (20) 8 ثم (20) 9، اخذين بنظر الاعتبار الموازنة بين صغر طاقة التنشيط وانخفاض حرارة التكسير واستقرارية النواتج، فالمشتق (10) 13 له أوطأ طاقة نواتج (-498.119 kcal/mol) ولكن طاقة تنشيط كسر اصرة R-O مرتفعة (59.407 kcal/mol)، لذا ليس له الأفضلية في الاخنيار.

ويوضح جدول (5)، النتائج النهائية لطاقت تكسير الاصرة C-O (R-O) المحسوبة في المشتقات الاسترية للمركب الدوائي Cefuroxime الاطر المظلة تعود للمشتقات الاسترية التي أعطت الحامض الدوائي كنتاج لعملية كسر الاصرة R-O، و تعود الاطر غير المظلة الى المشتقات الاسترية التي لم تعط الحامض الدوائي كنتاج لعملية كسر الاصرة R-O. ويلاحظ في الجدول أن حرارة التكسير ΔHc لجميع المشتقات موجبة أي ماصة للحرارة Endothermic ماعدى للمركب 5 (20) الذي مجموعته الحاملة 3-Glycosyl يلاحظ فيه أن حرارة تكسير الاصرة C-O عنده سالبة أي محررة للحرارة Exothermic، كما ويلاحظ أن أكبر طاقة تنشيط *Ea تعود للمشتق (10) 1

جدول (5): طاقات تكسير الاصرة C-O (R-O) المحسوبة في المشتقات الاسترية للمركب الدوائي Cefuroxime.

Cefuro. Prodrug no.	-R	C-O & C=O stret. cm ⁻¹	Etot. (kcal/mol) reactant	Etot. (kcal/mol) product	ΔHc (kcal/mol)	Ea* (kcal/mol)
1 (1 ⁰)	-CH ₃	1345 1711	-170.869	-167.505	3.364	77.616
2 (1 ⁰)	-CH ₂ CH ₃	1398 1714	-173.656	-158.148	15.508	72.139
3 (2 ⁰)		1353 1723	-130.199	-128.188	2.011	70.018
4 (1 ⁰)		1339 1715	-382.288	-354.722	57.566	81.576
5 (2 ⁰)		1328 1716	-383.197	-384.591	-1.394	68.495
6(1 ⁰)		1341 1716	-262.028	-248.903	13.125	45.989
7 (1 ⁰)		1357 1719	-180.609	-168.181	12.427	66.665
8 (2 ⁰)		1362 1719	-279.639	-244.268	35.370	47.277
9 (2 ⁰)		1323 1715	-273.527	-267.684	5.842	48.338
10 (1 ⁰)	-CH(CH ₃)OCOCH ₃	1334 -1722	-300.737	-288.815	11.911	63.041
11 (1 ⁰)		1315 1721	-305.108	-290.233	14.874	53.739
12 (1 ⁰)		1340 1719	-313.102	-298.157	14.945	51.880
13 (1 ⁰)		1719	-512.918	-498.119	14.799	59.407
14 (2 ⁰)		1351 1719	-314.370	-304.346	9.624	43.515

الاستنتاجات

سهولة التفاعل الامامي للمشتقات الاسترية المحسوبة التي تعطي الحامض الدوائي كنتاج للتكسير. ولوحظ ان تفاعل تكسير الاصرة C-O بصورة عامة ماص للحرارة Endothermic، والى انه غير رجوعي ويمتلك القيم الطاقية الاقل لنواتج التفاعل. أما بالنسبة لطاقة التنشيط Ea* فتراوحت قيمها بين (43.515-81.576 kcal/mol) والقيم الأكبر عموماً تعود للمشتقات التي لم تعط الحامض الدوائي كنتاج للتكسير، والعكس بالنسبة للقيم الاقل. و بالنسبة لقيمة EHOMO وجد أن القيم الأكبر تعود للمجاميع التي لم تعط الحامض الدوائي كأحد نواتج التكسير، وقد تكون السبب سهولة التهيج الالكتروني والتحول الى جذور حرة أو ايونات. ولم تلاحظ علاقة بين كون المشتق الاستري

أثبتت نتائج الحسابات أن هنالك امكانية ممتازة لاستخدام حسابات ميكانيك الكم بهدف تحديد المجاميع الممكن تعويضها في المشتقات الدوائية المتضمنة مجاميع حاملة للجزء الدوائي Prodrugs نوع Carrier-linked لاستخدامها من الناحية العلاجية كأدوية واعطاء تقدير أولي لامكانية تحرر الجزء الدوائي المطلوب كأحد نواتج التكسير لهذه المشتقات بعد تكسرها داخل الجسم، و هي الغاية الاساسية من دراسة هذا التكسير، مع امكانية لتحديد المجاميع الاكثر أمانا الممكن استخدامها والاقل سمية من معرفة نواتج التكسير الحراري لها (بغض النظر عن الصفات الفيزيائية التي يمكن للمجموعة الحاملة ان تضيفها الى الجزء الدوائي). ومن حرارة الكسر ΔHc المحسوبة يمكن مقارنة

- ;Vol. 18 :235-260.
- [10] Blaszkowski S.R., Nascimento M.A.C., and Van Santen R.A. (1996)., "Activation of C–H and C–C Bonds by an AcidicZeolite: A Density Functional Study". J. Phys. Chem., 100, 3463-3472.
- [11] Mebel A. M., Lin S. H., Yang X. M., and Lee Y. T. (1997). "Theoretical Study on the Mechanism of the Dissociation of Benzene. The C5H3 + CH3 Product Channel", J. Phys. Chem. A, 101, 6781-6789.
- [12] Zyubina T.S., Kim G.-S., Lin S.H., Mebel A.M. and Bandrauk A.D. (2002). "Dissociation pathways of benzene trication", Chem. Phys. Lett., 359, 253-261.
- [13] Abdulla H.H., "Thermal and Catalytic Cracking of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons", Ph.D. Thesis, College of Science, Baghdad University, 2003.
- [14] Kubba R.M., (2005). "Aromatic C-H Bond Rupture; A Density Functional, B3LYP, Study". Z. Naturforsch., 60a: 861-862.
- [15] 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.
- [16] Hayden A.E. and Houk K.N., (2009). "Transition state distortion energies correlate with activation energies of 1,4-dihydrogenations and Diels-Alder cycloadditions of aromatic molecules.", J. Am. Chem. Soc., ;131 (11): 4084-4089.
- [17] Mualla M.M.S., (2009). "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.
- [18] Silver man R., (1992). "Prodrug and drug delivery systems in the organic chemistry of drug design and drug action." New York, Academic Press, Chap. 8, PP. 352-401.
- [19] رحاب ماجد كبة، (2011) "دراسة نظرية لطيف الأشعة تحت الحمراء مع حساب طاقات التفسير الحراري للأصرة C-O في بعض مشتقات الأمبيسيلين الدوائية" مقبول للنشر في مجلة جامعة النهريين للعلوم .
- [20] Gaussian 03, Revision A.1 and J. A. Pople, (2003). Gaussian, Inc., Pittsburgh PA.
- [21] مها قاسم محمد، (2005). اطروحة ماجستير " تحضير مشتقات أمبيسيلين كمستلزمات دواء محتمل " ، كلية العلوم / جامعة بغداد / قسم الكيمياء.
- [22] وفاء وليد نافع ، (2006). اطروحة ماجستير " تحليلات طيفية و أولي (10) أو ثانوي (20) مع سهولة الكسر أو مع طبيعة نواتج الكسر.
- المصادر
- [1] Barden C. J., and Schaefer H. F. III (2000). "Quantum chemistry in the 21st century". *Pure Appl. Chem.* 72 :1405-1423.
- [2] Stephens P. J., Devlin F. J., Chabalowski C. F., and Frisch M. J., (1994). "Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields." J. Phys. Chem. ; 98: 11623-11627.
- [3] Kohn W., Becke A. D., and Parr R. G. (1996)., " Density Functional Theory of Electronic Structure.", J. Phys. Chem.;100:12974-12980.
- [4] Becke A. D. (1993). "Density-Functional Thermochemistry. III The role of exactbexchange", J. Chem. Phys.;98: 5648-5652.
- [5] Lee C., Yang W., and Parr R. G. (1988)., "Development of the colle-salvetti correlation-energy formula in to a functional of the electron density." Phys. Rev. ;B 37: 785-789.
- [6] Collins J. B., Schleyer P. V. R., Binkley J. S., and Pople J. A. (1976). "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.
- [7] Gordon M. S., Binkley J. S., Pople J. A., Pietro W. J., and Hehre W., J. (1982). "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 22. Small Split-Valence Basis Sets for Second-Row elements", J. Am. Chem. Soc. ;104: 2797-2803.
- [8] a)- Kubba, R.M., Al-Ani R.R., and Shanshal, M. (2005). "Frequencies and Normal Modes of Vibration of Benz(a)anthracene Radical Ions.", Z. Naturforsch.; 60a:158-164.:b)- Kubba R.M., Rida S.H. and Hanoon A.H. (2005). "Geometry, Vibration Frequencies, Normal Coordinates and IR Absorption Intensities of 6-Radialine.", Z. Naturforsch. ;60a: 419-423. c)- Rehab M. Kubba, Huda N. AL-Ani and Muthana Shanshal (2011). "The Vibration Frequencies of [6] Cyclacenes (Linear, Angular and Angular-Chiral) Monoring Molecules" Journal Jourdon of Chemistry". Vol. 6: No. 3; 269-299.
- [9] Kubba R.M. and Abdullah H.H., (2005). "Theoretical Study of the Vibration Frequencies and IR Absorption Intensities for Tricyclobutabenzene compound with its Heating Energy Cracking". National Journal of Chemistry.

(1998)., Texbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, (10th) edition Lippincoot. N.Y.Reven, :P. 258-275.

دراسة السمية و الفعالية الحيوية من المضادات الحيوية المعروفة و بعض مشتقاتها غير المعروفة. كلية العلوم/ جامعة بغداد/ قسم الكيمياء/ ص (41- 47).

[23] Wilson C.O., Gisvold O. and Doerge R.F.

QUANTUM MECHANICAL CALCULATIONS OF IR SPECTRA; REACTION ENERGIES OF C-O (R-O) THERMAL BOND RUPTURE FOR CEFUROXIME PRODRUGS

REHAB MAJED KUBBA THANA MAHDEE AL. MOUAMIN

E-MAIL: REHAB_MMR_KB@YAHOO.COM

ABSTRACT

PM3 calculations were carried out for the estimation vibration frequencies, IR absorption intensities, normal coordinates and some physical properties as heat of formation, dipole moment, and $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ ---etc. for Cefuroxime prodrugs at its calculated equilibrium geometries. Assignment of the vibrations was done depending on the picture of their modes obtained from Gaussian-03 program. Also reaction path for the breakage of the (R-O) C-O bond for all of the derivatives were calculated (in the gas phase). Comparisons were done between the total energies of their reactants, products, activation energies and transition states. The results show impossible use for some substituted organic groups as prodrugs for acidic Cefuroxime drug, whereas others show possible use as prodrugs on breakage the (R-O) C-O bond.