

การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซีรีนโดยใช้การ
คำนวณทางเคมีควอนตัม

MECHANISTIC STUDY OF THE REACTIVITY OF COVALENT
INHIBITOR AGAINST SERINE USING QUANTUM CHEMICAL
CALCULATIONS



โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ปีการศึกษา 2565

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

MECHANISTIC STUDY OF THE REACTIVITY OF COVALENT
INHIBITOR AGAINST SERINE USING QUANTUM CHEMICAL
CALCULATIONS



A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENT FOR
THE DEGREE OF BACHELOR OF SCIENCE (INDUSTRIAL CHEMISTRY)
DEPARTMENT OF CHEMISTRY, SCHOOL OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

ACADEMIC YEAR 2022

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ

การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซีรีนโดยใช้การคำนวณทางเคมีควอนตัม

Mechanistic Study Of The Reactivity Of Covalent Inhibitor Against Serine Using Quantum Chemical Calculations

ชื่อนักศึกษา

นายสรรสร พุ่มมะปราง รหัสนักศึกษา 62050334

นายสุทธิชัย วงษาไฮ รหัสนักศึกษา 62050346

ปริญญา

วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)

ภาควิชา

เคมี

ปีการศึกษา

2565

อาจารย์ที่ปรึกษา

รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน

คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง (สจล.) อนุมัติให้โครงการนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม) ประจำปีการศึกษา 2565

คณะกรรมการสอบ	ลายมือชื่อ
ผศ.ดร.รัฐวรรณ แดงเงิน (ประธานกรรมการ)	
รศ.ดร.การุณย์ สาดอ่อน (กรรมการ)	
รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน (กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษา)	

ลิขสิทธิของคณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซีรีนโดยใช้การคำนวณทาง เคมีควอนตัม
ชื่อนักศึกษา	นายสรรสร พุ่มมะปราง รหัสนักศึกษา 62050334 นายสุทธิชัย วงษาไฮ รหัสนักศึกษา 62050346
ปริญญา	วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)
ภาควิชา	เคมี
คณะ	วิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัย	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปีการศึกษา	2565
อาจารย์ที่ปรึกษา	รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างตัวยับยั้งโควาเลนต์และซีรีน มีการใช้แบบจำลองโมเลกุล 3 มิติ โดยอาศัยทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น (Density Functional Theory ; DFT) ซึ่งมีการจำลองโดยใช้ทฤษฎีควอนตัม (Quantum Theory) และข้อมูลทางอุณหพลศาสตร์ (Thermodynamics) เพื่ออธิบายถึงกลไกของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการเร่งปฏิกิริยา โดยแบบจำลองโมเลกุล 3 มิติที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นประโยชน์ในการทำนายผลการทดลอง สามารถรู้ถึงกลไกปฏิกิริยาที่ถูกต้องและมีความแม่นยำในการทดลอง ช่วยให้กระบวนการสังเคราะห์มีประสิทธิภาพมากขึ้น จากโครงสร้างตัวยับยั้งโควาเลนต์ทั้งหมด 16 โมเลกุล สามารถอธิบายการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ ปฏิกิริยาการเติม และปฏิกิริยาการแทนที่ โดยจะอาศัยสมบัติทางเคมี เช่น ตำแหน่งที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา ความเกะกะของโมเลกุล หลังจากที่ได้ระยะทางระหว่างพันธะที่เหมาะสมในปฏิกิริยาแล้ว จึงนำไปคำนวณผ่านโปรแกรมได้เป็นพลังงานกระตุ้นที่ใช้เกิดผลิตภัณฑ์ และดูแนวโน้มร่วมกับค่าคงที่อัตราจากแผนภาพที่ใช้อ้างอิง เพื่อยืนยันว่ากลไกปฏิกิริยาที่ศึกษานั้นมีความถูกต้องแม่นยำ

คำสำคัญ : กลไกปฏิกิริยา ซีรีน ตัวยับยั้งโควาเลนต์ ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ไว้เพื่อใช้ในการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ไปยังประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Title	Mechanistic Study Of The Reactivity Of Covalent Inhibitor Against Serine Using Quantum Chemical Calculations
Student	Sansorn Poommaprang Student ID 62050334 Suttichai Vongsahai Student ID 62050346
Degree	Bachelor of Science (Industrial Chemistry)
Department	Chemistry
School	Science
University	King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang (KMITL)
Academic year	2022
Advisor	Assoc.Prof.Dr.Duangkamol Gleeson

Abstract

This research studies the reaction mechanism of 16 covalent inhibitors against serine by using a 3D model based on the Density Functional Theory (DFT). Quantum theory were employed to simulate the reaction to describe thermodynamics and the reaction mechanism in the catalytic process. The 3D molecular simulation used in this research was found to be useful for predicting the experimental data and being able to propose the reaction mechanism. The theoretical study can help support the synthesis process to be more efficient. The calculated results of all 16 covalent inhibitors were able to describe the reaction pathways, i.e., addition reaction and the substitution reaction depending on chemical properties, such as the active site in the reaction, and molecular clusters. After obtaining the appropriate bond distances among the reactive region in the reaction, the calculated reaction energies x can be used to predict the activation energy for the reaction. Finally, the calculated energy barriers were employed to compare with the rate constant from the experimental data. The results showed

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

that the reactivity calculated using DFT was found to lie in the same trend as that from the experiment.

Keywords: Reaction mechanism, Serine, Covalent inhibitor, Density Functional Theory



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษเล่มนี้สมบูรณ์ได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์และความกรุณาจากคณะอาจารย์และบุคคลผู้มีพระคุณหลายท่าน ดังรายนามต่อไปนี้

ขอขอบคุณ รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน อาจารย์ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษที่ตลอดระยะเวลาในการจัดทำโครงการได้รับความช่วยเหลือและชี้แนะแนวทางในการแก้ปัญหาข้อบกพร่องที่เกิดขึ้น ตลอดจนถ่ายทอดประสบการณ์ในการทำงานของท่านเพื่อเป็นประโยชน์ในการคิดวิเคราะห์การวางแผน โดยให้คำปรึกษาตั้งแต่การค้นข้อมูลจนการดำเนินงานสำเร็จ รวมถึงตรวจทานแก้ไขโครงการพิเศษเล่มนี้ให้สมบูรณ์

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.รัฐวรรณ แดงเงิน และ รศ.ดร.การุณย์ สาดอ่อน ที่กรุณาเป็นกรรมการสอบโครงการพิเศษ อีกทั้งยังให้ความรู้ คำแนะนำ ข้อคิดเห็นต่างๆ ตลอดจนช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ได้ให้ความรู้ความสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในโครงการพิเศษนี้ได้

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่อาคารจุฬารณณ์ 1 ชั้น 6 ทุกคนที่ได้ให้ข้อมูล ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวก และให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือมาโดยตลอด

ขอขอบคุณพี่ ๆ เพื่อน ๆ ทุกคนที่ให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำในการดำเนินโครงการพิเศษให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวเป็นอย่างสูง ที่ได้ให้กำลังใจ ช่วยเป็นแรงผลักดัน และคอยสนับสนุนเสมอมา

สรรรสร พุ่มมะปราง

สุทธิชัย วงษาไฮ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ง
สารบัญ.....	จ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูป.....	ซ
คำย่อ/สัญลักษณ์.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	1
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย.....	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1 ตัวยับยั้งโควาเลนต์ (Covalent Inhibitor).....	3
2.2 ซีรีน (Serine).....	3
2.2.1 หมูไฮดรอกซีเมทิล.....	4
2.3 ปฏิกิริยาเคมีพื้นฐานที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.3.2 ปฏิกิริยาเคมีของแอลโคไลน์.....	5
2.3.3 ปฏิกิริยาเคมีของคีโตน.....	6
2.4 ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น.....	6
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
2.4.1 งานวิจัยด้านเคมี.....	9
2.4.2 งานวิจัยด้านการคำนวณโดยใช้ DFT.....	10
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	12
3.1 กำหนดโครงสร้างและกลไกการเกิดปฏิกิริยา.....	12
3.1.1 ตัวอย่างกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเติม (Addition reaction).....	12

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.1.2 ตัวอย่างกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ (Substitution reaction).....	13
3.2 การสร้างแบบจำลอง 3 มิติ.....	13
3.3 การคำนวณด้วยวิธี DFT	15
3.3.1 การหาโครงสร้างสารตั้งต้น สารตัวกลาง และสารผลิตภัณฑ์ที่เสถียร	15
3.3.2 การหาโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (Transition state ; TS)	16
3.4 การเปรียบเทียบกับแผนภาพอ้างอิง.....	18
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	20
4.1 ตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยา	20
4.2 โครงสร้างตามกลไกของปฏิกิริยาจากการคำนวณ	25
4.3 พลังงานกับการดำเนินไปของปฏิกิริยา.....	31
4.3.1 พลังงานจากการคำนวณหาโครงสร้าง OPT.....	31
4.3.2 การอภิปรายพลังงานที่ได้จากการคำนวณระหว่างค่าพลังงานโครงสร้าง OPT กับ ค่าคงที่อัตราจากแผนภาพ.....	34
บทที่ 5 สรุปผลวิจัยและข้อเสนอแนะ	41
5.1 สรุปผลวิจัย.....	2041
5.2 ข้อเสนอแนะ	41
เอกสารอ้างอิง	4242
ภาคผนวก.....	4243
ภาคผนวก ก.....	4444
ภาคผนวก ข.....	4450

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา.....	21
4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องของปฏิกิริยา.....	25
4.3 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาของโครงสร้าง OPT	32
4.4 แสดงผลลัพธ์จากการวัดแผนภาพโดยระยะทางของตำแหน่งเทียบกับหน่วย $-\log(k/s^{-1})$	34
ก.1 แสดงระยะทางระหว่างสารประกอบ, MeOH และน้ำ.....	46
ก.2 แสดงระยะทางระหว่างสารประกอบ, MeOH และน้ำ ในสภาวะทรานซิสชั่น.....	50



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 ซีรีน.....	4
2.2 ไฮดรอกซีเมทิล.....	4
2.3 Electrophilic addition.....	5
2.4 Electrophilic addition.....	5
2.5 Nucleophilic addition.....	6
2.6 แผนผังแสดงวิธีการคำนวณหาค่าพลังงานต่ำที่สุดโดยใช้ DFT.....	8
3.1 การทำนายการเกิดปฏิกิริยาของ 2-Cyanopyrimidine กับ Hydroxymethyl.....	12
3.2 การทำนายการเกิดปฏิกิริยาของ Phenylsulfonylfluoride กับ Hydroxymethyl.....	13
3.3 โปรแกรม Discovery Studio 21.1.0.20298.....	13
3.4 หน้าต่างคำสั่งสำหรับ Show Hydrogen.....	14
3.5 ปุ่มสำหรับการ Clean Geometry.....	14
3.6 หัวไฟล์ Input.....	15
3.7 หัวไฟล์ความถี่.....	16
3.8 หัวไฟล์ opt.....	16
3.9 รูปแสดงเปรียบเทียบหัวไฟล์ที่ 1 และ 2.....	17
3.10 แผนภาพความเร็วในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างโควาลেন্টวอร์เฮดกับซีรีน (จุดสีแดง) จากการทดลองโดยเมื่อค่าคงที่อัตราต่ำ อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะสูงขึ้น.....	19
4.1 รูปแสดงการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบและ MeOH บริเวณตำแหน่งสำคัญ.....	20

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.2 โครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (TS1) ของสารประกอบตัวที่ 9.....	27
4.3 การตรวจสอบโครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (TS1) โดยใช้คำสั่ง Vibrations ของสารประกอบตัวที่ 9.....	28
4.4 โครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (TS1) ของสารประกอบตัวที่ 16	28
4.5 การตรวจสอบโครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (TS1) โดยใช้คำสั่ง Vibrations ของสารประกอบตัวที่ 16	29
4.6 โครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (TS1) ของสารประกอบตัวที่ 14	30
4.7 การตรวจสอบโครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (TS1) โดยใช้คำสั่ง Vibrations ของสารประกอบตัวที่ 14	30
4.8 แสดงวิธีวัดแผนภาพโดยระยะทางของตำแหน่งเทียบกับหน่วย $-\log(k/s^{-1})$ ของแผนภาพ	35
4.9 แสดงค่าคงที่อัตราที่ใช้อ้างอิงกับการวัดระยะห่างโดยตำแหน่งเทียบกับหน่วย $-\log(k/s^{-1})$	36
4.10.1 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาการเติม ประเภท Alkene, Alkyne	37
4.10.2 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาการเติม ประเภท Carbonyl.....	37
4.10.3 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาการเติม ประเภท Cyanide	38
4.11 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาแทนที่	38
4.12 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาเปิดวง.....	39
4.13 กราฟเปรียบเทียบระหว่างค่าคงที่อัตราและค่าพลังงานที่ใช้ (Barrier).....	39

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

คำย่อ/สัญลักษณ์

คำย่อ/สัญลักษณ์	คำอธิบาย
OPT	Optimization
FREQ	Frequency
REACT	Reactant
PROD	Product
TS	Transition State
DFT	Density Functional Theory
E_a	Activation Energy
MeOH	Methyl Hydroxide, Methanol, Methyl Alcohol
k	ค่าคงที่อัตรา

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โดยทั่วไปยาส่วนใหญ่เป็นตัวยับยั้งโควาลেন্টชนิดผันกลับไม่ได้ ซึ่งตัวยับยั้งชนิดนี้มีข้อดีหลายอย่างสำหรับหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่หลายองค์ก่รหลีกเลี่ยงที่จะออกแบบสารประกอบโควาลেন্ট เนื่องจากกังวลว่าตัวยับยั้งชนิดไม่เจาะจงไปจับกับโปรตีนที่ไม่ใช่เป้าหมายเฉพาะซึ่งทำให้เกิดความเสี่ยงที่จะเป็นพิษต่อร่างกาย แต่ก็ยังสนใจในการดัดแปลงสารโควาลেন্টเพื่อที่จะเพิ่มศักยภาพของยาให้มากขึ้น โดยมุ่งไปที่โควาลেন্টวอร์เฮด (Warhead) สามารถทำปฏิกิริยากับโปรตีนเป้าหมายในตำแหน่งเหมาะสมที่สุดเพื่อที่จะเลี่ยงการเป็นพิษของตัวยาและได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เฉพาะเจาะจงสูง

งานวิจัยนี้ผู้ทดลองได้สนใจใน ซีรีน (Serine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนในโปรตีนที่มีหน้าที่สำคัญทั้งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา, ตัวถ่ายโอนสัญญาณ และการควบคุมรีดอกซ์การตอบสนองของยีน โดยร่างกายเราสามารถสร้างได้ ซึ่งหมู่ไฮดรอกซีเมทิลที่สายโซ่มีคุณสมบัติเป็นนิวคลีโอฟิลิก (Nucleophilic) และตัวทำปฏิกิริยารีดอกซ์ (Redox-active functions) ซีรีนสามารถทำปฏิกิริยาได้กับหลายวอร์เฮด ซึ่งมีคุณสมบัติพิเศษในการทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ (Nucleophile) กับโควาลেন্টวอร์เฮด การศึกษาการคาดการณ์กลไกปฏิกิริยานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้หลาย ๆ อย่างในด้านเภสัชเคมี ด้านการแพทย์ และอื่น ๆ

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาการเกิดปฏิกิริยากับตัวยับยั้งโควาลेंटกับซีรีน ได้มีการใช้แบบจำลองโมเลกุล 3 มิติ โดยอาศัยทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น (Density Functional Theory ; DFT) ซึ่งมีการจำลองโดยใช้ทฤษฎีควอนตัม (Quantum Theory) และข้อมูลทางอุณหพลศาสตร์ (Thermodynamics) เพื่ออธิบายถึงกลไกของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการเร่งปฏิกิริยา โดยแบบจำลองโมเลกุล 3 มิติที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นประโยชน์ในการทำนายผลการทดลอง สามารถรู้ถึงกลไกปฏิกิริยาที่ถูกต้องและมีความแม่นยำในการทดลอง ช่วยให้กระบวนการสังเคราะห์มีประสิทธิภาพมากขึ้น

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1) เพื่อทำนายสมบัติทางอุณหพลศาสตร์และจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาการเติม (Addition reaction) และปฏิกิริยาการแทนที่ (Substitution reaction)
- 2) เพื่อศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาของโควาลेंटวอร์เฮดกับซีรีน

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยได้เน้นการสร้างแบบจำลองทางทฤษฎีของกลไกปฏิกิริยาการเติมและปฏิกิริยาการแทนที่โดยใช้วิธีการคำนวณด้วยระเบียบวิธี DFT (M062X/6-311++G**) การอธิบายลำดับกลไกปฏิกิริยาโดยมีวัตถุประสงค์ ดังนี้

- 1) อธิบายลักษณะของปฏิกิริยาการเติมและปฏิกิริยาการแทนที่ที่ใช้กลศาสตร์ควอนตัม เพื่อทำนายกลไกการเกิดปฏิกิริยาและสมบัติทางอุณหพลศาสตร์/จลนพลศาสตร์ของแบบจำลอง
- 2) จำลองการเกิดปฏิกิริยาการเติม และปฏิกิริยาการแทนที่
- 3) วิเคราะห์ข้อมูลพลังงานและร้อยละผลผลิต เปรียบเทียบข้อมูลของพลังงานที่คำนวณได้จากแบบจำลอง

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) สามารถทำนายกลไกของปฏิกิริยาการเติม และปฏิกิริยาการแทนที่ พิจารณาจากโครงสร้างที่เสถียรที่สุด
- 2) สามารถนำผลจากการคำนวณเชิงทฤษฎี อธิบายผลการทดลอง
- 3) แบบจำลองช่วยในการลดขั้นตอนและความสับสนในการหาวิธีการทดลองที่เหมาะสม

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ตัวยับยั้งโควาเลนต์ (Covalent Inhibitor)

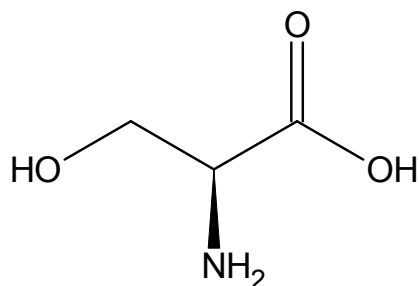
ตัวยับยั้งโควาเลนต์เป็นองค์ประกอบที่สำคัญในด้านการวิจัยยาและด้านการแพทย์มาตั้งแต่ศตวรรษที่ 18 และในปัจจุบันตลาดยา 30% เกี่ยวข้องกับตัวยับยั้งโควาเลนต์เท่านั้น โดยประโยชน์ของตัวยับยั้งโควาเลนต์มีหลายอย่าง ได้แก่ การเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ลดขนาดการให้ยา ลดโอกาสในการดื้อยา เกิดปฏิกิริยากับโปรตีนเป้าหมายที่ active site เพิ่มเวลาในการออกฤทธิ์ของยา และมีความเฉพาะเจาะจงในการทำปฏิกิริยา สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของผนังเซลล์ (cell wall) และทำลายเซลล์ที่ก่อให้เกิดโรค

ในงานวิจัยทั้งทางเภสัชเคมีและทางการแพทย์มีตัวยับยั้งโควาเลนต์หลายตัวมาก ซึ่งแต่ละตัวจะทำปฏิกิริยากับกรดอะมิโนแบบเฉพาะเจาะจง จึงต่างกับตัวยับยั้งแบบไม่ใช้โควาเลนต์ที่จะทำปฏิกิริยากับโปรตีนเป้าหมายแบบไม่เจาะจงและมีโอกาสการเป็นพิษสูงเมื่อทำปฏิกิริยากับเอนไซม์

2.2 ซีรีน (Serine)

ซีรีนเป็นกรดอะมิโนชนิดแอลฟา (α) ถูกใช้ในการสังเคราะห์ทางชีวภาพของโปรตีน ประกอบไปด้วยกลุ่มกรดอะมิโนแอลฟา (ถูก protonated $-NH_3^+$) และกลุ่มคาร์บอกซิล (ถูก deprotonated $-COO^-$) และสายโซ่ประกอบไปด้วยกลุ่มไฮดรอกซีเมทิล (Hydroxymethyl group) ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้ภายในร่างกายมนุษย์ จึงเป็นกรดอะมิโนที่ไม่จำเป็นต้องสร้างเพิ่มเติม แต่ก็ไม่สามารถสังเคราะห์ได้ตลอดเมื่ออายุเพิ่มขึ้น จึงยังมีการพัฒนาในทางการแพทย์จนถึงปัจจุบัน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.1 ซีรีน

คุณสมบัติ	
สูตรโมเลกุล	$C_3H_7NO_3$
มวลโมเลกุล	$105.093 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
ลักษณะ	เป็นผลึกสีขาวหรือผง
ความหนาแน่น	$1.603 \text{ g}/\text{cm}^3$ (22 °C)
จุดหลอมเหลว	$246 \text{ }^\circ\text{C}$ ($475 \text{ }^\circ\text{F}$; 519 K)
ความสามารถในการละลายน้ำ	ละลายได้
ความเป็นกรด	2.21 (carboxyl), 9.15 (amino)

2.2.1 หมู่ไฮดรอกซีเมทิล

หมู่ไฮดรอกซีเมทิลเป็นหมู่แทนที่ที่ประกอบไปด้วยสายโซ่เมทิลีน ($-\text{CH}_2$) เชื่อมต่อกับหมู่ไฮดรอกซิล ($-\text{OH}$) จัดอยู่ในกลุ่มแอลกอฮอล์ ซึ่งมีสูตรทางเคมีเหมือนกับหมู่เมทอกซี ($-\text{O}-\text{CH}_3$) แต่ต่างกันที่ตำแหน่งที่ทำปฏิกิริยาและการจัดเรียงตัวไปตลอดสายโซ่ ทำให้สมบัติต่างกับไฮดรอกซีเมทิล หมู่นี้จะเป็นตัวแทนของซีรีนในการทำปฏิกิริยากับตัวยับยั้งโควาเลนต์



รูปที่ 2.2 ไฮดรอกซีเมทิล

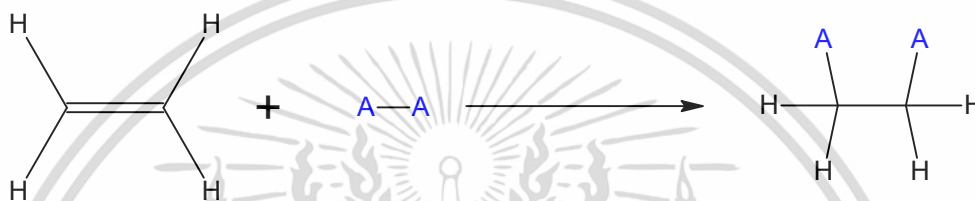
สมบัติทางกายภาพ	
สูตรโมเลกุล	$-\text{CH}_2\text{OH}$
มวลโมเลกุล	31.03
เทอร์โมเคมี	
เอนทัลปีมาตรฐานของการเกิด ($\Delta_f H^\ominus_{298}$)	$-9 \text{ kJ}/\text{mol}$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.3 ปฏิกิริยาเคมีพื้นฐานที่เกี่ยวข้อง

2.3.1 ปฏิกิริยาเคมีของแอลคีน

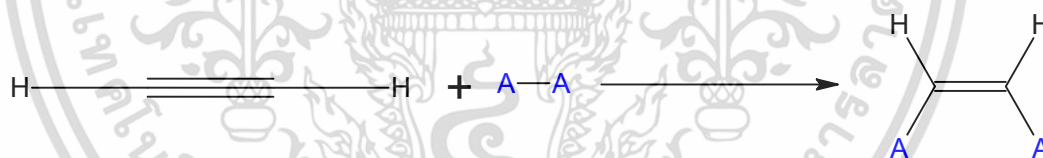
แอลคีน (Alkene) เป็นสารประกอบไม่อิ่มตัว (Unsaturated hydrocarbon) ที่พันธะคู่จะมีอิเล็กตรอนหนาแน่น จึงมักทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ (Nucleophile) ในปฏิกิริยาเคมี โดยปฏิกิริยาแอดดิชัน (Addition) เป็นการเติมสารเข้าไปในแอลคีน โดยที่ผลิตภัณฑ์จะขึ้นอยู่กับสารอิเล็กโตรไฟล์ที่เติมลงไป



รูปที่ 2.3 Electrophilic addition

2.3.2 ปฏิกิริยาเคมีของแอลไคน์

แอลไคน์ (Alkyne) เป็นสารประกอบไม่อิ่มตัว มีพันธะสามระหว่างอะตอมระหว่างคาร์บอนหนึ่ง มีความหนาแน่นน้อยกว่าน้ำ ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยาเคมี เมื่อทำปฏิกิริยาแอดดิชันกับสารอิเล็กโตรไฟล์ ผลิตภัณฑ์จะขึ้นอยู่กับสารที่เติมลงไปทำปฏิกิริยา

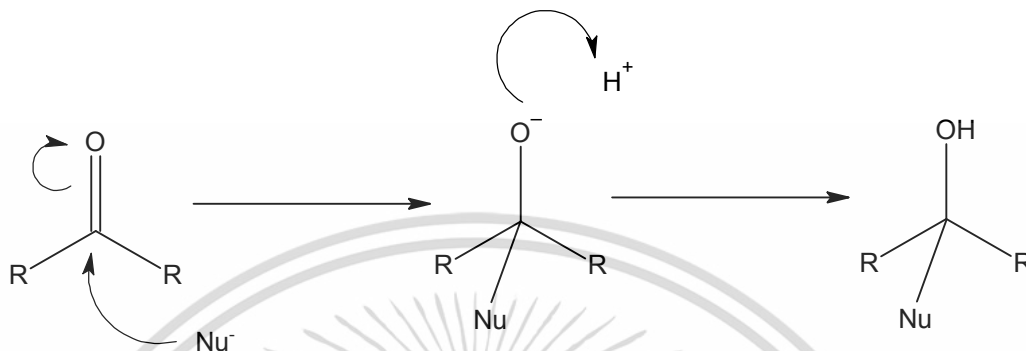


รูปที่ 2.4 Electrophilic addition

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.3.3 ปฏิกิริยาเคมีของคีโตน

ปฏิกิริยาของคีโตน คือ เป็นการเพิ่มนิวคลีโอไฟล์เข้าไปที่คาร์บอนนิลคาร์บอน ที่สภาวะทรานซีชัน คาร์บอนจะเป็นเตตระฮีดรอน (Tetrahedral) เมื่อทำปฏิกิริยาจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2° alcohol



รูปที่ 2.5 Nucleophilic addition

2.4 ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น

ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นเป็นวิธีที่นิยมใช้ที่เหมาะสมกับการคำนวณคำตอบด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งเป็นกระบวนการแบบแอบอินิซิโอ (Ab initio method) เริ่มจากการใช้กฎเกณฑ์หรือทฤษฎีพื้นฐานในระบบอนุภาคและใช้การประมาณบางอย่างเพื่อที่จะทำนายสมบัติของสารทั้งก่อน โดยไม่ต้องใช้ผลจากการทดลองที่ได้มาคำนวณ ดังนั้นกระบวนการแบบแอบอินิซิโอจึงเป็นกระบวนการที่ประสบความสำเร็จอย่างดีเยี่ยม ในการนำทฤษฎีระดับอนุภาคมาทำนายสมบัติของสารก้อนใหญ่ได้ หลักการเบื้องต้นของทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นเริ่มจากทฤษฎีบทของ Hohenberg-Kohn สรุปได้ว่า พลังงานพื้นฐานและสมบัติที่สภาวะพื้นของระบบหลายอนุภาคตรวจวัดได้เป็นฟังก์ชันนอลของความหนาแน่นอิเล็กตรอน จะมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนรูปแบบเดียวที่ทำให้เกิดพลังงานต่ำสุดในสภาวะพื้น

จากทฤษฎีดังกล่าวและการใช้วิธีวาริเอชันนอลจะได้สมการคำนวณที่มีลักษณะคล้ายกับสมการของชโรดิงเจอร์ เรียกว่า สมการโคห์น-ชาม (Kohn-Sham equations) ดังสมการต่อไปนี้

$$\hat{H}_{iKSH}\psi_i = \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + V_{eff} \right] \psi_i = E_i \psi_i$$

สมการที่ 1

โดยที่ $\hat{H}_{iKSH}\psi_i$ คือ ฮามิลโทเนียนของโคห์น-ชาม V_{eff} คือ ศักย์ยังผล และ ψ_i คือ ฟังก์ชันคลื่นอนุภาคเดี่ยว (Single-particle wavefunction) แต่ต่างที่ผลเฉลยของไอเกนฟังก์ชัน (ψ_i)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่นุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ไม่ใช่ฟังก์ชันคลื่นแต่เรียกว่า โคห์น-ชามออร์บิทัล (Kohn-Sham orbital) ซึ่งสัมพันธ์กับค่าความหนาแน่นของอิเล็กตรอน ณ ตำแหน่ง \vec{r} ดังสมการต่อไปนี้

$$n(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2$$

สมการที่ 2

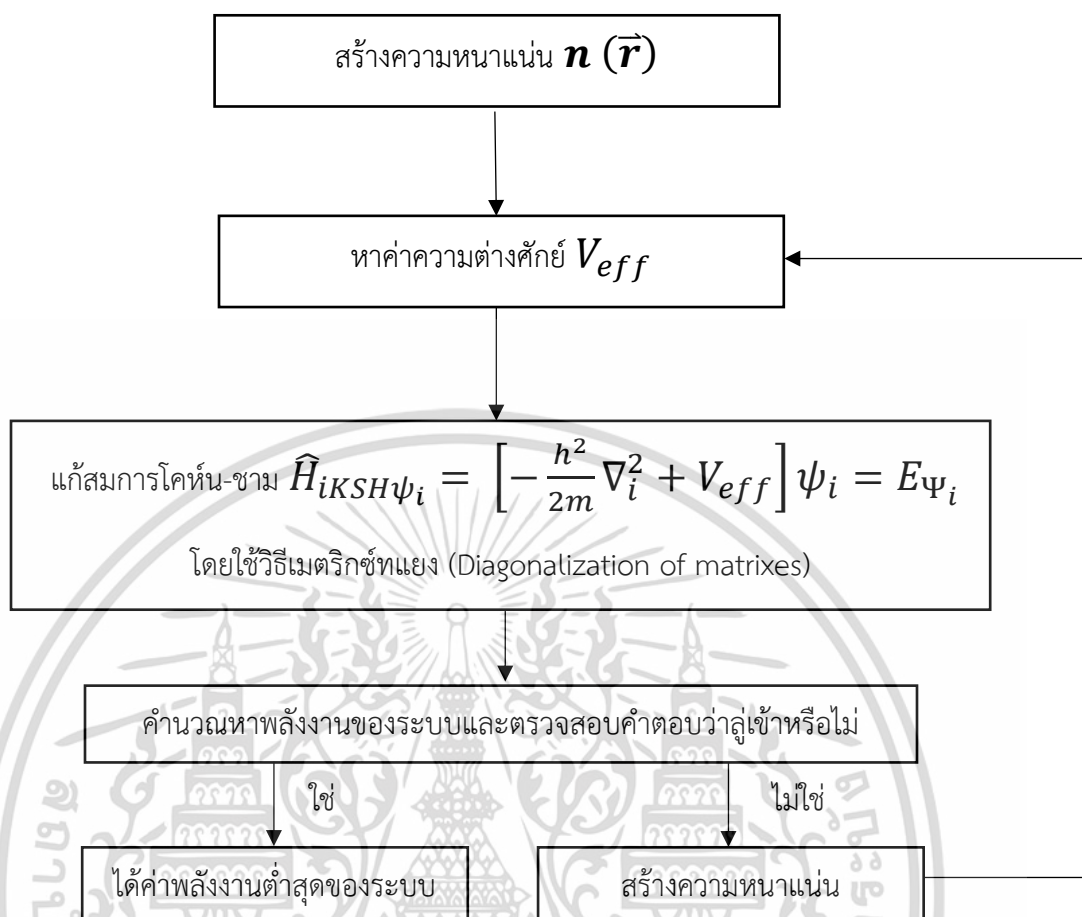
N คือ จำนวนอิเล็กตรอน

I คือ ดัชนีระบุสถานะ

ซึ่งโคห์น-ชามออร์บิทัลกระจายอยู่ในชุดเซต (Basis set) ของฟังก์ชันที่เหมาะสมที่ต้องการศึกษา โดยใช้วิธีการวนวงจรตั้งรูป ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า “Self-consistent” เริ่มจากสุ่มโคห์น-ชามออร์บิทัลขึ้นมา 1 ค่า จากนั้นนำไปแทนในสมการความหนาแน่นเพื่อหาค่าความหนาแน่นอิเล็กตรอน เพราะค่าศักร์ยังผลเป็นฟังก์ชันเดียวกับความหนาแน่น สามารถคำนวณค่าศักร์ยังผลได้ เมื่อได้ค่าความหนาแน่นอิเล็กตรอนเริ่มต้นมาแล้ว จะแทนค่าศักร์ยังผลลงในสมการโคห์น-ชาม ได้ผลเฉลยออกมา จากผลเฉลยที่ได้คำนวณกลายเป็นค่าไอเกนพลังงานและค่าโคห์น-ชามออร์บิทัลชุดใหม่ แล้วนำค่าชุดใหม่ไปเปรียบเทียบการลู่เข้ากับค่าชุดก่อนหน้า หากยังไม่ถูกต้องจะนำค่าโคห์น-ชามออร์บิทัลชุดใหม่ไปหาความหนาแน่นใหม่อีกครั้ง ซ้ำไปจนกว่าจะได้ค่าพลังงานต่ำที่สุดของระบบ

การนำผลเฉลยของสมการไปใช้ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการวิจัย ในการคำนวณที่ผ่านมานั้นพบว่าทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นสามารถคาดเดาผลได้ แม้ในสภาวะทดลองจริง จะยังไม่สามารถทำนายผลได้ในปัจจุบัน ซึ่งมีประโยชน์ต่อการพัฒนา แนะนำแนวทาง ทำให้ลดระยะเวลาทำการทดลองลงได้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.6 แผนผังแสดงวิธีการคำนวณหาค่าพลังงานต่ำที่สุดโดยใช้ DFT

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.4.1 งานวิจัยด้านเคมี

Juswinder Singh et al. 2011 [1] ได้ศึกษาการพัฒนาของยาโควาเลนต์ โดยสำรวจความหลากหลายทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ของยาโควาเลนต์ ซึ่งจำแนกคุณสมบัติทางกลไกและเภสัชวิทยาได้แก่ กลไกทั่วไป ศักยภาพ ความเฉพาะเจาะจง และเภสัชพลศาสตร์ กลไกทั่วไปของยาโควาเลนต์จะเกิดอย่างน้อยใน 2 ขั้นตอน โดยที่ขั้นตอนแรกสารประกอบจะจับแบบไม่ใช่โควาเลนต์กับโปรตีน ต่อมานิวคลีโอไฟล์ที่โปรตีนจำเพาะจะไปจับกับอิเล็กโตรไฟล์ จากนั้นจะได้พันธะเฉพาะจากสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่ใช่โควาเลนต์ และในปฏิกิริยาต้องกำหนดค่าคงที่อัตราผันกลับ หรือ $k_{-2} = 0$ เมื่อมีเวลาทำปฏิกิริยาเพียงพอและตัวยับยั้งโควาเลนต์จับกับโปรตีนพอดี ความเข้มข้นและการทำงานของตัวยับยั้งจะถูกควบคุมด้วยค่าคงที่อัตรา k_1 และ k_2 โดยเอนไซม์และตัวยับยั้งจะไม่ทำปฏิกิริยากัน ดังนั้น $k_2 = 0$ จะได้สารประกอบเชิงซ้อนโควาเลนต์ โดยที่พันธะโควาเลนต์ทำให้ตัวยับยั้งเพิ่มระดับของการยับยั้งและมีศักยภาพมากขึ้น

Toyokazu Ishida et al. 2003 [2] ได้ศึกษาทฤษฎีเกี่ยวกับปฏิกิริยาไกลของซีรีนโปรติเอส (Serine protease) หรือ ทริปซิน (trypsin) เสนอกลไกปฏิกิริยา acylation โดยอาศัยทฤษฎีของ ab initio QM/MM มาแสดงโครงสร้างด้วยการจำลอง Molecular dynamics (MD) โดยเร่งปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ของเปปไทด์ พบว่าขั้นกำหนดอัตราของปฏิกิริยา acylation สร้างขึ้นเป็น tetrahedral intermediate ปฏิกิริยามีค่าพลังงาน ~ 17.8 kcal/mol ที่วิธี QM/MM MP2/(aug)-cc-pVDZ//HF/6-31(+)-G*(*)/AMBER และเป็นกระบวนการคายความร้อน การจำลอง MD ของสารประกอบเชิงซ้อนเอนไซม์-สารตั้งต้น (ES) และเอนไซม์อิสระในสถานะของเหลว จะเกิดการเปลี่ยนแปลงบริเวณ active site ของเอนไซม์ และเกิดการแลกเปลี่ยนโปรตอนและนิวคลีโอไฟล์เข้าทำที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล โปรตีนจะเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้พลังงานอิสระลดลง โดยทำให้ tetrahedral intermediate เสถียร การคำนวณพลังงานโพลาริเซชันจะแสดงจากด้านแอคทีฟของเอนไซม์ในบริเวณที่มีขั้วมาก จะได้ว่าปัจจัยการเร่งปฏิกิริยาที่สำคัญในการทำให้ tetrahedral intermediate เสถียรคือปฏิกิริยาระหว่าง active site และจุดเฉพาะบนโปรตีน

Neta Nitoker et al. 2015 [3] ศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาและความเสถียรของ intermediate ใน Serine racemase (SerR) ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เป็นสาร pyridoxal-5'-phosphate (PLP) และขึ้นอยู่กับตัวเร่งเอนไซม์ในปฏิกิริยา racemization ซึ่งมี d-Ser เป็นตัวรับภายนอกที่เซลล์จะทำปฏิกิริยากับ N-methyl-d-aspartate receptors (NMDARs) โดยใช้ในการจำลองแบบคลาสสิก/ควอนตัมที่หลายระดับ และได้ทำการคำนวณค่า free energy จากโมเดลปฏิกิริยา racemization ทั้งสถานะแก๊สและสารละลาย ผลการทดลองที่ได้คือ SerR จะมีส่วนคล้ายกับเอนไซม์ alanine racemase ซึ่งสารตั้งต้นที่ไม่ได้ถูกเพิ่มโปรตอนจะมีความเสถียรเพราะการละลายของน้ำทำให้สารไปตกค้างอยู่ active site ของ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โปรตีน การทดลองนี้สามารถผลิตตัวเร่งปฏิกิริยาจากเอนไซม์ของหนูและมนุษย์ นำไปศึกษาลิแกนด์ที่เหมาะสมและการออกแบบยาในอนาคต

Yun Lyna Luo 2021 [4] ได้ศึกษากลไกพื้นฐานและแบบจำลองเพื่อออกแบบยาโควาเลนต์ ได้อธิบายถึง ยาโควาเลนต์มีประสิทธิภาพสูงกว่าและมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานกว่ายาที่ไม่ใช่โควาเลนต์ อย่างไรก็ตาม โดยใช้ประโยชน์จากแบบจำลองที่ 2 สภาวะ เพื่อจัดอันดับลิแกนด์โควาเลนต์ผันกลับได้และผันกลับไม่ได้ และจัดอันดับของแบบจำลองที่ซับซ้อนเพื่อจำแนกกลไกปฏิกิริยาแต่ละประเภท ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างแบบจำลองนี้ จะเน้นไปที่ความซับซ้อนและความหลากหลายในการสร้างพันธะของยาโควาเลนต์เพื่อออกแบบกลไกปฏิกิริยาตามทฤษฎี

Ksenia Bravaya et al. 2006 [5] ได้ทำแบบจำลองกลไกปฏิกิริยาของซีรีน-คาร์บอกซิล เปปติเดส (Serine-Carboxyl Peptidases) โดยนำเอนไซม์ชนิดใหม่ที่มีค่า pH เป็นกรดและถูกแบ่งจากการจำแนกเรซิดิวของกรดอะมิโนสามกลุ่ม คือ Ser-Glu-Asp เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งตัวเร่งปฏิกิริยามาจากการแบ่ง hexapeptide ที่ถูกออกซิไดซ์ตรงโซ่สาย B ของอินซูลินด้วย Pseudomonas sedolisin จะได้แบบจำลองของซีรีน-คาร์บอกซิล เปปติเดส โดยกลไกปฏิกิริยาที่คาร์บอกซิลของโปรตีเอส (aspartic) ทำกับน้ำที่เป็นนิวคลีโอไฟล์จะไปแทนที่เรซิดิวของซีรีน พบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาใน sedolisin นี้เมื่อเทียบกับ Ser-His-Asp ของซีรีนโปรตีเอสทั่วไปจะทำหน้าที่ต่างกันแม้ว่าโครงสร้างจะคล้ายกัน

2.4.2 งานวิจัยด้านการคำนวณโดยใช้ DFT

Mikhail V. Vener 2011 [6] ศึกษาเกี่ยวกับการเกิดโครงข่ายพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen Bond: H-Bond) ของซีรีนระหว่างน้ำ (H_2O) กับ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (Hydrogen peroxide: H_2O_2) โดยใช้การคำนวณทาง DFT ในการศึกษา โดยผลการศึกษาพบว่าโครงสร้างผลึกของซีรีนจะมีพลังงานพันธะ H-Bond ที่กระทำต่อน้ำประมาณ 30 kJ/mol และต่อ H_2O_2 ประมาณ 50 kJ/mol เนื่องจาก H_2O_2 มีความสามารถในการให้อิเล็กตรอนได้ดีกว่าน้ำ

W. Kohn, A. D. Becke, and R. G. Parr 1996 [7] กล่าวถึงทฤษฎี DFT ที่พูดถึงโครงสร้างของอิเล็กตรอนและถูกใช้มามากกว่า 30 ปี โดยนักฟิสิกส์ที่ศึกษาเรื่องของแข็ง พื้นผิว ความผิดปกติ (Defect) และอื่น ๆ นอกจากนี้ DFT ยังเป็นที่นิยมในการศึกษาทางด้านเคมีเชิงทฤษฎี (Theoretical Chemistry) และเคมีการคำนวณ (Computational Chemistry) โดยที่ DFT จะมีพื้นฐานมาจากการกระจายความหนาแน่นของอิเล็กตรอน (electron density distribution: $n(r)$) แทนการใช้ many-electron wave function $\Psi(r_1, r_2, r_3, \dots)$ ซึ่งในบทความนี้ได้นำเสนอถึงพื้นฐานและการนำไปใช้

Lydia Boike, Nathaniel J. Henning & Daniel K. Nomura 2022 [8] ศึกษาเกี่ยวกับ Covalent drugs ที่นำมาใช้รักษาโรคมามากกว่าศตวรรษแล้ว โดยในปัจจุบันเครื่องมือในการออกแบบเกิดขึ้นมาเพื่อช่วยในการออกแบบให้มีความจำเพาะต่อตัวยับยั้งมากขึ้น ซึ่ง Covalent inhibitors สำหรับ KRAS(G12C) กับ ตัวเร่งที่สามารถทำลายโปรตีน (Protease) ของโควิด-19 (SARS-CoV-2) ผ่านการใช้วิธี

เอกสารนี้เป็นลิขสิทธิ์ทางปัญญาของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี โดยสงวนลิขสิทธิ์ไว้โดยไม่มีการนำไปใช้
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

electrophile-first ซึ่งในบทความนี้กล่าวถึงการใช้เครื่องมือและวิธีต่าง ๆ ที่ใช้ในการออกแบบ วิเคราะห์ และพัฒนาวิธีการขึ้นมาเพื่อนำไปสู่ความสำเร็จในที่สุด

Ernest Awoonor-Williams et al 2020 [9] อธิบายการคำนวณที่ไม่ได้เป็นโครงสร้างอย่างง่ายว่าจำเป็นต้องใช้ mechanical force fields เมื่อ covalent inhibitor drugs ทำปฏิกิริยากับโปรตีนเป้าหมาย โดยปกติจะมีระเบียบวิธีการคำนวณ (Method) เฉพาะเพื่อที่จะมาคำนวณพลังงานจลน์บนพื้นผิวและพลังงานปฏิกิริยาของ Thiol เช่น PBE หรือ B3LYP ซึ่งจะไม่สามารถคำนวณ enolate intermediate ที่เสถียรได้ ในขณะที่ ω B97X-D และ M06-2X จะทำให้ประสิทธิภาพในการคำนวณดีขึ้น และมีความแม่นยำมากขึ้น



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

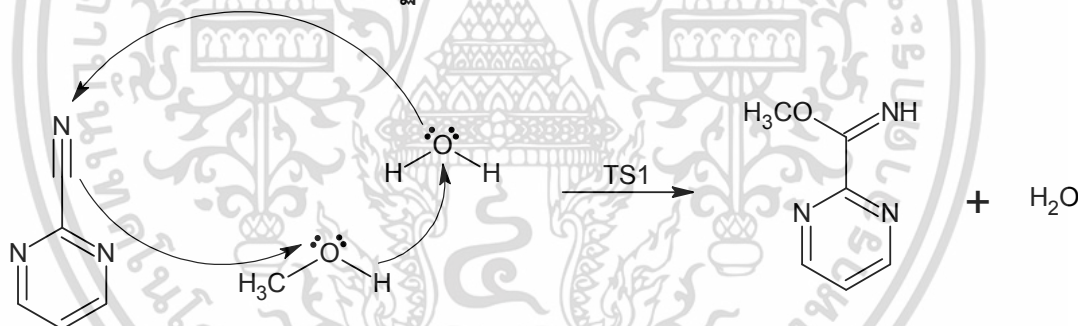
บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 กำหนดโครงสร้างและกลไกการเกิดปฏิกิริยา

กลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นแบบ 2 มิติ เป็นการออกแบบกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเติม (Addition reaction) และปฏิกิริยาการแทนที่ (Substitution reaction) โดยอาศัยข้อมูลผลการทดลองจากงานวิจัยอื่น เพื่อใช้เป็นแนวทางในการการแบบจำลองของปฏิกิริยา โดยเริ่มตั้งแต่การออกแบบสารตั้งต้น (Reactant ; REACT) และสารผลิตภัณฑ์ (Product ; PROD) ซึ่งเป็นการเกิดคาดการณ์การเกิดปฏิกิริยาเบื้องต้น โดยอาศัยความรู้ทางด้านเคมีอินทรีย์ไม่ว่าจะเป็นตำแหน่งที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา โครงสร้างอะตอม มุมพันธะระหว่างอะตอม รวมถึงผลของความเกะกะ เพื่อให้การคาดการณ์กลไกการเกิดปฏิกิริยาได้อย่างถูกต้องมากที่สุด โดยการคาดการณ์การเกิดปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาลนต์กับซีรีนเป็นไปตามตัวอย่างปฏิกิริยาต่อไปนี้

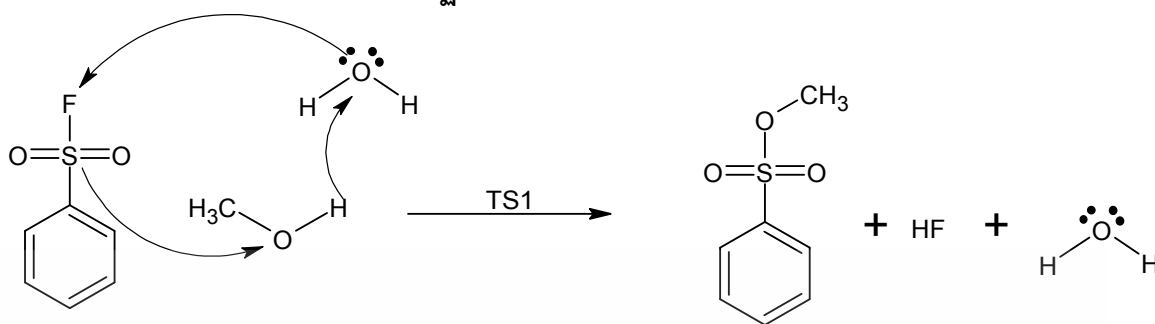
3.1.1 ตัวอย่างกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเติม (Addition reaction)



รูปที่ 3.1 การทำนายการเกิดปฏิกิริยาของ 2-Cyanopyrimidine กับ Hydroxymethyl

เมื่อน้ำเข้ามาโปรตอนเต (Protonation) กับซีรีน ทำให้ไฮโดรเจน (Hydrogen) ที่ติดกับออกซิเจนบนสายโซ่ของซีรีนหลุดออกไป หลังจากนั้นซีรีนจะไปจับกับอิเล็กโตรไฟล์ของสารตั้งต้นและเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์

3.1.2 ตัวอย่างกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ (Substitution reaction)



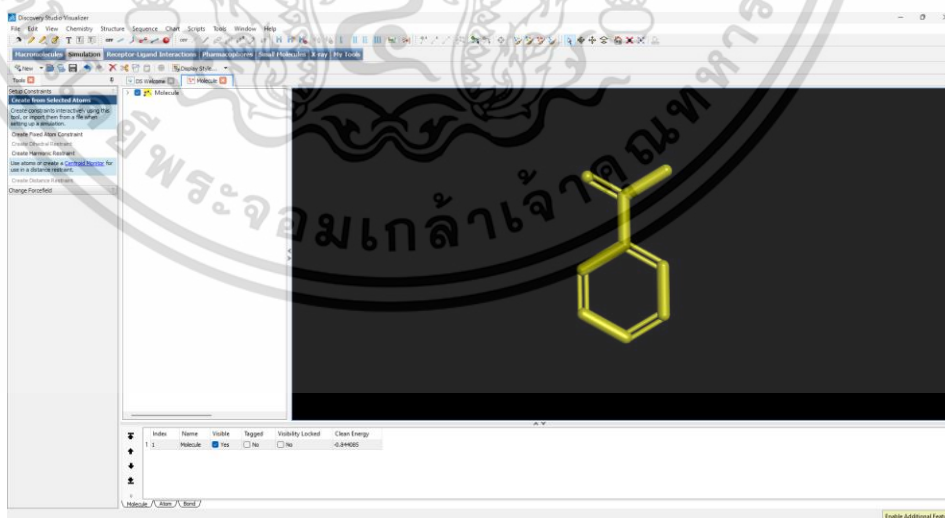
รูปที่ 3.2 การทำนายการเกิดปฏิกิริยาของ Phenylsulfonylfluoride กับ Hydroxymethyl

เมื่อน้ำเข้ามาโปรโตเนต (Protonation) กับซีรีน ทำให้ไฮโดรเจน (Hydrogen) ที่ติดกับออกซิเจนบนสายโซ่ของซีรีนหลุดออกไป หลังจากนั้น ซีรีนจะไปจับกับสารตั้งต้นตรงตำแหน่งอิเล็กโตรไฟล์ของสารตั้งต้นทำให้มีหมู่หลุดออกมาเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์

3.2 การสร้างแบบจำลอง 3 มิติ

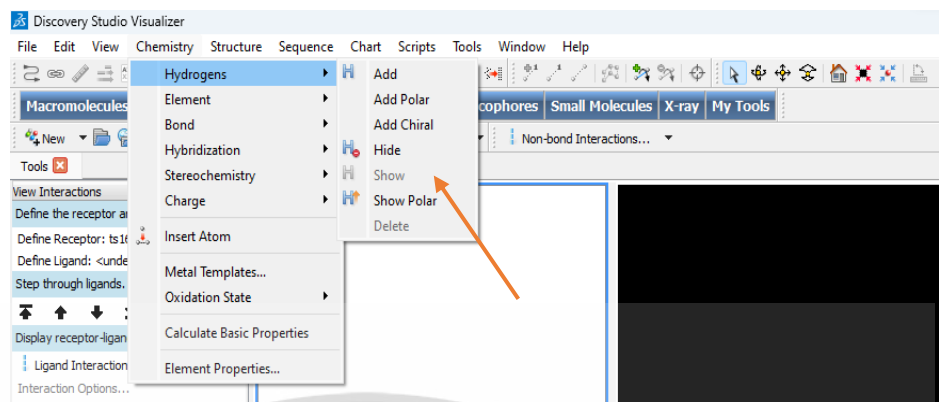
การสร้างแบบจำลอง 3 มิติ โดยใช้โปรแกรม (Discovery Studio ; DSV) ซึ่งสร้างโครงสร้างทางเคมีจากการคาดการณ์นำไปใช้ในการคำนวณ (Density Functional Theory ; DFT) ปฏิกิริยา Addition และ Substitution มีวิธีการสร้างโครงสร้าง 3 มิติ ดังนี้

- 1) เปิดโปรแกรม Discovery Studio 21.1.0.20298
- 2) ทำการคัดลอกโครงสร้าง 2 มิติจาก ACD/ChemSketch มาวางลงในโปรแกรมโดยการกดปุ่ม ctrl+v โดยโครงสร้างจะปรากฏขึ้นมาในบริเวณสีดำของโปรแกรม



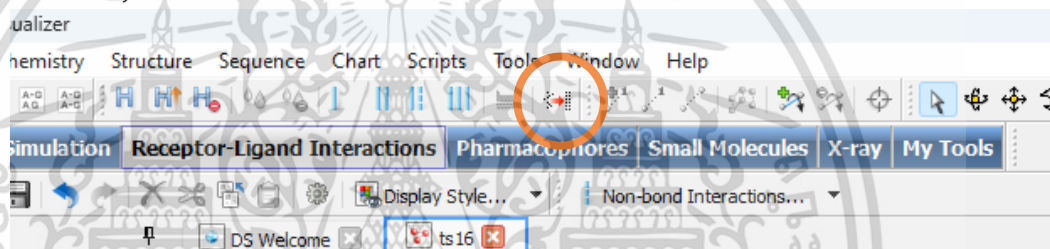
รูปที่ 3.3 โปรแกรม Discovery Studio 21.1.0.20298

3) เลือกคำสั่ง Chemistry > Hydrogen > Show เพื่อแสดงให้เห็นไฮโดรเจนในโครงสร้าง
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ การใช้งานโดยไม่ได้รับอนุญาตถือว่าผิดกฎหมาย
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.4 หน้าต่างคำสั่งสำหรับ Show Hydrogen

- 4) หลังจากปรับโครงสร้างแล้ว ลากเมาส์คลุมโครงสร้างทั้งหมด และเลือกคำสั่ง Clean Geometry ที่แถบเครื่องมือ เพื่อให้ได้โครงสร้างที่เหมาะสม



รูปที่ 3.5 ปุ่มสำหรับการ Clean Geometry

- 5) บันทึกไฟล์เป็นนามสกุล .xyz
6) ทำซ้ำขั้นตอนที่ 1) – 4) กับโครงสร้างทุกตัวทั้งหมด

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3 การคำนวณด้วยวิธี DFT

การคำนวณด้วยวิธี DFT (M062X) ที่มีเบสิสเซต (Basis set) 6-311++G** สำหรับการหาโครงสร้างที่เสถียรของ REACT และ PROD

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk
%mem=6GB
%nproc=4
#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)
opt=(maxstep=3,maxcyc=150)
freq int=ultrafinegrid nosymmfreq int=ultrafinegrid nosymm
```

รูปที่ 3.6 หัวไฟล์ Input

3.3.1 การหาโครงสร้างสารตั้งต้น สารตัวกลาง และสารผลิตภัณฑ์ที่เสถียร

หลังจากได้ไฟล์โครงสร้าง 3 มิติ สารตั้งต้น สารตัวกลาง และสารผลิตภัณฑ์ ที่บันทึกนามสกุลเป็น .gjf แล้ว ทำการล๊อคอินเข้าสู่ระบบในโปรแกรม MobaXterm โดยเข้าโพลเดอร์ที่เราจะต้องการเก็บไฟล์ไว้ จึงทำการอัปโหลดไฟล์ .gjf เพื่อนำไฟล์เข้าสู่ระบบทำการคำนวณทางคณิตศาสตร์ต่อไป

การเตรียมไฟล์ input ที่ใช้ในการคำนวณ โดยสร้างไฟล์เป็นนามสกุล .gjf มีชื่อไฟล์ตรงกับโครงสร้างที่นำไปคำนวณ ซึ่งได้ใช้หัวไฟล์มีคำสั่งดังรูป

จากนั้นทำการคำนวณด้วยโปรแกรม Gaussian 16 โดยใช้คำสั่ง nohup g16<ชื่อไฟล์.gjf>ชื่อไฟล์/.log& ในการคำนวณหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำ เสถียร และเหมาะสมที่สุด (Optimized structure)

เมื่อโปรแกรมคำนวณโครงสร้างเสร็จแล้ว ทำการตรวจสอบไฟล์ .log โดยพิมพ์คำสั่ง tail -10 ชื่อไฟล์.log หากปรากฏคำว่า Error termination แสดงถึงการคำนวณไม่เสร็จสมบูรณ์ซึ่งอาจเกิดจากคำสั่งผิดพลาด ประจุที่คำนวณโครงสร้างไม่ถูกต้อง และมุมพันธะเป็น 180 องศา ต้องทำการแก้ไขและส่งคำนวณอีกครั้ง แต่หากพิมพ์คำสั่งตรวจไฟล์แล้วปรากฏว่า Normal termination เป็นการแสดงถึงการคำนวณเสร็จสมบูรณ์ สามารถเปิด Gview โดยการใช้คำสั่ง gv เพื่อตรวจสอบโครงสร้างในรอบสุดท้ายที่มีพลังงานต่ำสุดว่าเป็นโครงสร้างที่ถูกต้องหรือไม่ โดยตรวจสอบจากความยาวพันธะ ตำแหน่งการเกิดปฏิกิริยา หากโครงสร้างถูกต้องทำการเก็บข้อมูลไว้แปลผลต่อไป

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3.2 การหาโครงสร้างสภาวะทรานซิชัน (Transition state ; TS)

การหาโครงสร้างสภาวะทรานซิชันเป็นโครงสร้างที่มีพลังงานสูง ดังนั้นในการหาสภาวะทรานซิชัน ต้องได้โครงสร้างที่คำนวณเสร็จแล้ว กล่าวคือหากต้องการหา TS1 ต้องได้โครงสร้างที่คำนวณเสร็จแล้วของ INT หรือ REACT ทำการปรับแต่งโครงสร้างให้เป็นสภาวะทรานซิชัน โดยอาศัยความรู้ระยะห่างของพันธะเมื่อเกิดการสร้างพันธะ สลายพันธะ มุมของพันธะ ความสามารถในการดึงดูดอิเล็กตรอน (Electronegativity) แต่ละอะตอม เพื่อใช้ในการเลือกตำแหน่งเข้าทำปฏิกิริยา โดยเปลี่ยนโครงสร้างให้เป็นสภาวะทรานซิชันด้วยโปรแกรม DSV เมื่อได้โครงสร้างที่สมบูรณ์จึงทำการจัดเก็บไฟล์ .gjf และอัปโหลดไปโปรแกรม MobaXterm นำไฟล์เข้าสู่กระบวนการคำนวณทางคณิตศาสตร์ ซึ่งอาศัยขั้นตอนและวิธีทำเช่นเดียวกับการคำนวณโครงสร้าง Reactant ในการคำนวณหาสภาวะทรานซิชันนั้น จำเป็นต้องมี 2 ไฟล์ ดังนี้

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk
%mem=6GB
%nproc=4
#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)
freq int=ultrafinegrid nosymmfreq int=ultrafinegrid nosymm
```

รูปที่ 3.7 หัวไฟล์ความถี่

ไฟล์ที่ 1 ไฟล์ความถี่ (Frequency ; Freq) โดยใช้หัวไฟล์มีคำสั่งดังรูป 3.7 และตั้งชื่อไฟล์นี้โดยใช้ ชื่อไฟล์_freq.gjf

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk
%mem=6GB
%nproc=4
#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)
opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=3,maxcyc=150)
freq int=ultrafinegrid nosymm
```

รูปที่ 3.8 หัวไฟล์ opt

ไฟล์ที่ 2 ไฟล์ Optimization (opt) โดยใช้หัวไฟล์ที่คำสั่งดังรูป 3.8 และตั้งชื่อไฟล์นี้โดยใช้ ชื่อไฟล์_opt.gjf

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ซึ่งชื่อไฟล์นามสกุล .chk ทั้ง 2 ไฟล์ต้องเป็นชื่อเดียวกัน หลังจากได้ไฟล์ทั้ง freq.gjf และ opt.gjf ทำการสร้างไฟล์คำสั่งที่รวมทั้ง 2 ไฟล์ เข้าด้วยกัน โดยใช้คำสั่งดังรูป 3.8

จากนั้นนำทั้งไฟล์ freq.gjf และ opt.gjf และไฟล์ที่รวมคำสั่งเข้าด้วยกัน ทั้งหมด 3 ไฟล์ แล้วทำการอัปโหลดเข้าไปใน MobaXterm พิมพ์คำสั่ง chmod a+x (ชื่อไฟล์รวมคำสั่ง) ชื่อไฟล์จะขึ้นสีเขียว แล้วทำการส่งคำนวณโดยใช้คำสั่ง nohup ./(ชื่อไฟล์รวมคำสั่ง) & เพื่อใช้คำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมที่สุด

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk
%mem=6GB
%nproc=4
#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)
freq int=ultrafinegrid nosymmfreq int=ultrafinegrid nosymm
```

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk
%mem=6GB
%nproc=4
#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)
opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=3,maxcyc=150)
freq int=ultrafinegrid nosymm
```

รูปที่ 3.9 รูปแสดงเปรียบเทียบหัวไฟล์ที่ 1 และ 2

เมื่อโปรแกรมคำนวณโครงสร้างเสร็จสมบูรณ์ ให้ตรวจสอบผลการคำนวณวิธีเดียวกับการหาโครงสร้างที่สมบูรณ์ของ Reactant จากนั้นตรวจสอบโครงสร้างที่เสร็จสมบูรณ์ของไฟล์ freq.log โดยใช้โปรแกรม Guassview เลือกคำสั่งเพื่อแสดงการสั่นของอะตอม (Vibration mode) และการเคลื่อนที่ของอะตอมว่าถูกหรือไม่ โครงสร้างเป็นสภาวะทรานซิชั่นหรือไม่ หากพบว่ายังมีการสั่นหรือเคลื่อนที่ไปทิศทางที่ไม่ถูกต้อง ต้องปรับโครงสร้างอีกครั้งเพื่อให้ได้โครงสร้างที่ถูกต้อง นอกจากนี้ยังตรวจสอบ

สภาวะทรานซิชั่นได้จากไฟล์ output ค่าความถี่ของการสั่นต้องมีค่าลบเพียงหนึ่งค่าเท่านั้น การสั่นของอะตอมและทิศทางที่เข้าทำปฏิกิริยาที่ถูกต้องเหมาะสมตามกลไก หากตรวจสอบแล้วพบว่าไฟล์นั้นถูกต้องให้เก็บข้อมูลทั้งไฟล์ freq.log และ opt.log เพื่อทำการแปลผลต่อไป

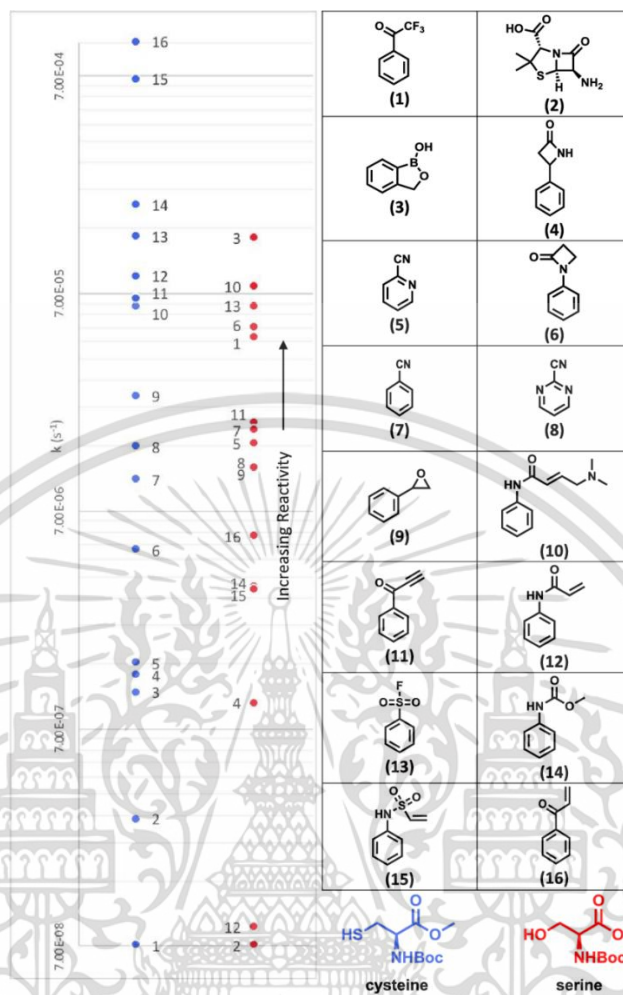
3.4 การเปรียบเทียบกับแผนภาพอ้างอิง

หลังจากการหาค่าพลังงานด้วยการคำนวณทางเคมีควอนตัม จะนำผลลัพธ์ที่ได้ไปพล็อตกราฟกับแผนภาพซึ่งมาจากการทดลองจากงานวิจัย โดยจุดสีแดงจะแสดงค่าคงที่อัตราการเกิดปฏิกิริยาของแต่ละชุด เมื่อทำการวัดค่าและคำนวณออกมาจะได้เป็น ค่า $-\log k$

วิธีการคำนวณค่าคงที่อัตรา (k) ของซีรีน

- 1) วัด 1 ช่องจากด้านบนถึงด้านล่าง เท่ากับ 1 log unit หน่วยเซนติเมตร
- 2) วัดตำแหน่งจากจุดถึงจุดอ้างอิง ($-\log k/s^{-1}$) หน่วยเซนติเมตร
- 3) บันทึกค่าที่วัดได้ และใช้สูตรคำนวณ คือ

จุดอ้างอิง - (ระยะทางจากจุดถึงจุดอ้างอิงที่วัดได้ / 1 log unit) โดยที่จุดอ้างอิงต้องเปลี่ยนสเกลจากค่า k เป็นค่า $\log k$ จากนั้นนำค่า $\log k$ ของซีรีนที่คำนวณมาได้แปลงกลับไปเป็นค่า K แล้วเทียบจากกราฟเดิม เพื่อทดสอบว่าค่าที่วัดได้มีความเที่ยงตรงกับค่าที่อ้างอิง ดังรูปที่ 3.9



รูปที่ 3.10 แผนภาพความเร็วในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างโควาลেন্টวอร์เฮดกับซีรีน (จุดสีแดง) จากการทดลอง โดยเมื่อค่าคงที่อัตราต่ำ อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะสูงขึ้น

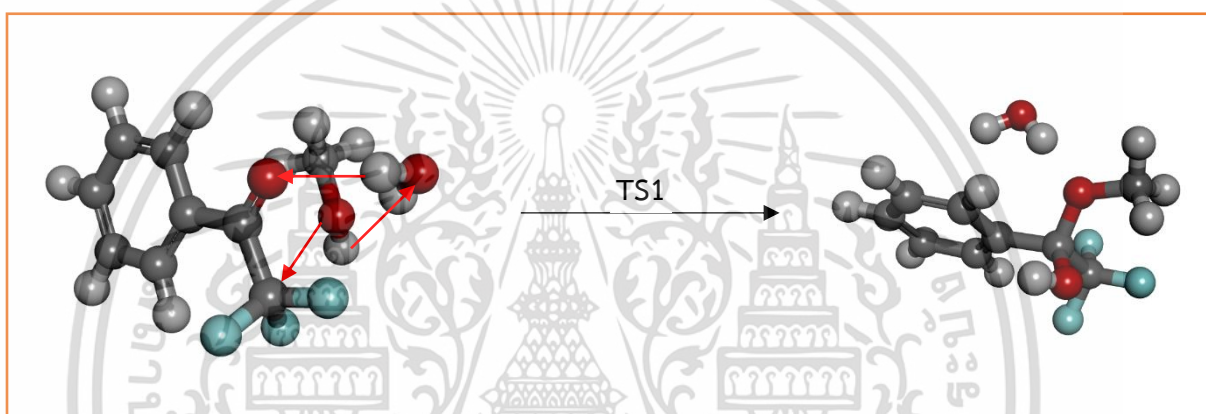
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

4.1 ตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยา

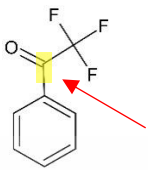
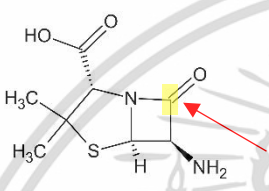
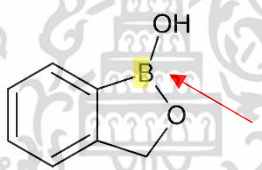
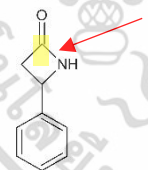
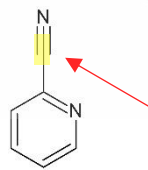
สารประกอบที่เลือกศึกษาทั้งหมด 16 สารประกอบนั้นจะสามารถแบ่งแยกย่อยตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งหมด 7 ตำแหน่ง ได้แก่ Carbonyl Carbon, Boron Atom, Cyanide Carbon, Sulfur Atom, 3° Carbon, 2° Carbon และ 1° Carbon ซึ่งแสดงดังตารางที่ 4.1



รูปที่ 4.1 รูปแสดงการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบและ MeOH บริเวณตำแหน่งสำคัญ

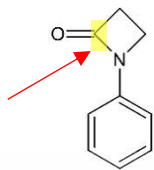
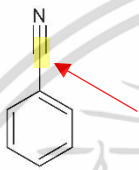

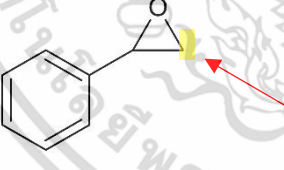
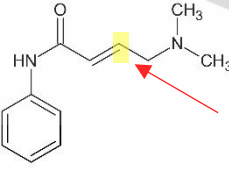
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา

สารประกอบ	ตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
<p>1</p>  <p>2,2,2-Trifluoroacetophenone</p>	Carbonyl Carbon	Addition
<p>2</p>  <p>6-Aminopenicillanic acid(6-APA)</p>	Carbonyl Carbon	Addition
<p>3</p>  <p>2,1-Benzoxaborol-1(3H)-ol</p>	Boron Atom	Ring Opening
<p>4</p>  <p>4-Phenyl-2-azetidinone</p>	Carbonyl Carbon	Addition
<p>5</p>  <p>2-cyanopyridine</p>	Cyanide Carbon	Addition

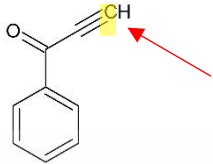
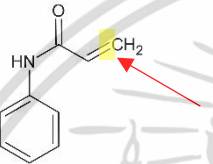
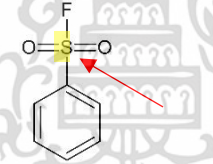
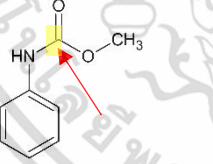
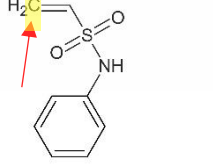
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา(ต่อ)

สารประกอบ	ตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
<p>6</p>  <p>1-Phenyl-2-azetidinone</p>	Carbonyl Carbon	Addition
<p>7</p>  <p>Benzonitrile</p>	Cyanide Carbon	Addition
<p>8</p>  <p>2-Cyanopyrimidine</p>	Cyanide Carbon	Addition
<p>9</p>  <p>Styrene oxide</p>	3° Carbon	Ring Opening
<p>10</p>  <p>(2E)-4-(Dimethylamino)-N-phenyl-2-butenamide</p>	2° Carbon	Addition

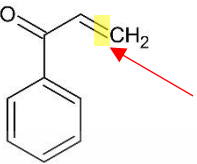
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา(ต่อ)

สารประกอบ	ตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
11  1-Phenylpropynone	2° Carbon	Addition
12  Asylanilide	1° Carbon	Addition
13  Phenylsulfonyl fluoride	Sulfur Atom	Substitution
14  Methyl phenylcarbamate	Carbonyl Carbon	Substitution
15  N-phenylethanesulfonamide	1° Carbon	Addition

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา(ต่อ)

สารประกอบ	ตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
16  Acrylophenone	1° Carbon	Addition



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.2 โครงสร้างตามกลไกของปฏิกิริยาจากการคำนวณ

การทำนายกลไกปฏิกิริยา ดังรูปที่ 3.1 และ 3.2 เป็นการทำนายการเกิดปฏิกิริยาเป็นการทำนายที่ถูกต้องโดยยืนยันจากการคำนวณด้วยวิธี DFT เพื่อหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุด เสถียร และเหมาะสมที่สุดของกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเติม การแทนที่ และการเปิดวง ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องของปฏิกิริยา

สารประกอบ	PARAMETERS	REACT	TS1	PROD
1	C1-O1	2.69	1.58	1.46
	O2-H2	2.19	1.46	0.96
	O3-H1	3.57	1.23	0.97
2	C1-O1	3.86	1.60	1.40
	O2-H1	3.55	1.24	0.97
	O3-H2	1.97	1.35	0.97
3	B1-O1	2.36	1.52	1.51
	O2-H2	2.00	1.33	0.99
	O3-H1	1.98	1.13	0.99
4	C1-O1	4.02	1.64	1.40
	O2-H2	1.99	1.26	0.97
	O3-H1	3.34	1.27	0.96
5	C1-O1	3.14	1.64	1.34
	N1-H2	3.48	1.39	1.01
	O2-H1	3.60	1.22	0.96
6	C1-O1	3.80	1.61	1.38
	O2-H2	2.07	1.31	0.96
	O3-H1	2.80	1.25	0.96
7	C1-O1	3.20	1.65	1.34
	N1-H2	2.18	1.37	1.02
	O2-H1	3.49	1.23	0.98

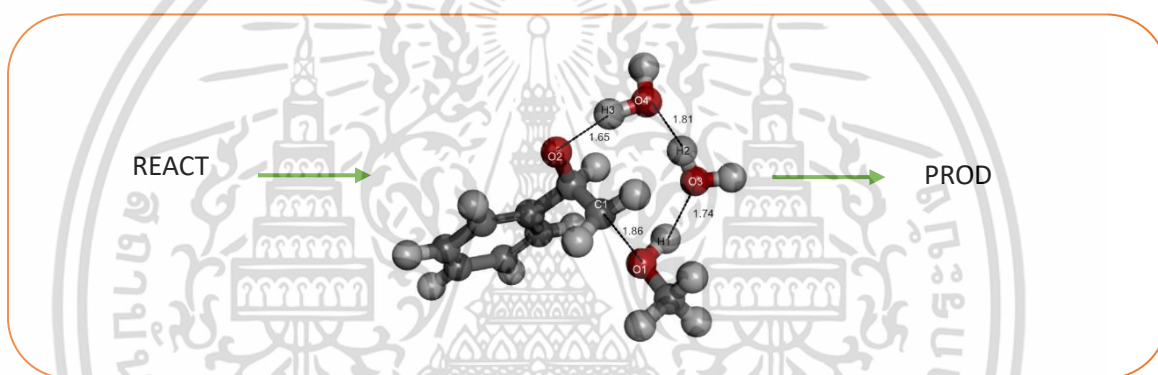
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องของปฏิกิริยา (ต่อ)

สารประกอบ	PARAMETERS	REACT	TS1	PROD
8	C1-O1	4.53	1.59	1.34
	O2-H1	1.86	1.24	0.98
	N1-H2	2.01	1.44	1.02
9	C1-O1	3.38	1.86	1.41
	O3-H1	1.83	1.74	0.97
	O4-H2	1.79	1.81	0.97
	O2-H3	1.82	1.65	0.97
10	C1-O1	4.54	1.53	1.43
	O2-H1	1.93	1.26	0.97
	C2-H2	3.69	1.65	1.09
11	C1-O1	4.73	1.73	1.34
	O2-H1	1.85	1.61	0.97
	C2-H2	3.22	2.37	1.08
12	C1-O1	3.30	1.48	1.42
	O2-H1	1.81	1.09	0.98
	O3-H2	1.79	1.36	0.98
	C2-H3	3.14	1.77	1.09
13	S1-O1	2.95	2.87	1.58
	F1-H3	4.15	0.99	0.93
	O2-H1	2.37	1.03	0.96
	O3-H2	1.90	1.00	0.97
14	C1-O1	5.78	1.56	1.36
	O2-H1	1.81	1.07	0.97
	O3-H2	2.64	1.33	0.97
15	C1-O1	2.96	1.52	1.41
	O2-H1	1.85	1.31	0.97
	C2-H2	3.27	1.69	1.09
16	C1-O1	3.88	1.49	1.41
	O2-H1	1.90	1.14	0.97
	C2-H2	3.25	1.74	1.09

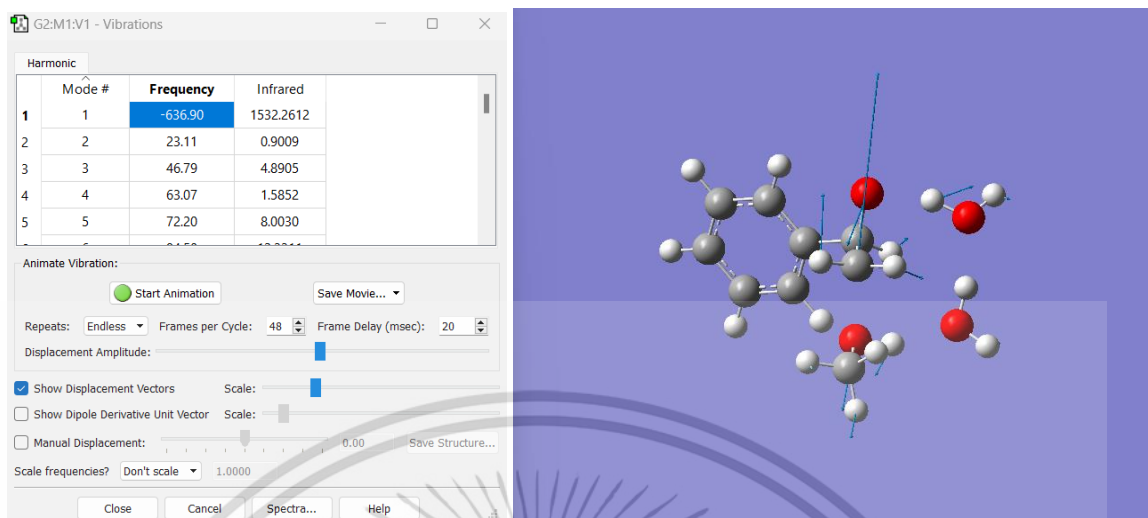
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่นอนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากตารางที่ 4.2 กลุ่ม Ring opening เช่น สารประกอบตัวที่ 9 REACT ประกอบด้วย Styrene oxide 1 โมเลกุล เมทานอล 1 โมเลกุล และน้ำ 2 โมเลกุล ซึ่งมีความยาวพันธะของอะตอมออกซิเจน O4 กับอะตอมคาร์บอน C1 เท่ากับ 1.43 Å โดยจะเกิดปฏิกิริยาผ่าน TS1 ดังรูปที่ 4.2 และได้เป็นโครงสร้าง PROD ของสารประกอบตัวที่ 9 เริ่มต้นด้วยปฏิกิริยา REACT อะตอมไฮโดรเจน H2 ของซีรีนจะไป protonation ที่อะตอมออกซิเจน O4 ทำให้วงเป็นอิเล็กโตรโพลที่ตื้น จากนั้นอะตอมออกซิเจน O1 จะเข้าทำปฏิกิริยากับอะตอมคาร์บอน C1 ของซีรีน กลายเป็น Benzene methanol หรือ PROD ของสารประกอบตัวที่ 9 เมื่อพิจารณา TS1 พบว่าความยาวของพันธะอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1 เท่ากับ 1.86 Å ซึ่งหมายถึงอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1 ขยับเข้าใกล้กันมากขึ้นเมื่อเทียบกับโครงสร้าง REACT แต่ยังไม่มีการสร้างพันธะที่แท้จริงใน TS1 โดยพันธะที่แท้จริงจะเกิดในโครงสร้าง PROD ซึ่งความยาวพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1 เท่ากับ 1.41 Å



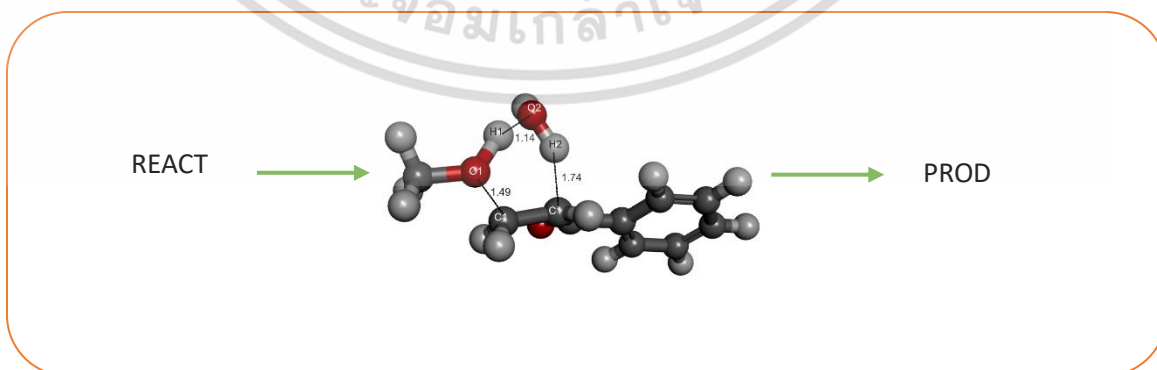
รูปที่ 4.2 โครงสร้างสถานะทรานซิชัน (TS1) ของสารประกอบตัวที่ 9

ในการเกิดปฏิกิริยาจาก REACT เป็น PROD ของสารประกอบตัวที่ 9 ต้องใช้พลังงาน 30.6 kcal/mol ใช้พลังงานค่อนข้างสูง เนื่องจากมีการสลายพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน C1 และอะตอมออกซิเจน O2 เพื่อที่จะทำการเปิดวง สามารถยืนยันว่า TS1 ที่ได้เป็นสถานะทรานซิชันจริงจากการตรวจสอบโดยใช้คำสั่ง Vibrations ซึ่งจะมีค่าติดลบ 1 ค่า ดังรูปที่ 4.3 และค่าที่ติดลบนั้นเป็นการเข้าจับพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1



รูปที่ 4.3 การตรวจสอบโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (TS1) โดยใช้คำสั่ง Vibrations ของสารประกอบตัวที่ 9

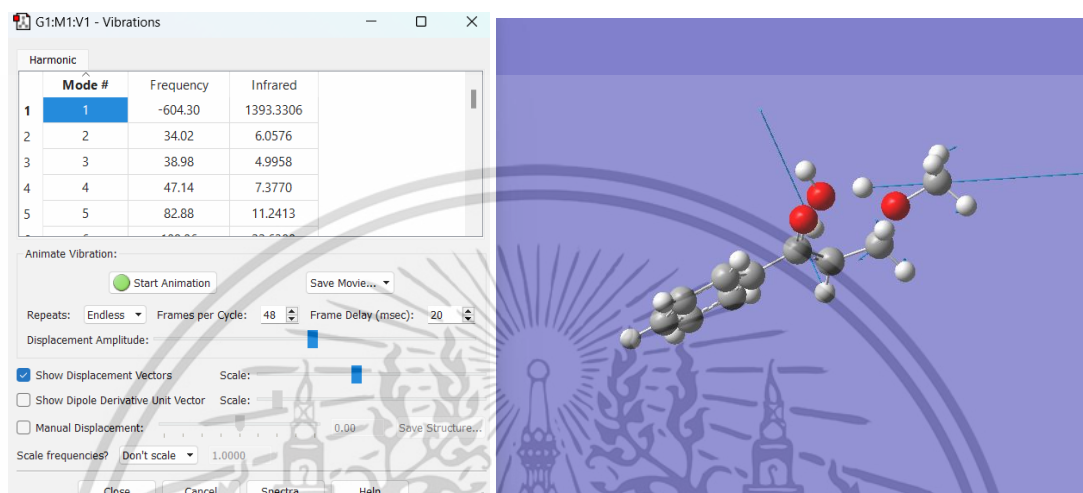
จากตารางที่ 4.2 กลุ่ม Addition เช่น สารประกอบตัวที่ 16 REACT ประกอบด้วย Acrylophenone 1 โมเลกุล เมทานอล 1 โมเลกุล และน้ำ 1 โมเลกุล ซึ่งมีความยาวพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมคาร์บอน C2 เท่ากับ 1.33 Å โดยจะเกิดปฏิกิริยาผ่าน TS1 ดังรูปที่ 4.4 และได้เป็นโครงสร้าง PROD ของสารประกอบตัวที่ 16 เริ่มต้นด้วยปฏิกิริยา REACT อะตอมไฮโดรเจน H1 ของน้ำ เข้าไป protonation ที่อะตอมคาร์บอน C2 เกิดการสลายพันธะ ทำให้มีความเป็นอิเล็กโตรไฟล์มากขึ้น จากนั้น อะตอมออกซิเจน O1 จะเข้าไปทำปฏิกิริยากับ C1 กลายเป็น Methoxypropiofenone หรือ PROD ของสารประกอบตัวที่ 16 เมื่อพิจารณา TS1 พบว่าความยาวพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1 เท่ากับ 1.49 Å ซึ่งหมายถึงอะตอมคาร์บอน C1 และอะตอมออกซิเจน O1 ขยับเข้าใกล้กันมากขึ้นเมื่อเทียบกับโครงสร้าง REACT แต่ยังไม่มีการสร้างพันธะที่แท้จริงใน TS1 โดยพันธะที่แท้จริงจะเกิดในโครงสร้าง PROD ซึ่งความยาวพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1 เท่ากับ 1.41 Å



รูปที่ 4.4 โครงสร้างสถานะทรานซิชัน (TS1) ของสารประกอบตัวที่ 16

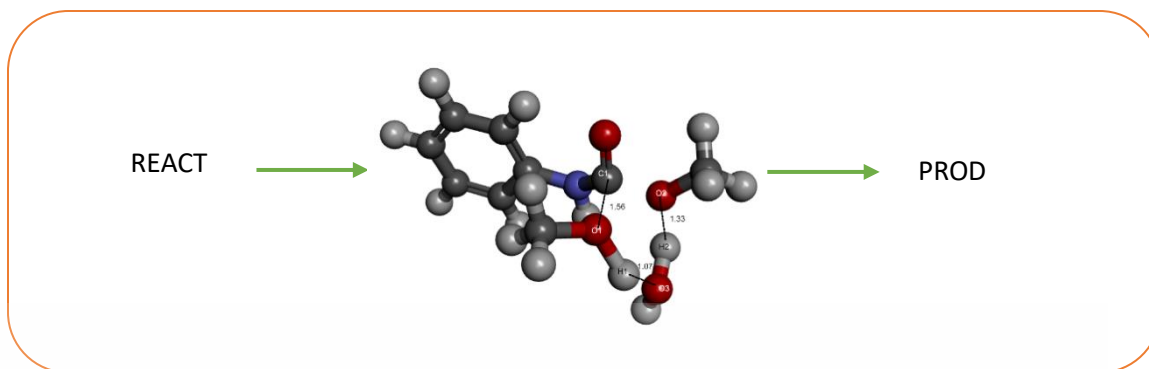
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ในการเกิดปฏิกิริยาจาก REACT เป็น PROD ของสารประกอบตัวที่ 16 ต้องใช้พลังงาน 24.7 kcal/mol ใช้พลังงานไม่สูง สามารถยืนยันได้ว่า TS1 ที่ได้เป็นสถานะทรานซิชันจริงจากการตรวจสอบโดยใช้คำสั่ง Vibrations ซึ่งจะมีค่าติดลบ 1 ค่า ดังรูปที่ 4.5 และค่าที่ติดลบนั่นเป็นการเข้าจับพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1



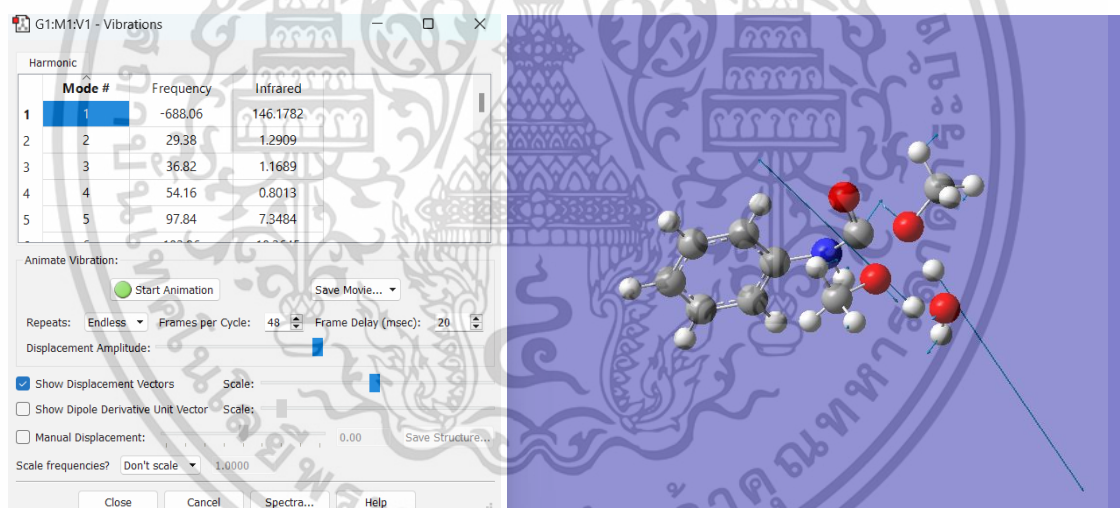
รูปที่ 4.5 การตรวจสอบโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (TS1) โดยใช้คำสั่ง Vibrations ของสารประกอบตัวที่ 16

จากตารางที่ 4.2 กลุ่ม Substitution เช่น สารประกอบตัวที่ 14 REACT ประกอบด้วย Methyl phenylcarbamate (A) 1 โมเลกุล เมทานอล 1 โมเลกุล และน้ำ 1 โมเลกุล ซึ่งมีความยาวพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O3 เท่ากับ 1.34 Å โดยจะเกิดปฏิกิริยามาน TS1 ดังรูปที่ 4.6 และได้เป็นโครงสร้าง PROD ของสารประกอบตัวที่ 14 เริ่มต้นด้วยปฏิกิริยา REACT อะตอมไฮโดรเจน H1 ของน้ำ เข้าไป protonation ที่อะตอมออกซิเจน O3 ทำให้มีความเป็นอิเล็กโตรไฟล์มากขึ้น จากนั้นอะตอมออกซิเจน O1 จะเข้าไปทำปฏิกิริยากับอะตอมคาร์บอน C1 กลายเป็น Methyl phenylcarbamate (B) หรือ PROD ของสารประกอบตัวที่ 14 เมื่อพิจารณา TS1 พบว่าความยาวของพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 และอะตอมออกซิเจน O1 เท่ากับ 1.56 Å ซึ่งหมายถึงอะตอมคาร์บอน C1 และอะตอมออกซิเจน O1 ขยับเข้าใกล้กันมากขึ้นเมื่อเทียบกับโครงสร้าง REACT แต่ยังไม่มีการสร้างพันธะที่แท้จริงใน TS1 โดยพันธะที่แท้จริงจะเกิดในโครงสร้าง PROD ซึ่งความยาวพันธะของอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1 เท่ากับ 1.36 Å



รูปที่ 4.6 โครงสร้างสถานะทรานซิชัน (TS1) ของสารประกอบตัวที่ 14

ในการเกิดปฏิกิริยาจาก REACT เป็น PROD ของสารประกอบตัวที่ 14 ต้องใช้พลังงาน 43.7 kcal/mol ใช้พลังงานสูงมาก เนื่องจากมีการสลายพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน C1 และอะตอมออกซิเจน O2 สามารถยืนยันว่า TS1 ที่ได้เป็นสถานะทรานซิชันจริงจากการตรวจสอบโดยใช้คำสั่ง Vibrations ซึ่งจะมีค่าติดลบ 1 ค่า ดังรูปที่ 4.7 และค่าที่ติดลบนั้นเป็นการเข้าจับพันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน C1 กับอะตอมออกซิเจน O1



รูปที่ 4.7 การตรวจสอบโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (TS1) โดยใช้คำสั่ง Vibrations ของสารประกอบตัวที่ 14

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3 พลังงานกับการดำเนินไปของปฏิกิริยา

นำไฟล์โครงสร้าง 3 มิติทั้งสารตั้งต้น สารผลิตภัณฑ์ และโครงสร้างสภาวะทรานซิชันที่เสถียร มาหาค่า Energy barrier เพื่อเปรียบเทียบระหว่างค่าพลังงานของโครงสร้างที่เสถียร หรือ Optimization (OPT) กับค่าคงที่อัตรา (k)

4.3.1 พลังงานจากการคำนวณหาโครงสร้าง OPT

โครงสร้าง 3 มิติทั้งสารตั้งต้น สารผลิตภัณฑ์ และโครงสร้างสภาวะทรานซิชันที่เสถียร ที่ได้จากการคำนวณหาโครงสร้าง OPT ทำการรวบรวมผลที่ได้จากการคำนวณแสดงดังตารางที่ 4.3



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.3 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาของโครงสร้าง OPT

สารประกอบ	Structure	QM Energy AU.	Energy relative to REACT (kcal/mol)	Energy barrier (kcal/mol)	Imaginary Frequency	
1	REACT	-874.7265766	0	-	0	-
	TS	-874.6991809	17.2	17.2	1	-1013.80
	PROD	-874.7331624	-4.1	-	0	-
2	REACT	-1237.543024	0	-	0	-
	TS	-1237.482101	38.2	38.2	1	-1125.57
	PROD	-1237.534861	5.1	-	0	-
3	REACT	-638.4818299	0	-	0	-
	TS	-638.4657306	10.1	10.1	1	-784.34
	PROD	-638.4769226	3.1	-	0	-
4	REACT	-670.4404937	0	-	0	-
	TS	-670.386699	33.8	33.8	1	-1321.32
	PROD	-670.4367469	2.4	-	0	-
5	REACT	-532.6413647	0	-	0	-
	TS	-532.5806799	38.1	38.1	1	-1400.55
	PROD	-532.6446473	-2.1	-	0	-
6	REACT	-670.4380437	0	-	0	-
	TS	-670.3861999	32.5	32.5	1	-1160.28
	PROD	-670.4399814	-1.2	-	0	-
7	REACT	-516.6015095	0	-	0	-
	TS	-516.541484	37.7	37.7	1	-1435.50
	PROD	-516.6119183	-6.5	-	0	-
8	REACT	-548.6761482	0	-	0	-
	TS	-548.622796	33.5	33.5	1	-1207.54
	PROD	-548.6924763	-10.3	-	0	-
9	REACT	-653.3880928	0	-	0	-
	TS	-653.3393072	30.6	30.6	1	-641.52
	PROD	-653.4173687	-18.4	-	0	-

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.3 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาของโครงสร้าง OPT (ต่อ)

สารประกอบ	Structure	QM Energy AU.	Energy relative to REACT (kcal/mol)	Energy barrier (kcal/mol)	Imaginary Frequency	
10	REACT	-843.6852725	0	-	0	-
	TS	-843.6290714	34.2	34.2	1	-770.20
	PROD	-843.7036581	-12.6	-	0	-
11	REACT	-613.816348	0	-	0	-
	TS	-613.77438	26.3	26.3	1	-330.32
	PROD	-613.864825	-30.4	-	0	-
12	REACT	-746.879898	0	-	0	-
	TS	-746.8289626	32.1	32.1	1	-204.56
	PROD	-746.894399	-9.1	-	0	-
13	REACT	-707.586668	0	-	0	-
	TS	-707.5169926	78.9	78.9	1	-343.25
	PROD	-707.5941154	-10.8	-	0	-
14	REACT	-707.586668	0	-	0	-
	TS	-707.5169926	43.7	43.7	1	-689.91
	PROD	-707.5941154	-4.7	-	0	-
15	REACT	-1105.653557	0	-	0	-
	TS	-1105.609566	27.6	27.6	1	-345.71
	PROD	-1105.67466	-13.2	-	0	-
16	REACT	-615.060896	0	-	0	-
	TS	-615.0216094	24.7	24.7	1	-604.30
	PROD	-615.084185	-14.6	-	0	-

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.2 การอภิปรายพลังงานที่ได้จากการคำนวณระหว่างค่าพลังงานโครงสร้าง OPT กับค่าคงที่อัตราจากแผนภาพ

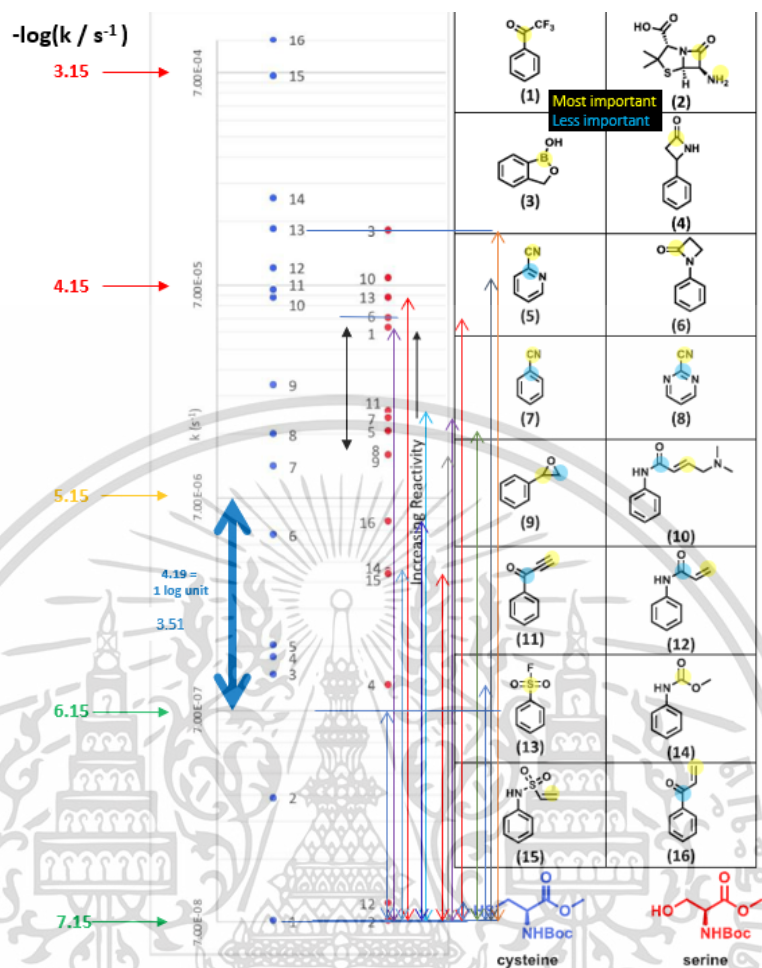
4.3.2.1 การวัดค่าคงที่อัตราของโควาเลนต์วอร์เฮด

จากแผนภาพที่แสดงค่า k/s^{-1} แสดงถึงความเร็วในการเกิดปฏิกิริยาของโควาเลนต์วอร์เฮดกับซีรีน ซึ่งใช้ผลลัพธ์จากการวัดระยะห่างดังตามที่อธิบายไว้หัวข้อที่ 3.4 เพื่อที่จะหาค่า k ได้ผลลัพธ์เป็นดังนี้

ตารางที่ 4.4 แสดงผลลัพธ์จากการวัดแผนภาพโดยระยะทางของตำแหน่งเทียบกับหน่วย $-\log(k/s^{-1})$

สารประกอบ	Serine Calculation	Serine $-\log(k/s^{-1})$	k/s^{-1}
1	7.15 - (11.69/4.19)	4.4	4.32×10^{-5}
2	7.15 - (4.12/4.19)	6.2	6.74×10^{-7}
3	7.15 - (13.6/4.19)	3.9	1.23×10^{-4}
4	7.15 - (4.67/4.19)	6.0	9.11×10^{-7}
5	7.15 - (9.66/4.19)	4.8	1.41×10^{-5}
6	7.15 - (11.89/4.19)	4.3	4.82×10^{-5}
7	7.15 - (9.92/4.19)	4.8	1.63×10^{-5}
8	7.15 - (9.19/4.19)	5.0	1.09×10^{-5}
9	7.15 - (9.19/4.19)	5.0	1.09×10^{-5}
10	7.15 - (12.66/4.19)	4.1	7.35×10^{-5}
11	7.15 - (10.06/4.19)	4.8	1.76×10^{-5}
12	7.15 - (0.4/4.19)	7.1	8.72×10^{-8}
13	7.15 - (12.28/4.19)	4.2	5.97×10^{-5}
14	7.15 - (6.92/4.19)	5.5	3.14×10^{-6}
15	7.15 - (6.85/4.19)	5.5	3.02×10^{-6}
16	7.15 - (7.88/4.19)	5.3	5.32×10^{-6}

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

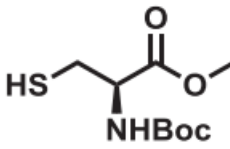
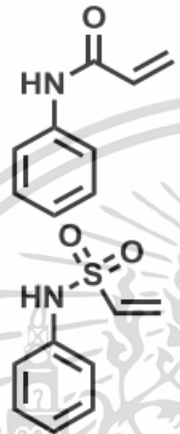


รูปที่ 4.8 แสดงวิธีวัดแผนภาพโดยระยะทางของตำแหน่งเทียบกับหน่วย $-\log(k/s^{-1})$ ของแผนภาพ

ซึ่งการตรวจสอบผลลัพธ์จากการวัดแผนภาพสามารถยืนยันผลได้จากค่าคงที่อัตราของ ซีสเตอีน (จุดสีฟ้า) ที่มีให้เทียบจากงานวิจัย 2 ค่า ดังรูปที่ 4.9 โดยค่าที่คำนวณมาได้เท่ากับ $8.21 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ และ $6.59 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ตามลำดับ ซึ่งตรงกับค่าที่ได้จากการทดลองในงานวิจัยทั้ง 2 ค่า แสดงว่าวิธีนี้มีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Table 1
Activity of covalent warheads with cysteine; data in triplicate.

Covalent Warhead	
	
cysteine	$k = 8.38 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ $t_{1/2} = 2.3 \pm 0.1 \text{ h}$
	$k = 6.73 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ $t_{1/2} = 17.2 \pm 1.2 \text{ min}$

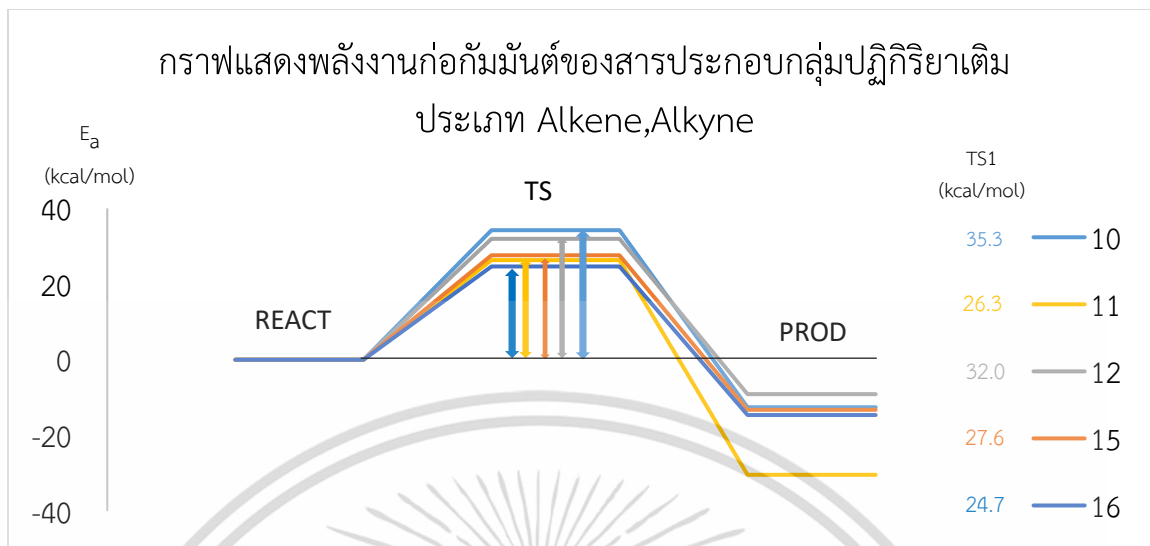
รูปที่ 4.9 แสดงค่าคงที่อัตราที่ใช้อ้างอิงกับการวัดระยะทางโดยตำแหน่งเทียบกับหน่วย $-\log(k/s^{-1})$

4.3.2.2 แสดงแผนภาพพลังงานปฏิกิริยาของโควาเลนต์วอร์เฮดกับซีรีน

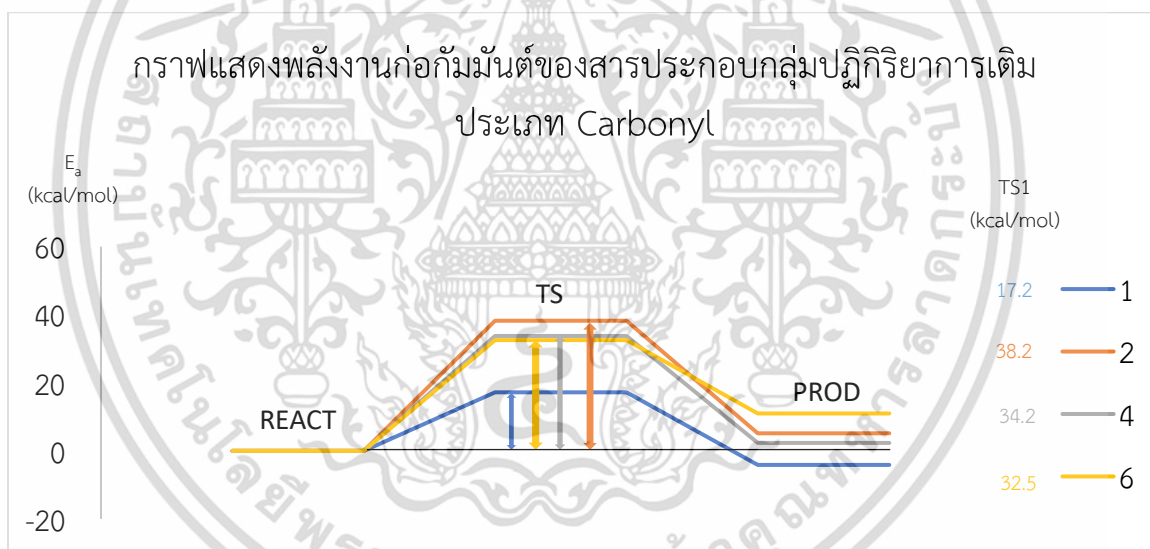
จากภาพที่ 4.9 4.10 และ 4.11 จะเห็นได้ว่า เมื่อเปรียบเทียบพลังงานก่อกัมมันต์ (Activation energy: E_a) ตามปฏิกิริยากันพบว่า

- 1) สารประกอบที่เข้าทำปฏิกิริยาการเติมจะมีแนวโน้ม E_a จากต่ำไปสูงเป็น $1 > 16 > 11 > 15 > 12 > 6 > 8 > 4 > 10 > 7 > 5 > 2$
- 2) สารประกอบที่เข้าทำปฏิกิริยาการแทนที่จะมีแนวโน้ม E_a จากต่ำไปสูงเป็น $3 > 9$
- 3) สารประกอบที่เข้าทำปฏิกิริยาการเปิดวงจะมีแนวโน้ม E_a จากต่ำไปสูงเป็น $14 > 13$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

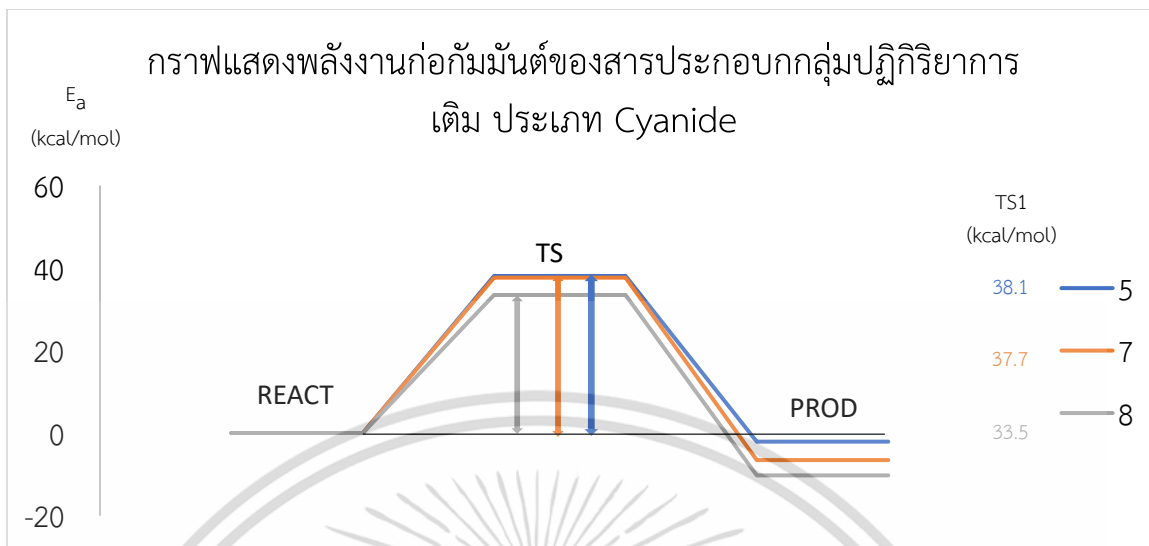


รูปที่ 4.10.1 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาการเติม ประเภท Alkene, Alkyne

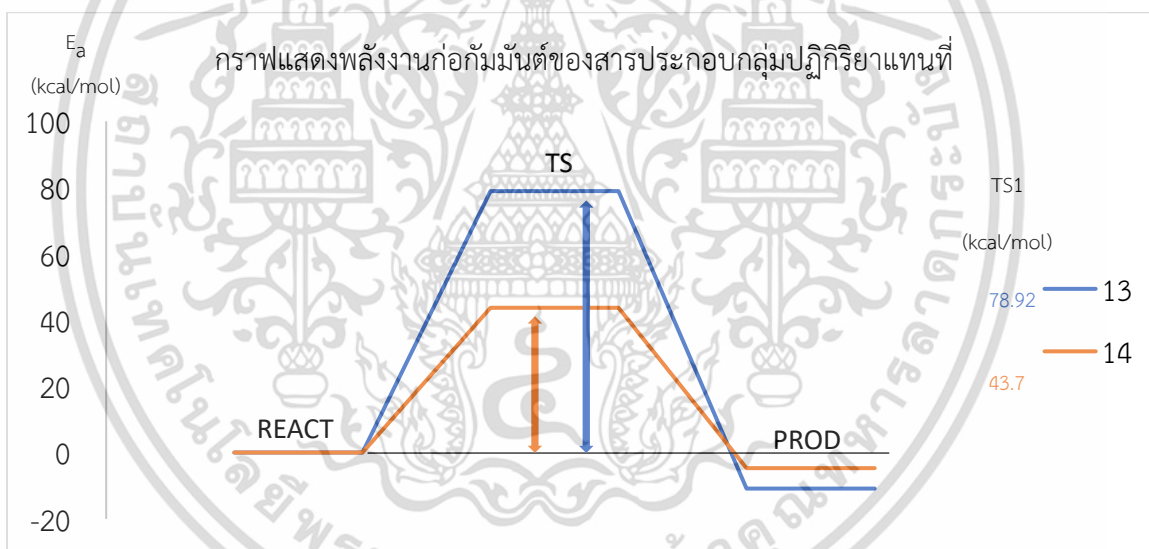


รูปที่ 4.10.2 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาการเติม ประเภท Carbonyl

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

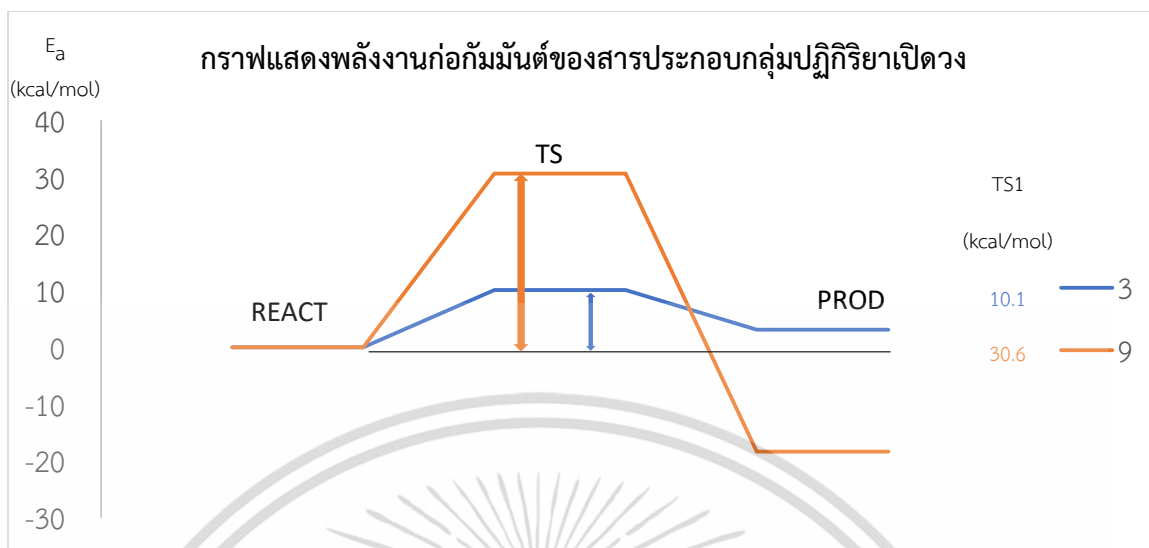


รูปที่ 4.10.3 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาการเติม ประเภท Cyanide



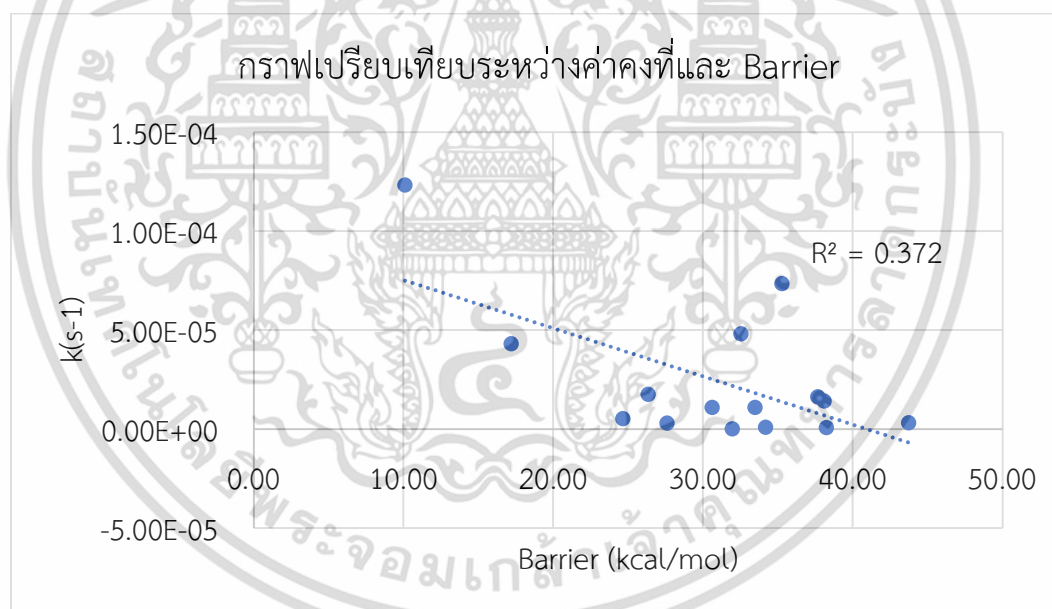
รูปที่ 4.11 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาแทนที่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.12 กราฟแสดงพลังงานก่อกัมมันต์ของสารประกอบกลุ่มปฏิกิริยาเปิดวง

4.3.2.3 แสดงการพล็อตกราฟระหว่างค่าพลังงานและค่าคงที่อัตรา



รูปที่ 4.13 กราฟเปรียบเทียบระหว่างค่าคงที่อัตราและค่าพลังงานที่ใช้ (Barrier)

จากกราฟที่ 4.13 จะเห็นได้ว่า กลุ่มที่มีตำแหน่งเข้าทำปฏิกิริยาเดียวกัน เช่น สารประกอบตัวที่ 5,7 และ 8 เข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่ไซยาโน (Ciano group) จะมีค่า Barrier อยู่ในช่วงใกล้เคียงกัน เนื่องจากสารประกอบมีโครงสร้างคล้ายกัน แต่อาจมีปัจจัยอื่นที่รบกวนในช่วงที่เกิดปฏิกิริยา เช่น สารตั้งต้นโมเลกุลมีขนาดใหญ่ หรือมีความเกะกะจากอะตอมในโครงสร้าง ก็สามารถส่งผลให้ค่า Barrier สูงกว่าสารตั้งต้นที่มีโมเลกุลขนาดเล็กกว่า เนื่องจากจะต้องใช้พลังงานมากกว่าในการเกิดปฏิกิริยา

เอกสาร เช่น สารประกอบตัวที่ 10 และ 16 ซึ่งมีค่า Barrier เท่ากับ 35.27 kcal/mol และ 24.65 kcal/mol

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตามลำดับ และแนวโน้มความสัมพันธ์กับค่าคงที่อัตราอยู่ 0.372 เนื่องจากตัวแปรมิแคซีรีน ยังไม่สามารถเทียบได้ว่าตัวยั้งชนิดใดทำปฏิกิริยาได้ดีที่สุด จำเป็นต้องมีโปรตีนชนิดอื่นมาเป็นตัวแปรในการเปรียบเทียบเพิ่มเติม



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งกับซีรีนโดยใช้วิธีการคำนวณเคมีควอนตัมด้วยระเบียบวิธี DFT (M062X/6-311++G**) จากสารประกอบทั้งหมด 16 ชนิด วิเคราะห์สมบัติทางอุณหพลศาสตร์ ได้ค่าพลังงานของปฏิกิริยาในการทำปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาลেন্টกับซีรีน พบว่าเป็นปฏิกิริยาคูดพลังงาน (Endothermic) อยู่ 4 ชนิด และปฏิกิริยาคายพลังงาน (Exothermic) อยู่ 12 ชนิด ซึ่งปฏิกิริยาคูดพลังงานหมายถึง โครงสร้างจะเกิดปฏิกิริยานี้เป็นส่วนน้อย การฝืนให้เกิดปฏิกิริยาในแบบจำลอง หรืออะตอมชนิดหนึ่งไม่ชอบที่จะเข้าไปสร้างพันธะกับชนิดหนึ่งตามสมบัติทางเคมีของอะตอมชนิดนั้น ส่วนปฏิกิริยาคายพลังงานหมายถึง การเกิดเป็นผลิตภัณฑ์ได้ดี นอกจากนี้ได้ทำการวิเคราะห์สมบัติทางจลนศาสตร์ โดยใช้ค่าคงที่อัตราของปฏิกิริยาตัวยับยั้งโควาลেন্টกับซีรีนจากงานวิจัยอ้างอิง ด้วยวิธีการวัดระยะทางของตำแหน่งบนแผนภาพเทียบกับหน่วย $-\log k$ (s^{-1}) เพื่อศึกษาความเร็วในการเกิดปฏิกิริยา และตรวจสอบค่าคงที่อัตราจากค่าอ้างอิงในงานวิจัย เมื่อนำผลลัพธ์มาเปรียบเทียบแนวโน้มความสัมพันธ์ระหว่าง k กับ พลังงานก่อกัมมันต์ พบว่ามีค่าเท่ากับ 0.372 เนื่องจากการเปรียบเทียบสมบัติของตัวแปรเพียงหนึ่งชนิด คือ ซีรีน จึงส่งผลให้มีแนวโน้มต่ำ แต่ปฏิกิริยาของสารประกอบที่โครงสร้างคล้ายกันจะมีค่าพลังงานก่อกัมมันต์ที่ช่วงเท่าๆกัน จากผลการทดลอง สารประกอบที่มีพลังงานก่อกัมมันต์ต่ำที่สุด คือ สารประกอบชนิดที่ 3 มีค่าพลังงานอยู่ 10.1 kcal/mol มีค่าคงที่อัตราอยู่ $1.23 \times 10^{-4} s^{-1}$ แสดงว่าเกิดปฏิกิริยาได้ง่าย แต่เป็นปฏิกิริยาคูดพลังงาน เนื่องจากธรรมชาติของอะตอมที่จะเข้าไปสร้างพันธะ ส่วนสารประกอบที่มีพลังงานก่อกัมมันต์มากที่สุด คือ สารประกอบชนิดที่ 2 มีค่าพลังงาน 38.2 kcal/mol มีค่าคงที่อัตรา $6.74 \times 10^{-4} s^{-1}$ แสดงว่าเกิดปฏิกิริยาได้ยาก แต่เป็นปฏิกิริยาคายพลังงาน และ การศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาทำให้สามารถระบุตำแหน่งที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างตัวยับยั้งโควาลেন্টกับซีรีนได้ ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการทดลอง ด้านเภสัชจลนศาสตร์และด้านการแพทย์ต่อไปได้

5.2 ข้อเสนอแนะ

- 1) สามารถนำกลไกปฏิกิริยาของสารประกอบไปประยุกต์ใช้ในการทดลองอื่น
- 2) ศึกษาและเปรียบเทียบพลังงานก่อกัมมันต์และค่าคงที่อัตราของการเกิดปฏิกิริยาของซิสเตอีนและซีรีน
- 3) ศึกษาและเปรียบเทียบความจำเพาะของซิสเตอีนและซีรีนเมื่อทำปฏิกิริยากับตัวยับยั้งโควาลেন্ট

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง

- Singh, J., et al. 2011. "The resurgence of covalent drugs." *Nature Reviews Drug Discovery* 10(4): 307-317.
- Ishida, T. and S. Kato 2003. "Theoretical Perspectives on the Reaction Mechanism of Serine Proteases: The Reaction Free Energy Profiles of the Acylation Process." *Journal of the American Chemical Society* 125(39): 12035-12048
- Nitoker, N. and D. T. Major 2015. "Understanding the reaction mechanism and intermediate stabilization in mammalian serine racemase using multiscale quantum-classical simulations." *Biochemistry* 54(2): 516-527.
- Luo, Y. L. 2021. "Mechanism-Based and Computational-Driven Covalent Drug Design." *Journal of Chemical Information and Modeling* 61(11): 5307-5311.
- Bravaya, K., et al. 2006. "Molecular Modeling the Reaction Mechanism of Serine-Carboxyl Peptidases." *J Chem Theory Comput* 2(4): 1168-1175.
- Vener, M. V., et al. 2011. "H-Bond Network in Amino Acid Cocrystals with H₂O or H₂O₂. The DFT Study of Serine-H₂O and Serine-H₂O₂." *The Journal of Physical Chemistry A* 115(46): 13657-13663.
- Kohn, W., et al. 1996. "Density Functional Theory of Electronic Structure." *The Journal of Physical Chemistry* 100(31): 12974-12980
- Boike, L., et al. 2022. "Advances in covalent drug discovery." *Nature Reviews Drug Discovery* 21(12): 881-898.
- Awoonor-Williams, E., et al. 2020. "Quantum Chemical Methods for Modeling Covalent Modification of Biological Thiols." *J Comput Chem* 41(5): 427-438.

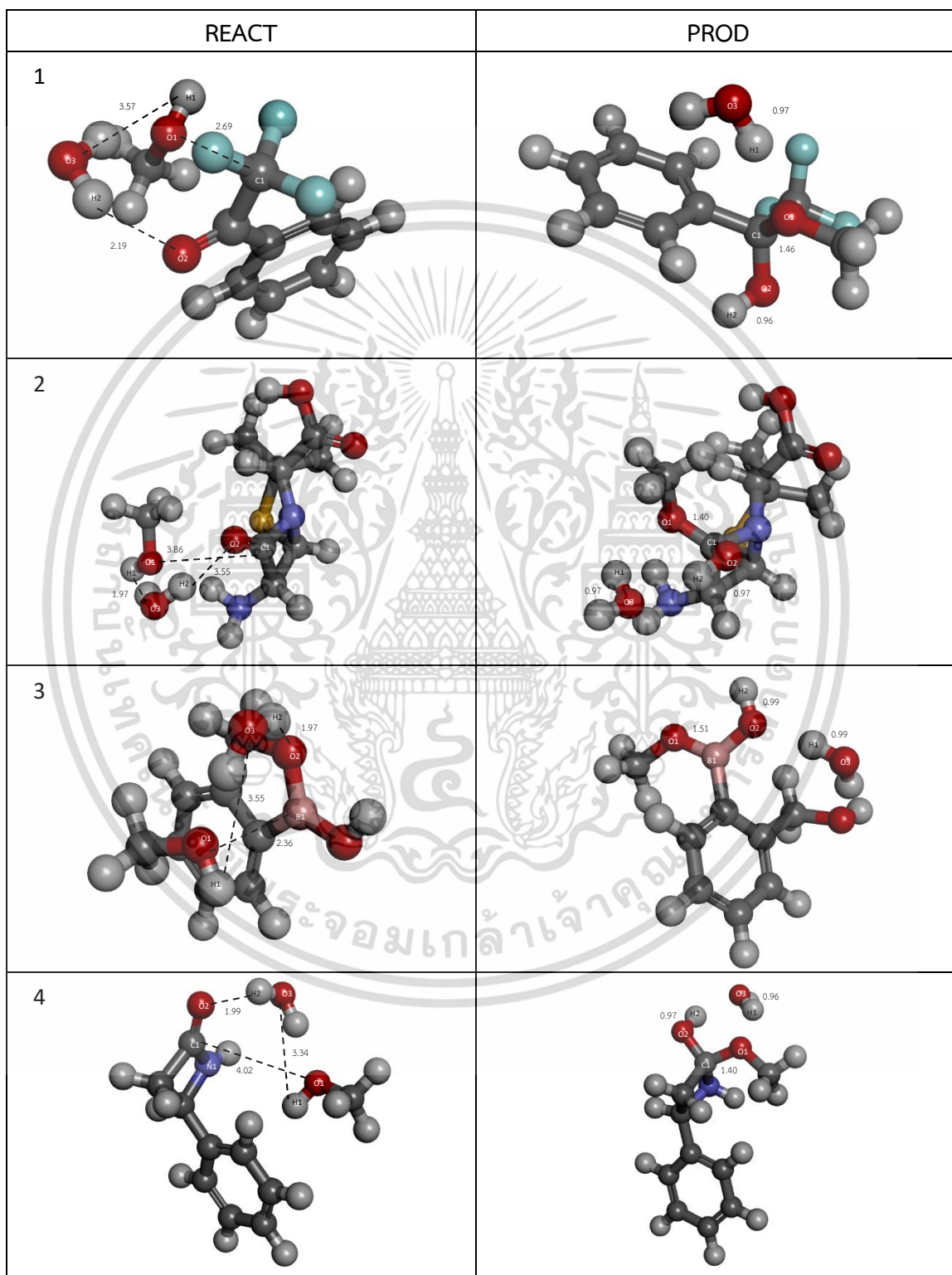
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



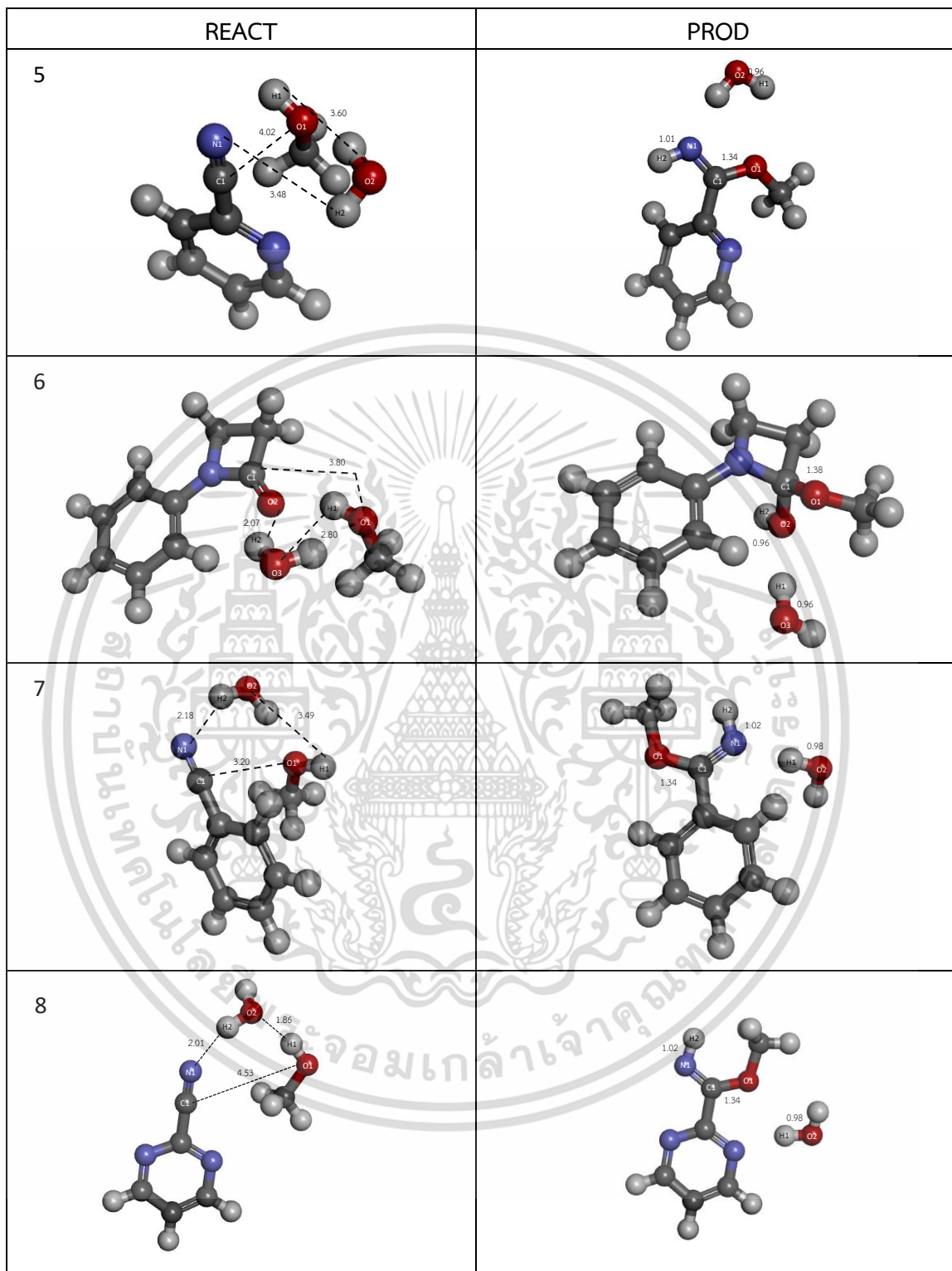
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ก

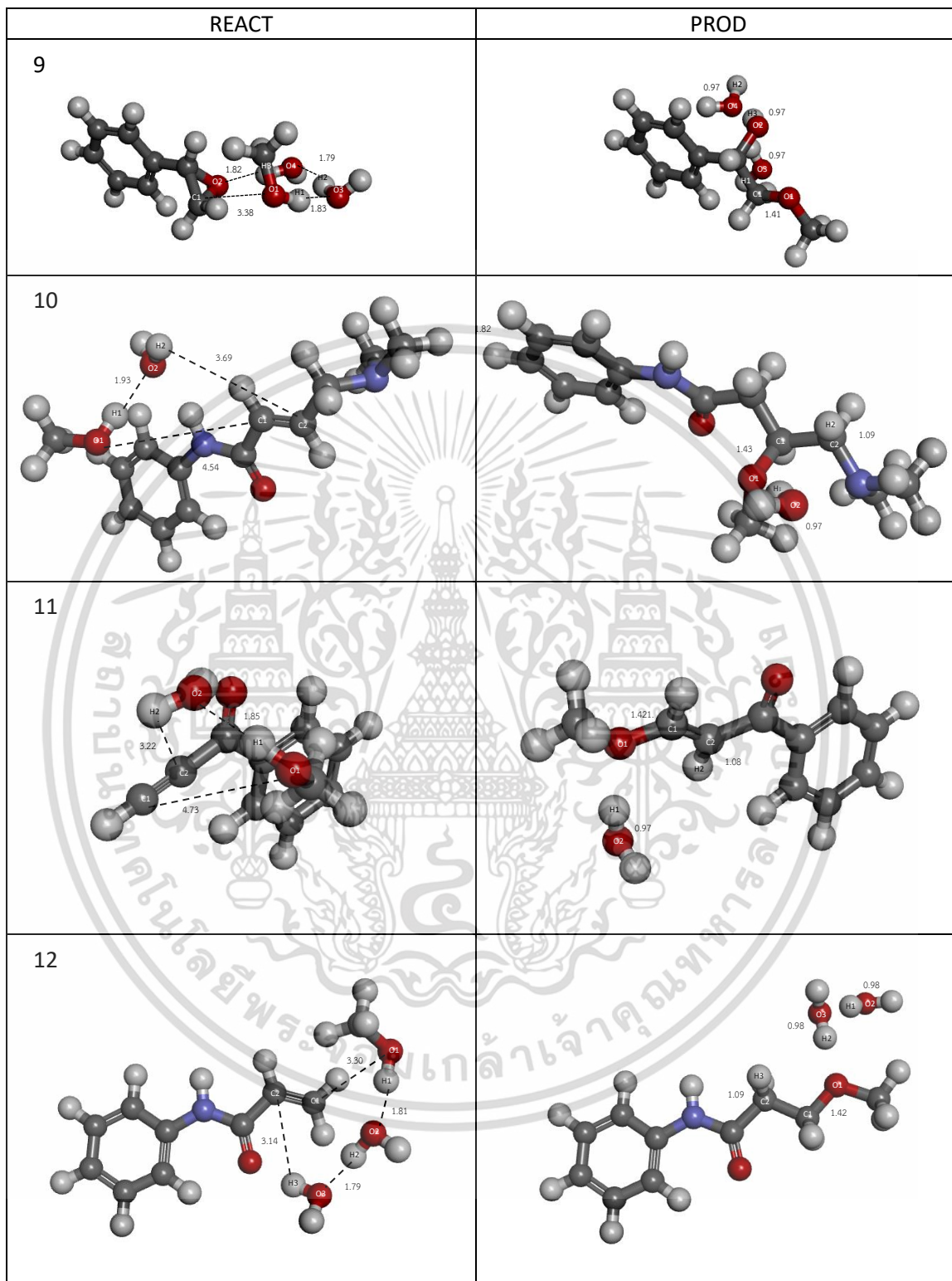
ตารางที่ ก.1 แสดงระยะทางระหว่างสารประกอบ, MeOH และน้ำ



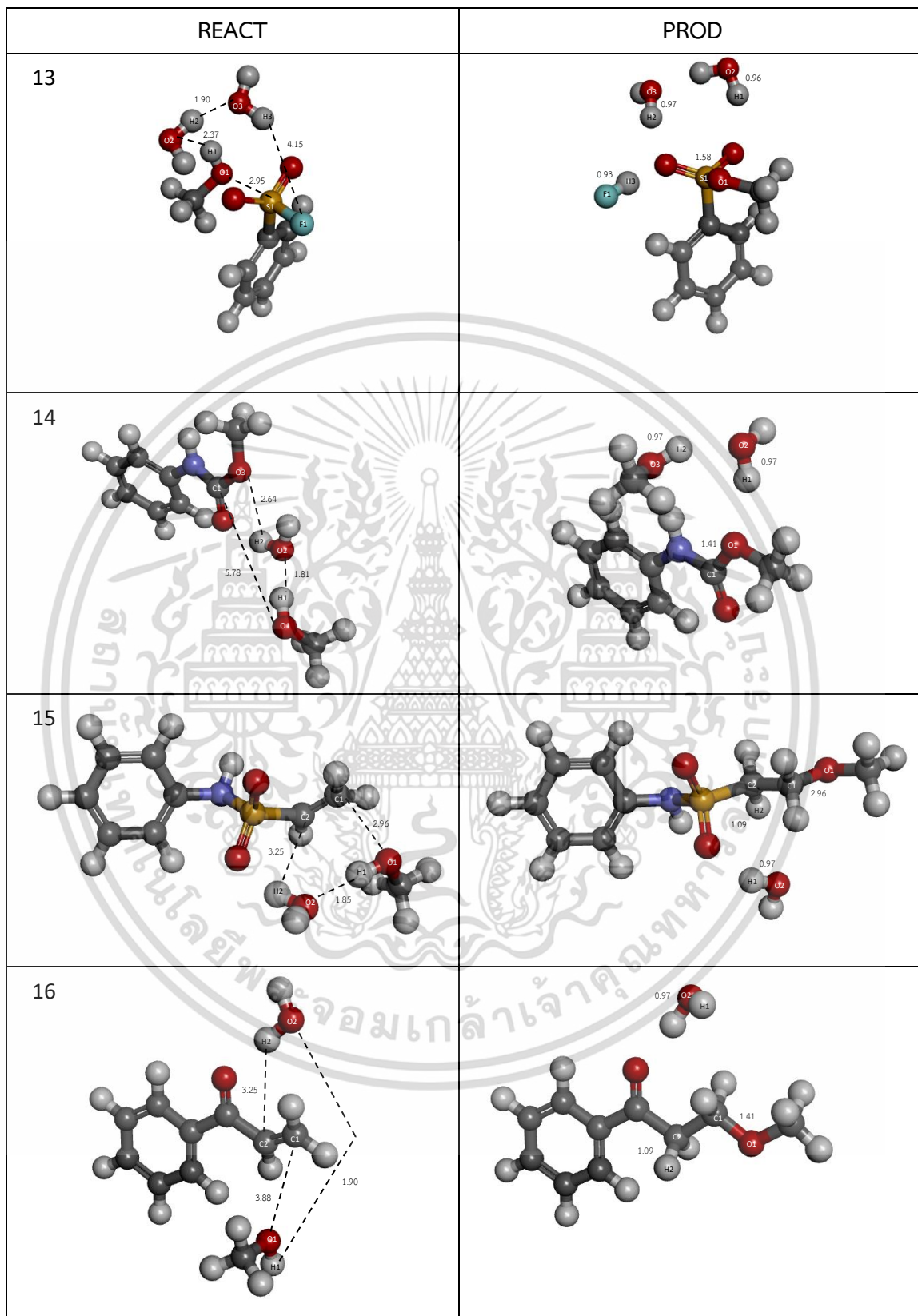
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

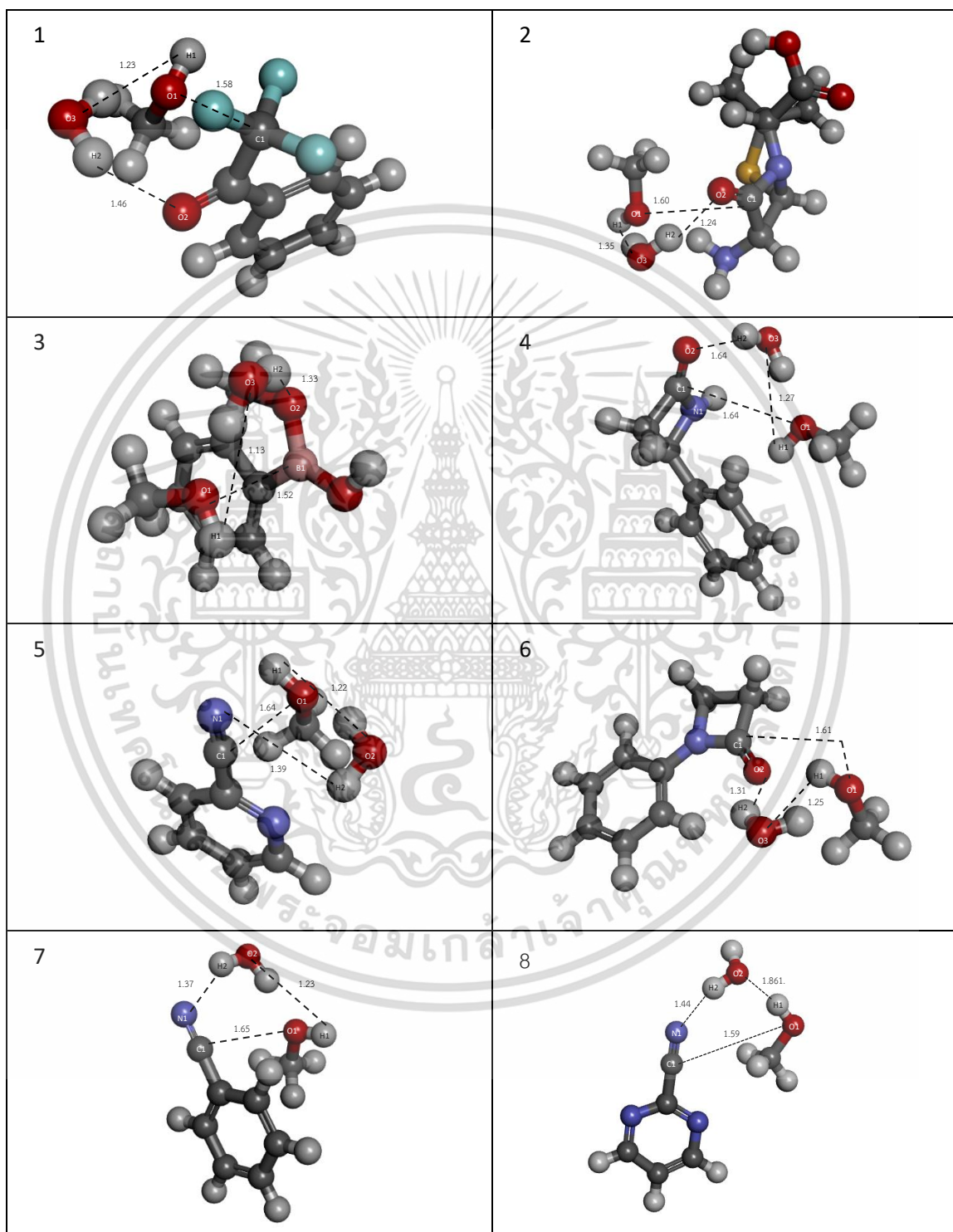


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

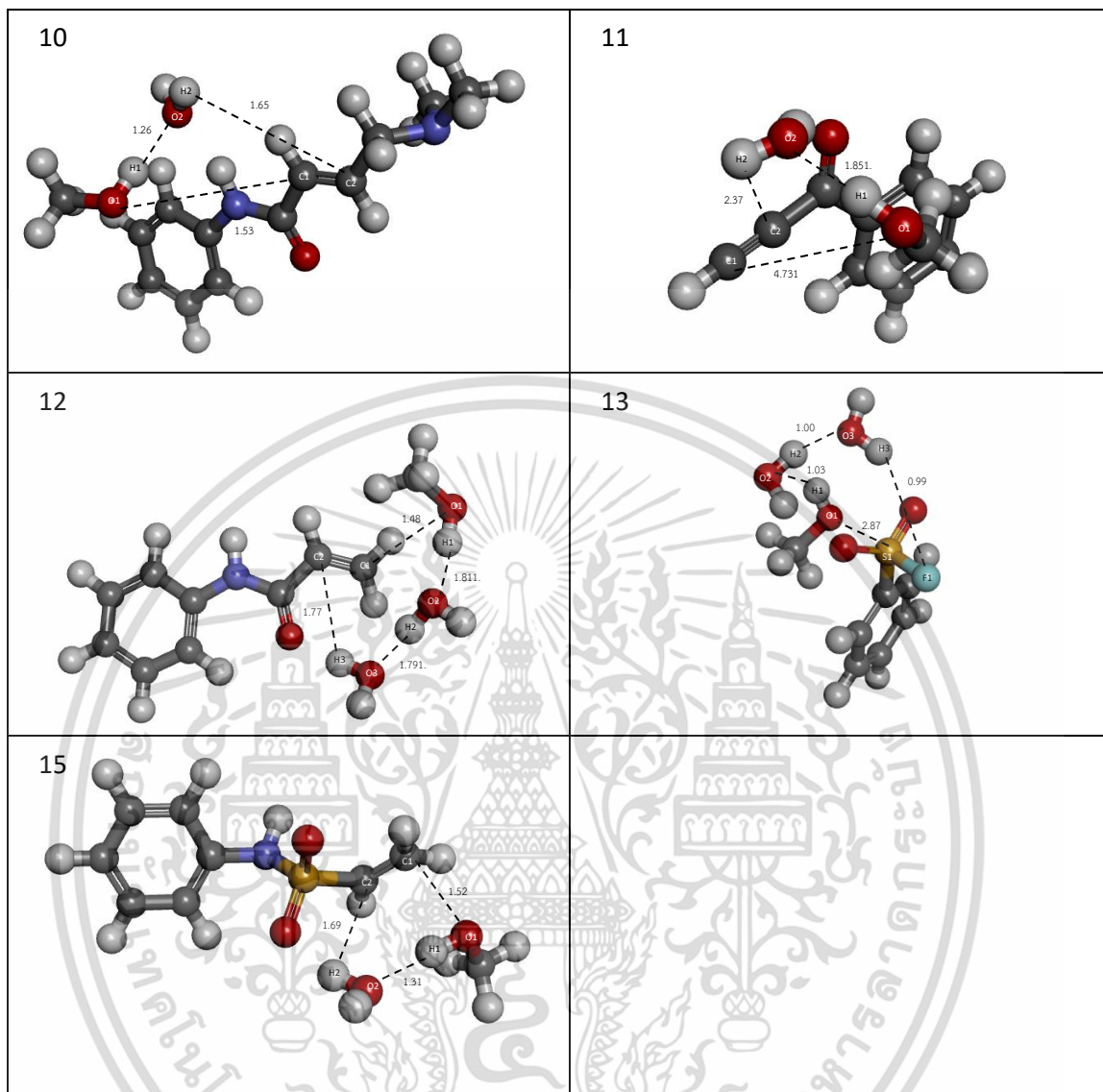


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตาราง ก.2 แสดงระยะทางระหว่างสารประกอบ, MeOH และน้ำ ในสถานะทรานซิสชัน



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ข

ตัวอย่างไฟล์ OPT

```
%chk=ts_1.chk

%mem=6GB

%nproc=4

#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)

opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=3,maxcyc=150)

freq int=ultrafinegrid nosymm

ts_1_opt1

0 1
C 18.1725 -14.9815 0.0616
C 18.1144 -16.3689 0.0064
C 16.9951 -14.2453 0.2306
C 16.8902 -17.0218 0.1140
C 15.7672 -14.9074 0.3512
C 15.7153 -16.2907 0.2880
C 16.9754 -12.7690 0.3054
O 16.0014 -12.1160 0.5832
C 18.3078 -11.9959 0.1059
H 19.1341 -14.4917 -0.0192
H 19.0260 -16.9393 -0.1206
```

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H 16.8503 -18.1035 0.0654

H 14.8651 -14.3237 0.4893

H 14.7644 -16.8014 0.3753

F 18.0805 -10.6918 0.0086

F 19.0000 -12.3734 -0.9715

F 19.0949 -12.1994 1.1761

C 15.4579 -13.1218 -2.5724

O 16.6436 -12.5149 -1.6405

H 17.8355 -11.5466 -2.0540

H 14.7586 -12.9255 -1.7591

H 15.7173 -14.1828 -2.5719

H 14.9870 -12.8553 -3.5207

O 17.3875 -9.6130 -1.5554

H 16.9721 -8.9823 -2.1628

H 15.5429 -10.2245 -0.4255



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างไฟล์ Freq

```
%chk=ts_1.chk
```

```
%mem=6GB
```

```
%nproc=4
```

```
#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water)
```

```
freq int=ultrafinegrid nosymm
```

```
ts_1_freq1
```

```
0 1
```

```
C 18.1725 -14.9815 0.0616
```

```
C 18.1144 -16.3689 0.0064
```

```
C 16.9951 -14.2453 0.2306
```

```
C 16.8902 -17.0218 0.1140
```

```
C 15.7672 -14.9074 0.3512
```

```
C 15.7153 -16.2907 0.2880
```

```
C 16.9754 -12.7690 0.3054
```

```
O 16.0014 -12.1160 0.5832
```

```
C 18.3078 -11.9959 0.1059
```

```
H 19.1341 -14.4917 -0.0192
```

```
H 19.0260 -16.9393 -0.1206
```

```
H 16.8503 -18.1035 0.0654
```

```
H 14.8651 -14.3237 0.4893
```

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H 14.7644 -16.8014 0.3753

F 18.0805 -10.6918 0.0086

F 19.0000 -12.3734 -0.9715

F 19.0949 -12.1994 1.1761

C 15.4579 -13.1218 -2.5724

O 16.6436 -12.5149 -1.6405

H 17.8355 -11.5466 -2.0540

H 14.7586 -12.9255 -1.7591

H 15.7173 -14.1828 -2.5719

H 14.9870 -12.8553 -3.5207

O 17.3875 -9.6130 -1.5554

H 16.9721 -8.9823 -2.1628

H 15.5429 -10.2245 -0.4255



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างไฟล์ log

Gaussian 16: ES64L-G16RevC.01 3-Jul-2019

5-Jun-2023

%chk=ts_6.chk

%mem=6GB

%nproc=4

Will use up to 4 processors via shared memory.

#P M062X/6-311++G** scrf=(pcm,solvent=water) freq int=ultrafinegrid no
symm-----
1/10=4,30=1,38=1/1,3;

2/12=2,15=1,17=6,18=5,40=1/2;

3/5=4,6=6,7=1111,11=2,25=1,30=1,70=2201,71=2,72=1,74=-55,75=-5,140=1/1,2,3;

4//1;

5/5=2,38=5,53=1,98=1/2;

8/6=4,10=90,11=11/1;

11/6=1,8=1,9=11,15=111,16=1,31=1/1,2,10;

10/6=1,31=1/2;

6/7=2,8=2,9=2,10=2,28=1/1;

7/8=1,10=1,25=1,30=1/1,2,3,16;

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1/10=4,30=1/3;

99//99;

Leave Link 1 at Mon Jun 5 13:22:15 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 0.1

elap: 0.0

(Enter /usr/local/g16-C01/l101.exe)

ts_6_freq2

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	8.72613	-11.13186	1.08228
C	8.90983	-12.08638	0.08754
C	7.43666	-10.86311	1.51679
C	7.81271	-12.75002	-0.45436
C	6.32989	-11.51042	0.99222
C	6.52774	-12.4616	-0.00337
N	7.24968	-9.82206	2.53415
C	6.01369	-9.81	3.35555
C	5.63969	-8.59375	2.94181
C	6.81605	-8.43473	2.01053
O	4.65783	-7.78638	3.23379
H	9.57316	-10.60682	1.5098
H	9.9106	-12.30952	-0.26028
H	7.95969	-13.49342	-1.22812

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H 5.33608 -11.26697 1.34647
 H 5.67357 -12.97709 -0.42453
 H 8.0995 -9.74843 3.09991
 H 5.71319 -10.60839 4.01317
 H 6.56635 -8.50562 0.95357
 H 7.55057 -7.66722 2.24726
 C 3.45642 -9.12043 0.33198
 O 4.60372 -8.47319 -0.11228
 H 3.16157 -8.82043 1.35376
 H 3.5791 -10.21703 0.35647
 H 2.57512 -8.93189 -0.30829
 H 4.80399 -7.31507 0.48674
 O 4.98411 -6.39482 1.08779
 H 4.63918 -7.05928 2.54498
 H 4.39025 -5.71317 0.76468

 ITRed= 0
 ITRed= 0
 MicOpt= -1
 MicOpt= -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1
 NAtoms= 29 NQM= 29 NQMF= 0 NMMI= 0 NMMIF= 0
 NMic= 0 NMicF= 0.

Isotopes and Nuclear Properties:

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

(Nuclear quadrupole moments (NQMom) in fm**2, nuclear magnetic moments (NMagM)
in nuclear magnetons)

Atom	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10									
IAtWgt=	12	12	12	12	12	12	12	14	12
12	12								
AtmWgt=	12.0000000	12.0000000	12.0000000	12.0000000	12.0000000	12.0000000	12.0000000	12.0000000	14.0030740
12.0000000	12.0000000	12.0000000	12.0000000						
NucSpn=	0	0	0	0	0	0	0	2	0
0	0								
AtZEff=	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000
0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000						
NQMom=	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	2.0440000
0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000						
NMagM=	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.4037610
0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000						
AtZNuc=	6.0000000	6.0000000	6.0000000	6.0000000	6.0000000	6.0000000	6.0000000	6.0000000	7.0000000
6.0000000	6.0000000	6.0000000	6.0000000						
Atom	11	12	13	14	15	16	17	18	
19	20								
IAtWgt=	16	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1								
AtmWgt=	15.9949146	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250
1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250						

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

NucSpn=	0	1	1	1	1	1	1	1
1	1							
AtZEff=	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-
	0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000				
NQMom=	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	
	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000				
NMagM=	0.0000000	2.7928460	2.7928460	2.7928460	2.7928460	2.7928460	2.7928460	
	2.7928460	2.7928460	2.7928460	2.7928460				
AtZNuc=	8.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	
	1.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000				
Atom	21	22	23	24	25	26	27	28
29								
IAWgt=	12	16	1	1	1	1	16	1
1								
AtmWgt=	12.0000000	15.9949146	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250	1.0078250	
	15.9949146	1.0078250	1.0078250					
NucSpn=	0	0	1	1	1	1	0	1
1								
AtZEff=	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-0.0000000	-
	0.0000000	-0.0000000	-0.0000000					
NQMom=	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	
	0.0000000	0.0000000	0.0000000					
NMagM=	0.0000000	0.0000000	2.7928460	2.7928460	2.7928460	2.7928460	2.7928460	
	0.0000000	2.7928460	2.7928460					
AtZNuc=	6.0000000	8.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	1.0000000	
	8.0000000	1.0000000	1.0000000					

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Leave Link 101 at Mon Jun 5 13:22:15 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 0.5
 elap: 0.1

(Enter /usr/local/g16-C01/l103.exe)

GradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGrad

Berny optimization.

Initialization pass.

Trust Radius=3.00D-01 FncErr=1.00D-07 GrdErr=1.00D-07 EigMax=2.50D+02 EigMin=1.00D-04

Number of steps in this run= 2 maximum allowed number of steps= 2.

GradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGradGrad

Leave Link 103 at Mon Jun 5 13:22:15 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 0.1
 elap: 0.0

(Enter /usr/local/g16-C01/l202.exe)

Input orientation:

Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)

Number Number Type X Y Z

1	6	0	8.726130	-11.131860	1.082280
2	6	0	8.909830	-12.086380	0.087540
3	6	0	7.436660	-10.863110	1.516790
4	6	0	7.812710	-12.750020	-0.454360

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

5	6	0	6.329890	-11.510420	0.992220
6	6	0	6.527740	-12.461600	-0.003370
7	7	0	7.249680	-9.822060	2.534150
8	6	0	6.013690	-9.810000	3.355550
9	6	0	5.639690	-8.593750	2.941810
10	6	0	6.816050	-8.434730	2.010530
11	8	0	4.657830	-7.786380	3.233790
12	1	0	9.573160	-10.606820	1.509800
13	1	0	9.910600	-12.309520	-0.260280
14	1	0	7.959690	-13.493420	-1.228120
15	1	0	5.336080	-11.266970	1.346470
16	1	0	5.673570	-12.977090	-0.424530
17	1	0	8.099500	-9.748430	3.099910
18	1	0	5.713190	-10.608390	4.013170
19	1	0	6.566350	-8.505620	0.953570
20	1	0	7.550570	-7.667220	2.247260
21	6	0	3.456420	-9.120430	0.331980
22	8	0	4.603720	-8.473190	-0.112280
23	1	0	3.161570	-8.820430	1.353760
24	1	0	3.579100	-10.217030	0.356470
25	1	0	2.575120	-8.931890	-0.308290
26	1	0	4.803990	-7.315070	0.486740
27	8	0	4.984110	-6.394820	1.087790

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

28	1	0	4.639180	-7.059280	2.544980
29	1	0	4.390250	-5.713170	0.764680

Distance matrix (angstroms):

		1	2	3	4	5
1	C	0.000000				
2	C	1.390813	0.000000			
3	C	1.386996	2.389430	0.000000		
4	C	2.411232	1.392029	2.754501	0.000000	
5	C	2.427629	2.793970	1.385324	2.414116	0.000000
6	C	2.789223	2.413174	2.385832	1.392022	1.391074
7	N	2.450185	3.724130	1.467572	4.221510	2.464573
8	C	3.777883	4.924370	2.552435	5.137665	2.928607
9	C	4.407490	5.571278	3.226419	5.790558	3.575506
10	C	3.432865	4.627781	2.554597	5.068604	3.276153
11	O	5.689666	6.816773	4.487344	6.942150	4.657134
12	H	1.084389	2.156833	2.151828	3.398590	3.406344
13	H	2.142970	1.082733	3.372011	2.152406	3.876700
14	H	3.391511	2.147903	3.837528	1.083029	3.393884
15	H	3.403012	3.876600	2.145821	3.402370	1.082783
16	H	3.872141	3.395432	3.368400	2.151365	2.142209
17	H	2.525346	3.898335	2.046494	4.660968	3.267795
18	H	4.235793	5.273854	3.044198	5.380835	3.212494

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

19	H	3.402698	4.366205	2.575348	4.642264	3.014337
20	H	3.839642	5.103034	3.280286	5.762146	4.223194
21	C	5.690224	6.212591	4.503667	5.724467	3.795365
22	O	5.048739	5.624736	4.048597	5.357790	3.663925
23	H	6.031645	6.731436	4.740835	6.351699	4.171931
24	H	5.277843	5.655393	4.079771	4.999694	3.105460
25	H	6.678958	7.087739	5.540316	6.483194	4.736923
26	H	5.505065	6.307351	4.536578	6.283052	4.492754
27	O	6.036745	6.986103	5.115140	7.125151	5.290522
28	H	5.952189	7.039119	4.832411	7.172995	5.008214
29	H	6.947152	7.842380	6.030602	7.919378	6.117359
		6	7	8	9	10
6	C	0.000000				
7	N	3.731940	0.000000			
8	C	4.310171	1.484087	0.000000		
9	C	4.941961	2.065672	1.338029	0.000000	
10	C	4.511607	1.544959	2.084281	1.508772	0.000000
11	O	5.986105	3.369151	2.438897	1.304281	2.564105
12	H	3.873561	2.657762	4.087975	4.644921	3.545470
13	H	3.396008	4.590947	5.874328	6.503922	5.454064
14	H	2.148289	5.304496	6.193911	6.839407	6.114500
15	H	2.160848	2.675858	2.572609	3.127842	3.263874
16	H	1.082918	4.603490	4.943192	5.526940	5.278997

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

17	H	4.411583	1.023572	2.102319	2.721938	2.135369
18	H	4.497830	2.273019	1.077122	2.282978	3.154626
19	H	4.070258	2.167530	2.788610	2.195351	1.088366
20	H	5.394219	2.194579	2.860387	2.234350	1.088408
21	C	4.550701	4.441921	4.019591	3.443149	3.817699
22	O	4.429574	3.977958	3.975037	3.227264	3.066302
23	H	5.141111	4.371410	3.622292	2.952010	3.733006
24	H	3.723178	4.286193	3.884248	3.683076	4.048500
25	H	5.308016	5.542867	5.100840	4.479852	4.858969
26	H	5.449614	4.056881	3.989752	2.891502	2.761152
27	O	6.354466	4.355541	4.226846	2.949995	2.892868
28	H	6.264647	3.801024	3.180057	1.874325	2.629879
29	H	7.120398	5.309458	5.111964	3.820829	3.852731
		11	12	13	14	15
11	O	0.000000				
12	H	5.923470	0.000000			
13	H	7.762661	2.479160	0.000000		
14	H	7.961233	4.293245	2.478787	0.000000	
15	H	4.017027	4.291308	4.959313	4.297548	0.000000
16	H	6.431058	4.956472	4.292441	2.477640	2.484925
17	H	3.963919	2.331728	4.596753	5.725062	3.607909
18	H	3.112067	4.600677	6.226915	6.390718	2.772585
19	H	3.059274	3.710167	5.208368	5.619548	3.048440

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

20	H	3.058657	3.643620	5.780004	6.796341	4.321295
21	C	3.412269	6.403993	7.223400	6.468106	3.028192
22	O	3.416258	5.646136	6.549985	6.140875	3.235662
23	H	2.615830	6.657629	7.767128	7.178084	3.273241
24	H	3.917995	6.116442	6.696774	5.695193	2.273643
25	H	4.265701	7.421820	8.075887	7.116687	3.976648
26	H	2.791018	5.884493	7.181924	7.146411	4.079187
27	O	2.578413	6.243270	7.814811	8.037888	4.891691
28	H	1.001739	6.164479	7.951250	8.164572	4.430209
29	H	3.235167	7.166978	8.662369	8.788882	5.663724
		16	17	18	19	20
16	H	0.000000				
17	H	5.360136	0.000000			
18	H	5.030456	2.695932	0.000000		
19	H	4.763429	2.915802	3.809288	0.000000	
20	H	6.233483	2.315118	3.891643	1.828999	0.000000
21	C	4.512415	5.441876	4.567077	3.230484	4.747861
22	O	4.639741	4.915779	4.775913	2.233608	3.860174
23	H	5.172067	5.319152	4.096343	3.442642	4.625101
24	H	3.551717	5.308490	4.251936	3.494154	5.084210
25	H	5.096817	6.542273	5.597602	4.207602	5.734573
26	H	5.800436	4.859042	4.910021	2.177442	3.281332
27	O	6.788869	5.000098	5.181079	2.641396	3.090322

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

28 H 6.701375 4.417385 3.988140 2.887641 2.989050
 29 H 7.471657 5.957781 6.022129 3.545260 4.000497

21 22 23 24 25

21 C 0.000000

22 O 1.390174 0.000000

23 H 1.104976 2.085580 0.000000

24 H 1.103713 2.076187 1.766185 0.000000

25 H 1.105524 2.089029 1.766000 1.761098 0.000000

26 H 2.258145 1.319157 2.390685 3.152570 2.866015

27 O 3.214659 2.429915 3.045649 4.137411 3.766828

28 H 3.247250 3.010221 2.589206 3.985565 3.988504

29 H 3.559310 2.903849 3.392895 4.594492 3.847872

26 27 28 29

26 H 0.000000

27 O 1.113806 0.000000

28 H 2.080611 1.638257 0.000000

29 H 1.677652 0.960061 2.245762 0.000000

Symmetry turned off by external request.

Stoichiometry C10H15NO3

Framework group C1[X(C10H15NO3)]

Deg. of freedom 81

Full point group C1 NOp 1

Rotational constants (GHZ): 1.0870997 0.4152655 0.3593825

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Leave Link 202 at Mon Jun 5 13:22:15 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 0.0
 elap: 0.0

(Enter /usr/local/g16-C01/l301.exe)

Standard basis: 6-311++G(d,p) (5D, 7F)

Ernie: Thresh= 0.10000D-02 Tol= 0.10000D-05 Strict=F.

413 basis functions, 639 primitive gaussians, 427 cartesian basis functions

53 alpha electrons 53 beta electrons

nuclear repulsion energy 918.5882065643 Hartrees.

IExCor= 4336 DFT=T Ex+Corr=M062X ExCW=0 ScaHFX= 0.540000

ScaDFX= 1.000000 1.000000 1.000000 1.000000 ScalE2= 1.000000 1.000000

IRadAn= 5 IRanWt= -1 IRanGd= 0 ICorTp=0 IEmpDi= 4

NAtoms= 29 NActive= 29 NUniq= 29 SFac= 1.00D+00 NAtFMM= 60 NAOKFM=F

Big=F

Integral buffers will be 131072 words long.

Raffenetti 2 integral format.

Two-electron integral symmetry is turned off.

Force inversion solution in PCM.

 Polarizable Continuum Model (PCM)

=====

Model : PCM.

Atomic radii : UFF (Universal Force Field).

Polarization charges : Total charges.

Charge compensation : None.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Solution method : Matrix inversion.

Cavity type : Scaled VdW (van der Waals Surface) (Alpha=1.100).

Cavity algorithm : GePol (No added spheres)

Default sphere list used, NSphG= 29.

Lebedev-Laikov grids with approx. 5.0 points / Ang**2.

Smoothing algorithm: York/Karplus (Gamma=1.0000).

Polarization charges: spherical gaussians, with
point-specific exponents (IZeta= 3).

Self-potential: point-specific (ISelfS= 7).

Self-field : sphere-specific E.n sum rule (ISelfD= 2).

1st derivatives : Analytical E(r).r(x)/FMM algorithm (CHGder, D1EAlg=3).

Cavity 1st derivative terms included.

2nd derivatives : Analytical E(r).r(xy)/FMM algorithm (CHGder, D2EAlg=3).

Cavity 2nd derivative terms included.

Solvent : Water, Eps= 78.355300 Eps(inf)= 1.777849

GePol: Number of generator spheres = 29

GePol: Total number of spheres = 29

GePol: Number of exposed spheres = 29 (100.00%)

GePol: Number of points = 2119

GePol: Average weight of points = 0.13

GePol: Minimum weight of points = 0.17D-11

GePol: Maximum weight of points = 0.20577

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

GePol: Number of points with low weight = 138
 GePol: Fraction of low-weight points (<1% of avg) = 6.51%
 GePol: Cavity surface area = 274.131 Ang**2
 GePol: Cavity volume = 292.807 Ang**3
 Leave Link 301 at Mon Jun 5 13:22:15 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 0.2
 elap: 0.0

(Enter /usr/local/g16-C01/l302.exe)

NPDir=0 NMTpBC= 1 NCElOv= 1 NCEl= 1 NCLECP= 1 NCElD= 1
 NCElK= 1 NCElE2= 1 NCLLst= 1 CellRange= 0.0.
 One-electron integrals computed using PRISM.
 NBasis= 413 RedAO= T EigKep= 1.27D-06 NBF= 413
 NBsUse= 412 1.00D-06 EigRej= 5.95D-07 NBFU= 412
 Precomputing XC quadrature grid using
 IXCGrd= 4 IRadAn= 5 IRanWt= -1 IRanGd= 0 AccXCQ= 0.00D+00.
 Generated NRdTot= 0 NPtTot= 0 NUsed= 0 NTot= 32
 NSgBFm= 427 427 427 427 427 MxSgAt= 29 MxSgA2= 29.
 Leave Link 302 at Mon Jun 5 13:22:16 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 1.8
 elap: 0.4

(Enter /usr/local/g16-C01/l303.exe)

DipDrv: MaxL=1.

Leave Link 303 at Mon Jun 5 13:22:16 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 0.2
 elap: 0.0

(Enter /usr/local/g16-C01/l401.exe)

ExpMin= 3.60D-02 ExpMax= 8.59D+03 ExpMxC= 1.30D+03 IAcc=3 IRadAn= 5

เอกสารนี้เป็นทรัพย์สินของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
 ไม่ควรเผยแพร่หรือทำซ้ำโดยไม่ได้รับอนุญาต
 เอกสารนี้เป็นทรัพย์สินของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
 ไม่ควรเผยแพร่หรือทำซ้ำโดยไม่ได้รับอนุญาต

Harris functional with IExCor= 1009 and IRadAn= 5 diagonalized for initial guess.

HarFok: IExCor= 1009 AccDes= 0.00D+00 IRadAn= 5 IDoV= 1 UseB2=F ITyADJ=14

ICtDFT= 3500011 ScaDFX= 1.000000 1.000000 1.000000 1.000000

FoFCou: FMM=F IPFlag= 0 FMFlag= 100000 FMFlg1= 0

NFxFlg= 0 DoJE=T BraDBF=F KetDBF=T FulRan=T

wScrn= 0.000000 ICntrl= 500 IOpCl= 0 l1Cent= 200000004 NGrid= 0

NMat0= 1 NMatS0= 1 NMatT0= 0 NMatD0= 1 NMtDS0= 0 NMtDT0= 0

Symmetry not used in FoFCou.

Harris En= -670.070991672334

JPrj=0 DoOrth=F DoCkMO=F.

Leave Link 401 at Mon Jun 5 13:22:21 2023, MaxMem= 805306368 cpu: 19.1
 elap: 4.8

(Enter /usr/local/g16-C01/l502.exe)

Two-electron integral symmetry not used.

Closed shell SCF:

Using DIIS extrapolation, IDIIS= 1040.

NGot= 805306368 LenX= 804935281 LenY= 804752511

Requested convergence on RMS density matrix=1.00D-08 within 128 cycles.

Requested convergence on MAX density matrix=1.00D-06.

Requested convergence on energy=1.00D-06.

No special actions if energy rises.

Fock matrices will be formed incrementally for 20 cycles.

...

ON THE SURVIVAL OF THE FITTEST -
 เอกสารนี้เป็นเอกสารลิขสิทธิ์สงวนไว้สำหรับการใช้ในเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

"STRONG REPRESENTATIVES FROM EACH PAST ERA THRIVE TODAY,
 SUCH AS PROGRAMMING IN THE THIRTY YEAR OLD LANGUAGE KNOWN
 AS FORTRAN, AND EVEN IN THE ANCIENT SCRIPT KNOWN AS DIRECT
 MACHINE CODE. SOME PEOPLE MIGHT LOOK ON SUCH RELICS AS LIVING
 FOSSILS; OTHERS WOULD POINT OUT THAT EVEN A VERY OLD SPECIES
 MIGHT STILL BE FILLING A PARTICULAR ECOLOGICAL NICHE."

-- ALAN KAY, SCI.AM. SEPTEMBER 1984

Job cpu time: 0 days 5 hours 30 minutes 19.8 seconds.

Elapsed time: 0 days 2 hours 24 minutes 16.5 seconds.

File lengths (MBytes): RWF= 518 Int= 0 D2E= 0 Chk= 27 Scr= 1

Normal termination of Gaussian 16 at Mon Jun 5 15:46:32 2023.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



งานทะเบียนนคณะวิทยาศาสตร

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

คำรับรองเล่มโครงการพิเศษ/ปัญหาพิเศษ/สหกิจศึกษา

วันที่...30...เดือน.....มิถุนายน.....พ.ศ....2566....

ข้าพเจ้า นายสรสร พุ่มมะปราง..... รหัสประจำตัว.....62050334.....

นายสุทธิชัย วงษาไฮ..... รหัสประจำตัว.....62050346.....

นักศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชา.....เคมีอุตสาหกรรม.....ภาควิชา.....เคมี.....

ขอรับรองว่าโครงการพิเศษ/ปัญหาพิเศษ/สหกิจศึกษา เรื่อง

ชื่อภาษาไทย....การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซีรีนโดยใช้การคำนวณทางเคมีควอนตัม.....

ชื่อภาษาอังกฤษ.. MECHANISTIC STUDY OF THE REACTIVITY OF COVALENT INHIBITOR AGAINST SERINE USING QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS.....

ปีการศึกษา...2565.....

เป็นผลงานวิจัยที่มีได้คัดลอกหรือละเมิดลิขสิทธิ์ของผู้อื่นและได้ผ่านการตรวจสอบความซ้ำซ้อนเรียบร้อยแล้ว และได้แนบเอกสารการตรวจสอบการลอกเลียนงานวรรณกรรมที่ตรวจสอบจากเล่มโครงการพิเศษฉบับสมบูรณ์แล้ว

โปรแกรมอักขราวิสุทธิ์.....1.40.....% หรือโปรแกรม Turnitin.....%

ลงชื่อ สรสร พุ่มมะปราง

(นายสรสร พุ่มมะปราง)

นักศึกษา

ลงชื่อ สุทธิชัย วงษาไฮ

(นายสุทธิชัย วงษาไฮ)

นักศึกษา

ข้าพเจ้า รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษ ได้ตรวจสอบโครงการพิเศษของนักศึกษาข้างต้นแล้ว ขอรับรองว่าเป็นผลงานวิจัยของนักศึกษาจริงและมีเนื้อหาสมบูรณ์ จึงลงชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ ดวงกมล กลีสัน

อาจารย์ที่ปรึกษา

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้