

การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซิสเตอีนโดย
ใช้การคำนวณทางเคมีควอนตัม

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



เอกวิทย์ ผดุงเวช
สิริณัฐ หนูเมืองจ่าง

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานปีการศึกษา 2565 อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

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



EKKAWIT PHADUNGWET
SIRINUT NUMUANGTHAMRONG

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FUFILLMENT 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

เอกสารนี้เป็นเอกสารสงวนลิขสิทธิ์สำหรับการแข่งขันเพื่อการศึกษาเท่านั้น เมื่อนุญติเห็นหน้าใช้ขอประโชยณดานการค้ำ
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องขออนุญาตของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ACADEMIC YEAR 2022

หัวข้อโครงการพิเศษ การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซิสเตอีนโดยใช้การคำนวณทางเคมีควอนตัม
MECHANISTIC STUDY OF THE REACTIVITY OF COVALENT INHIBITOR AGAINST CYSTEINE USING QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS

ชื่อนักศึกษา นายเอกวิทย์ ผดุงเวช รหัสนักศึกษา 62050364

นางสาวสิริณัฐ หนูเมืองอึ้ง รหัสนักศึกษา 62050338

ปริญญา วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)

ภาควิชา เคมี

ปีการศึกษา 2565

อาจารย์ที่ปรึกษา รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน

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

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

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานที่คณะวิทยาศาสตร์ ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง กระจายเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาเลนต์กับซิสเตอีนโดยใช้การคำนวณทางเคมีควอนตัม		
ชื่อนักศึกษา	นายเอกวิทย์ ผดุงเวช	รหัสนักศึกษา	62050364
	นางสาวสิริณัฐ หนูเมืองอึ้ง	รหัสนักศึกษา	62050338
ปริญญา	วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)		
ภาควิชา	เคมี		
คณะ	วิทยาศาสตร์		
มหาวิทยาลัย	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง (สจล.)		
ปีการศึกษา	2565		
อาจารย์ที่ปรึกษา	รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน		

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างตัวยับยั้งโควาเลนต์และซิสเตอีนโดยใช้การคำนวณทางเคมีควอนตัม 3 มิติ โดยอาศัยทฤษฎีความหนาแน่น (Density Functional Theory) ซึ่งมีการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีควอนตัม (Quantum Theory) และข้อมูลทางอุณหพลศาสตร์ (Thermodynamic) เพื่ออธิบายกลไกของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้อย่างถูกต้อง มีความแม่นยำในการทดลอง และช่วยให้กระบวนการสังเคราะห์มีประสิทธิภาพมากขึ้น จากโครงสร้างโมเลกุลตัวยับยั้งโควาเลนต์ทั้งหมด 16 ชนิดสามารถอธิบายการเกิดปฏิกิริยากับซิสเตอีนแบ่งได้เป็น 3 รูปแบบ คือ ปฏิกิริยาการเติม ปฏิกิริยาการแทนที่ และ ปฏิกิริยาการเปิดวง โดยจะวิเคราะห์เกี่ยวกับตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยาที่สำคัญ เช่น TS7 เป็นปฏิกิริยาการเติมโดยซัลเฟอร์ของหมู่มีเทนไทออลจากโครงสร้างซิสเตอีนจะมีความว่องไวกับคาร์บอนในหมู่ไซยาโนของเบนโซไนไตรล์เพื่อโครงสร้างที่เสถียร จากนั้นนำข้อมูลเกี่ยวกับความยาวพันธะที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาของสารตั้งต้นและผลิตภัณฑ์มาเปรียบเทียบในการหาระยะที่ตำแหน่งเข้าทำปฏิกิริยาอย่างเหมาะสม และเมื่อได้ค่าพลังงานจากการคำนวณแล้ว จะทราบถึงพลังงานก่อกัมมันต์ที่ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์จากการศึกษาของปฏิกิริยาได้อย่างถูกต้องแม่นยำ

คำสำคัญ : ปฏิกิริยาซิสเตอีน , ตัวยับยั้งโควาเลนต์ , โควาเลนต์วอร์เฮด

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Title	MECHANISTIC STUDY OF THE REACTIVITY OF COVALENT INHIBITOR AGAINST CYSTEINE USING QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS	
Students	Mr. Ekkawit Phadungwet	Student ID 62050364
	Miss Sirinut Numuangthamrong	Student ID 62050338
Degree	Blachelor 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 and the reactivity of covalent inhibitor against cysteine using a 3D molecular model based on density functional theory. Quantum chemical calculations were carried out to gain an insight into the thermodynamics data in order to predict the reaction mechanism. 16 covalent inhibitors were modelled to study the reactivity against cysteine which can be divided into 3 groups i.e. addition reaction, substitution reaction and ring opening reaction. The result, for example, TS7 was found to be an addition reaction where sulfur atom in a methanethiol attacks at the carbon in cyano group to form product. Furthermore, bond distances and activation energies were analyzed to compare with the results obtained from the experiments.

Keyword: cysteine reaction, covalent inhibitor , Covalent warhead

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษเล่มนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์และความกรุณาจากคณะอาจารย์และบุคคลผู้มีพระคุณหลายท่าน ดังรายนามต่อไปนี้

ขอขอบพระคุณ รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน อาจารย์ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษที่ตลอดระยะเวลาในการจัดทำโครงการได้รับความช่วยเหลือและชี้แนะแนวทางในการแก้ปัญหาข้อบกพร่อง ที่เกิดขึ้นตลอดจนถ่ายทอดประสบการณ์ในการทำงานของท่านเพื่อเป็นประโยชน์ในการคิดวิเคราะห์ การวางแผน โดยให้คำปรึกษาตั้งแต่การค้นข้อมูลจนการดำเนินงานสำเร็จ รวมถึงตรวจทานแก้ไขโครงการพิเศษเล่มนี้ให้สมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.รัฐวรธน์ แดงเงิน และ รศ.ดร.การุณย์ สาตอ่อน ที่กรุณาเป็นกรรมการสอบโครงการพิเศษ อีกทั้งยังให้ความรู้ คำแนะนำ ข้อคิดเห็นต่างๆ ตลอดจนช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ได้ให้ความรู้ที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในโครงการพิเศษนี้ได้

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่อาคารจุฬารัตน์ 1 ชั้น 6 ทุกท่านที่ได้ให้ข้อมูล ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวก และให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือ มาโดยตลอด

ขอขอบคุณพี่ ๆ เพื่อน ๆ ทุกคนที่ให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำในการดำเนินโครงการพิเศษให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวเป็นอย่างสูง ที่ได้ให้กำลังใจ ช่วยเป็นแรงผลักดัน และคอยสนับสนุนเสมอมา

เอกวิทย์ ผดุงเวช
สิริณัฐ หนูเมืองฮ้าง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	ง
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูป	ช
คำย่อ/สัญลักษณ์.....	ณ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของโครงการพิเศษ.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการพิเศษ.....	1
1.3 ขอบเขตของโครงการพิเศษ.....	1
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1 เมไทโอนีน ซิสเตอีน มีเทนไทออล และน้ำ.....	3
2.1.1 ซิสเตอีน.....	3
2.1.2 เมไทโอนีน.....	3
2.1.3 มีเทนไทออล.....	4
2.1.4 น้ำ.....	5
2.1.5 โควาลนต์วอร์เฮด.....	5
2.2 ปฏิกริยาเคมีพื้นฐาน.....	6
2.2.1 ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นในกลไกการเปิดวงอีพอกไซด์.....	6
2.2.2 ปฏิกริยาของแอลคีน.....	6
2.2.3 ปฏิกริยาของแอลไคน์.....	7
2.2.4 ปฏิกริยาการเพิ่มนิวคลีโอไฟล์เข้าที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิล.....	7
2.3 ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น.....	8
2.4 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	13
3.1 การคาดการณ์กลไกของปฏิกริยา.....	13

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

3.2 การจำลองแบบ 3 มิติ.....	13
3.3 การคำนวณโดยวิธีการ DFT.....	15
3.3.1 การหาโครงสร้างสารตั้งต้นและสารผลิตภัณฑ์ที่เสถียร.....	15
3.3.2 การหาโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (Transition state ;TS).....	17
3.3.3 การวัดค่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาของโควาลেন্টอร์เฮดกับซิสเตอีน.....	19
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	20
4.1 ตำแหน่งที่สำคัญในการเกิดปฏิกิริยา.....	20
4.2 โครงสร้างตามกลไกของปฏิกิริยาจากการคำนวณ.....	25
4.2.1 ปฏิกิริยาการเติม.....	25
4.2.2 ปฏิกิริยาการแทนที่.....	27
4.2.3 ปฏิกิริยาการเปิดวง.....	29
4.3 พลังงานกับการดำเนินไปในปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาลেন্ট.....	30
4.3.1 พลังงานจากการคำนวณในปฏิกิริยาการเติม.....	31
4.3.2 พลังงานจากการคำนวณในปฏิกิริยาการแทนที่.....	34
4.3.3 พลังงานจากการคำนวณในปฏิกิริยาการเปิดวง.....	35
4.3.4 การวัดค่าคงที่อัตราของโควาลেন্টอร์เฮด.....	36
4.3.5 ผลทดสอบของพลังงานจากการคำนวณ.....	36
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	38
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	38
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	39
เอกสารอ้างอิง.....	40
ภาคผนวก.....	41
ภาคผนวก ก.....	42
ภาคผนวก ข.....	47

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1.1 แสดงสมบัติกายภาพของซิสเตอีน.....	1
2.1.3 แสดงสมบัติของมีเทนไทออล.....	4
4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา.....	20
4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้อง.....	23
4.3 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาการเติมของรูปที่ 4.1.....	26
4.4 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาการแทนที่ของรูปที่ 4.4.....	27
4.5 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาการเปิดวงของรูปที่ 4.7.....	29
4.6 แสดงผลงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการเติม.....	31
4.7 แสดงผลงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการแทนที่.....	34
4.8 แสดงผลงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการเปิดวง.....	35
4.9 แสดงผลลัพธ์ค่าจากการวัดค่า.....	36

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1.1 แสดงโครงสร้างของมีเทนไทออล.....	1
2.1.2 แสดงโครงสร้างเมไทโอนีน.....	4
2.1.3 แสดงโครงสร้างของมีเทนไทออล.....	4
2.2.1 แสดงกลไกการเปิดวงอีพอกไซด์ด้วยการใช้นิวคลีโอไฟล์.....	6
3.1 การคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยาจากโปรแกรม ACD/ChemSkech โดยนิวคลีโอไฟล์.....	13
3.2 เครื่องมือที่ใช้สร้างโครงสร้างจากโปรแกรม ACD/ChemSkech.....	14
3.3 โมเลกุลหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีน สารยับยั้งควาเลนต์ และโมเลกุลน้ำ จากโปรแกรม DSV.....	14
3.4 โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่คาดการณ์ไว้จากโปรแกรม DSV.....	15
3.5 โครงสร้าง โมเลกุลหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีน สารยับยั้งควาเลนต์ และโมเลกุลน้ำ ที่ถูกดึงยึด เชื่อมต่อ หรือตัดพันธะ จากโปรแกรม DSV.....	15
3.6 คำสั่งสำหรับไฟล์.gif ที่ใช้ในการคำนวณ.....	16
3.7 ไฟล์ output ปรากฏคำว่า Error termination.....	16
3.8 ไฟล์ output ปรากฏคำว่า Normal termination.....	16
3.9 ไฟล์คำสั่ง Frequency.....	17
3.10 ไฟล์คำสั่ง Optimization.....	18
3.11 คำสั่งสำหรับส่งคำนวณหาโครงสร้างสถานะทรานซิชั่น.....	18
3.12 คำสั่งเพื่อส่งคำนวณ.....	18
3.13 การวัดระยะค่าคงที่อัตราที่ได้จากการวิจัยของ Ian H. Gilbert.....	19
4.1 โครงสร้างสารตัวตัวของปฏิกิริยา Addition.....	25
4.2 โครงสร้างสถานะทรานซิชั่น 7 (TS7).....	26
4.3 การตรวจสอบ TS โดยพิจารณาจากค่าความถี่การสั่น.....	27
4.4 โครงสร้างสารตัวตัวของปฏิกิริยา Substitution.....	27
4.5 โครงสร้างสถานะทรานซิชั่น 14 (TS14).....	28
4.6 การตรวจสอบ TS โดยพิจารณาจากค่าความถี่การสั่น.....	28
4.7 โครงสร้างสารตัวตัวของปฏิกิริยา Ring-opening.....	29
4.8 โครงสร้างสถานะทรานซิชั่น 3 (TS3).....	30
4.9 การตรวจสอบ TS โดยพิจารณาจากค่าความถี่การสั่น.....	30

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
4.10a ผลงานกระตุ้นของปฏิริยาการเติมที่เข้าทำตำแหน่งเบต้าคาร์บอน.....	32
4.10b ผลงานกระตุ้นของปฏิริยาการเติมที่เข้าทำตำแหน่งคาร์บอนิล.....	33
4.10c ผลงานกระตุ้นของปฏิริยาการเติมที่เข้าทำตำแหน่งของกลุ่มไซยาโน.....	33
4.11 ผลงานกระตุ้นของปฏิริยาการแทนที่.....	34
4.12 ผลงานกระตุ้นของปฏิริยาการเปิดวง.....	35
4.13 ค่าคงที่อัตราที่ได้จากการวิจัยของ Ian H. Gilbert.....	37
4.14 แผนภาพเปรียบเทียบระหว่างค่าคงที่อัตราที่ได้จากการวิจัยของ Ian H. Gilbert และผลงานของสภาวะทรานซิชันที่คำนวณได้.....	37



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

คำย่อ/สัญลักษณ์

คำย่อ/สัญลักษณ์	คำอธิบาย
DFT	Density Functional Theory (ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น)
QM	Quantum Mechanic (กลศาสตร์ควอนตัม)
$\hat{H}_{iKSH}\varphi_i$	Hamiltonian
V_{eff}	Potential difference
φ_i	Wave of function of single particles
i	Status index
$n(\vec{r})$	Density
DSV	Discovery Studio
gVim	gVimPortable
Gview	GaussView
6-311++G**	Basis set
.xyz	Input file.xyz
.gjf	Gaussian input data file
.log	Output file.log
OPT	Optimization (กระบวนการการหาโครงสร้างที่เสถียร)
TS	Transition state
INT	Intermediate
REACT	Reactant
PROD	Product
A.U.	Atomic unit

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันยาหลายตัวที่ใช้ยามีความสามารถเป็นตัวยับยั้งแบบโควาเลนต์ (covalent inhibitors) ซึ่งตัวยับยั้งแบบโควาเลนต์มีข้อดีหลายประการสำหรับหลักการทางเภสัชจลศาสตร์ แต่เมื่อไม่นานมานี้มีองค์ประกอบใหญ่เลือกที่จะทำการหลีกเลี่ยงที่จะออกแบบสารประกอบโควาเลนต์ เพราะเนื่องจากความกังวลว่าตัวยับยั้งไม่ทำการจับเฉพาะเจาะจงกับโปรตีนเป้าหมาย ซึ่งอาจมีความเสี่ยงที่เป็นพิษ แต่อย่างไรก็ตามยังมีความสนใจในการดัดแปลงตัวยับยั้งแบบโควาเลนต์เพื่อเพิ่มศักยภาพของยา ดังนั้นจึงพิจารณาที่โควาเลนต์วอร์เฮด (Covalent warheads) ที่สามารถทำปฏิกิริยาได้ต่ำที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงความเป็นพิษ

ในงานวิจัยนี้ผู้ทำการทดลองมีความสนใจในซิสเทอีน (Cysteine) ซึ่ง ซิสเทอีนเป็นกรดอะมิโนชนิดที่มีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา ที่มีกลุ่มของไทออลที่มีพันธะ S-H ที่มีความสามารถเป็นนิวคลีโอไฟล์ (nucleophile) ซึ่งเป็นหนึ่งในกรดอะมิโนที่มีคุณสมบัตินี้ ดังนั้นซิสเทอีนจึงกลายเป็นกรดอะมิโนโควาเลนต์ที่พบได้บ่อยสุดในการพัฒนายาโควาเลนต์ คุณสมบัติเฉพาะเหล่านี้ทำให้มีความสนใจไปสู่การพัฒนาวอร์เฮด ที่ทำกับซิสเทอีน

ในงานวิจัยนี้ทำการศึกษาการเกิดปฏิกิริยากับตัวยับยั้งและซิสเทอีน มีการใช้แบบจำลองโมเลกุล 3 มิติ โดยอาศัยทฤษฎีความหนาแน่น (Density Functional Theory ; DFT) ซึ่งมีการจำลองโดยใช้ทฤษฎีควอนตัม (Quantum Theory) ข้อมูลทางอุณหพลศาสตร์ (Thermodynamic) และกลศาสตร์ (Kinetic Theory) เพื่ออธิบายกลไกของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการเร่งปฏิกิริยา โดยแบบจำลองโมเลกุล 3 มิติ ที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นประโยชน์ในการทำนายผลการทดลอง ทำให้สามารถรู้ถึงกลไกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้อย่างถูกต้อง มีความแม่นยำในการทดลองมากขึ้น และช่วยให้กระบวนการสังเคราะห์มีประสิทธิภาพมากขึ้น

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1) เพื่อทำนายสมบัติทางอุณหพลศาสตร์และจลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยาระหว่างโควาเลนต์วอร์เฮดกับ กลุ่มกรดอะมิโนเป้าหมาย
- 2) เพื่อศึกษาปฏิกิริยาและเปรียบเทียบกลไกระหว่างซิสเทอีนกับโควาเลนต์วอร์เฮด

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาเกี่ยวกับการสร้างแบบจำลองทางทฤษฎีของยาที่เป็นสารยับยั้งโควาเลนต์เพื่อคาดการณ์ความเข้ากันระหว่าง covalent warheads กับกลุ่มกรดอะมิโนเป้าหมายโดยใช้วิธีการคำนวณด้วยวิธี DFT ในการอธิบายลำดับกลไกปฏิกิริยาโดยมีลำดับการดำเนินงาน ดังนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- 1) ใช้กลศาสตร์ควอนตัม (Quantum Mechanics; QM) เพื่อทำนาย กลไกการเกิดปฏิกิริยาและ สมบัติทางอุณหพลศาสตร์จลนพลศาสตร์ของแบบจำลองโดยเริ่มจากการคาดการณ์ใน รูปแบบ 2 มิติในโปรแกรม chemsketch
- 2) จำลองการเกิดปฏิกิริยาของยาที่เป็นสารยับยั้งโควาเลนต์ในรูปแบบ 3 มิติโดยแบ่งเป็น
 - 2.1) react ประกอบด้วย น้ำ กลุ่มกรดอะมิโน covalent inhibitor
 - 2.2) prod เป็นโครงสร้างที่คาดการณ์ว่าจะเกิดผลที่มีความเข้ากันได้มากที่สุด
 - 2.3) ts เป็นโครงสร้างทำนายการเกิดปฏิกิริยาเพื่อตรวจสอบความเข้ากันได้ของโครงสร้าง
- 3) วิเคราะห์ข้อมูลและค่าพลังงานจากการจำลองสารประกอบ reactant product และ transition state เพื่อเปรียบเทียบความเข้ากันได้ของสารยับยั้งโควาเลนต์

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) สามารถทำนายกลไกของปฏิกิริยาระหว่างโควาเลนต์วอร์เฮด กับ กลุ่มกรดอะมิโนเป้าหมาย โดยพิจารณาจากค่าพลังงานที่มีโครงสร้างเสถียรที่สุด
- 2) สามารถนำผลจากการคำนวณเชิงทฤษฎีเกี่ยวกับสารยับยั้งโควาเลนต์ไปใช้อธิบายผลการ ทดลอง
- 3) ช่วยลดขั้นตอนและความสิ้นเปลืองในการทดลองจากการทำแบบจำลองโดยใช้ทฤษฎีฟังก์ชัน นอลความหนาแน่น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

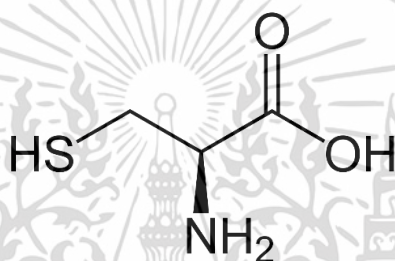
บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 เมไทโอนีน ซิสเตอีน และมีเทนไทออล

2.1.1 ซิสเตอีน (Cysteine)

ซิสเตอีนเป็นกรดอะมิโนที่มีสูตรเคมี $C_3H_7NO_2S$ เป็นกรดอะมิโนที่เป็นกลาง ที่มีโซ่ข้างเป็นหมู่ไฮดรอกซิล ซึ่งเป็นสารประกอบออร์แกโนซัลเฟอร์ แต่โซ่ข้างที่เป็นอะตอมออกซิเจนถูกแทนที่ด้วยกำมะถัน ในแง่โภชนาการซิสเตอีนไม่ใช่เป็นกรดอะมิโนที่จำเป็น (non essential amino acid) เพราะร่างกายสามารถสร้างเองได้โดยสร้างจาก เมไทโอนีน (methionine)



รูปที่ 2.1.1 แสดงโครงสร้างของมีเทนไทออล

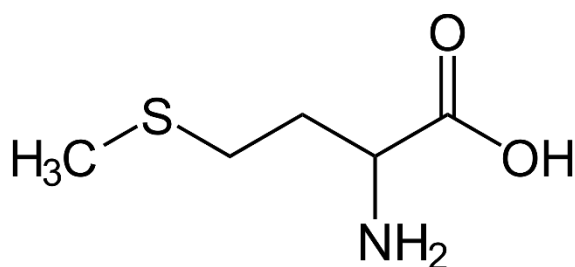
ตารางที่ 2.1.1 แสดงสมบัติกายภาพของซิสเตอีน

คุณสมบัติ	
สูตรโมเลกุล	$C_3H_7NO_2S$
มวลโมเลกุล	$121.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
ลักษณะทางกายภาพ	ผลึก หรือผงสีขาว
จุดหลอมเหลว	$240 \text{ }^\circ\text{C}$, 513 K , $464 \text{ }^\circ\text{F}$
ความสามารถละลายได้	$1.5\text{g}/100\text{g ethanol } 19 \text{ degC}$
ความสามารถในการละลายน้ำ	ละลายได้

2.1.2 เมไทโอนีน (Methionine)

เมไทโอนีนเป็นกรดอะมิโนจำเป็นชนิดแอลฟา มีสูตรเคมีคือ $C_5H_{11}NO_2S$ โครงสร้างเมไทโอนีนประกอบด้วยแอมโมเนียและกรดคาร์บอกซิลิกและมีโซ่ข้างเป็น S-เมทิลไทออลอีเทอร์ (S-methyl thioether)

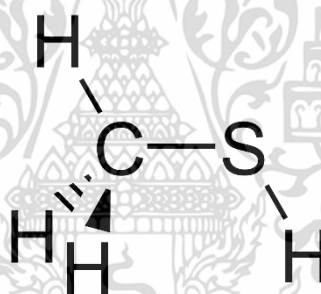
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.1.2 แสดงโครงสร้างเมไทโอนีน

2.1.3 มีเทนไธออล (Methanethiol)

Methanethiol (หรือที่เรียกว่า methyl mercaptan) เป็นสารประกอบออร์แกนอซัลเฟอร์ที่มีสูตรทางเคมีเป็น SHCH_3 ที่เป็นกลุ่มในสายโซ่ของซิสเทอีน และยังมีคุณสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์เมื่อซิสเทอีนทำปฏิกิริยากับโปรตีน โดยที่กลุ่มของไธออลมีบทบาทในการเร่งปฏิกิริยาของโปรตีน



รูปที่ 2.1.3 แสดงโครงสร้างของมีเทนไธออล

ตาราง 2.1.3 แสดงสมบัติของมีเทนไธออล

คุณสมบัติ	
สูตรโมเลกุล	SHCH_3
มวลโมเลกุล	$48.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
ลักษณะทางกายภาพ	แก๊สไม่มีสี
ความหนาแน่น	0.9 g/mL (liquid at 0°C)
จุดหลอมเหลว	-123°C (-189°F ; 150 K)
จุดเดือด	5.95°C (42.71°F ; 279.10 K)
ความสามารถในการละลาย	ละลายได้ในแอลกอฮอล์และอีเทอร์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.1.4 น้ำ

น้ำเป็นองค์ประกอบที่มีมากที่สุดในร่างกายมนุษย์ โดยมีความสำคัญในการเกิดปฏิกิริยา มีหน้าที่ที่สำคัญคือ การเติมโปรตอน (Protonation) กับกลุ่มของมีเทนไทออล และหน้าที่เป็นตัวทำละลาย (Solvent)

2.1.5 Covalent warhead

มีทั้งหมด 16 ชนิดที่ใช้พิจารณาทำปฏิกิริยากับซิสเตอีน

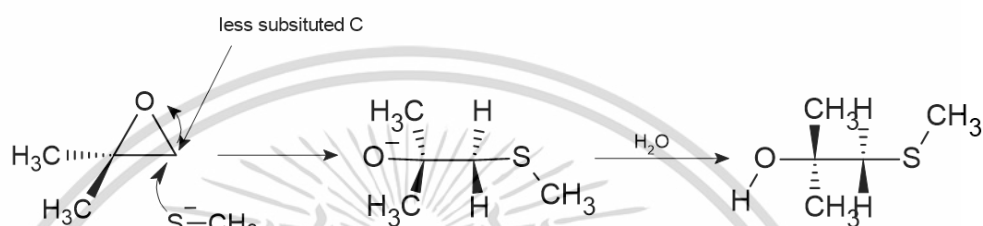
1. 2,2,2-Trifluoroacetophenone
2. 6-Aminopenicillanic acid(6-APA)
3. 2,1-Benzoxaborol-1(3H)-ol
4. 4-Phenyl-2-azetideinone
5. 2-cyanopyridine
6. 1-Phenyl-2-azetidione
7. Benzonitrile
8. 2-Cyanopyrimidine
9. Styrene oxide
10. (2E)-4-(Dimethylamino)-N-phenyl-2-butenamide
11. 1-Phenyl-propinone
12. Asylanilide
13. Phenylsulfonyl fluoride
14. Methyl phenyl carbamate
15. N-phenylethanesulfonamide
16. Acrylophenone

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.2 ปฏิกิริยาเคมีพื้นฐานที่เกี่ยวข้อง

2.2.1 ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในกลไกการเปิดวงอีพอกไซด์

การใช้นิวคลีโอไฟล์ที่แรง (Strong nucleophile, anion) ในการเปิดวง เช่น -OR, -CN, -OH และ -SR ปฏิกิริยาจะเกิดกลไกแบบ S_N2 แสดงถึงว่า นิวคลีโอไฟล์ชอบที่จะเปิดวงอีพอกไซด์ในด้านที่มีหมู่แทนที่จำนวนน้อย สรุปได้ว่านิวคลีโอไฟล์ทำปฏิกิริยากับอเล็กโทรไฟล์ด้านที่มีความเกะกะน้อยดังแสดงรูปที่ 2.2.1



รูปที่ 2.2.1 แสดงกลไกการเปิดวงอีพอกไซด์ด้วยการใช้นิวคลีโอไฟล์

2.2.2 ปฏิกิริยาของแอลคีน

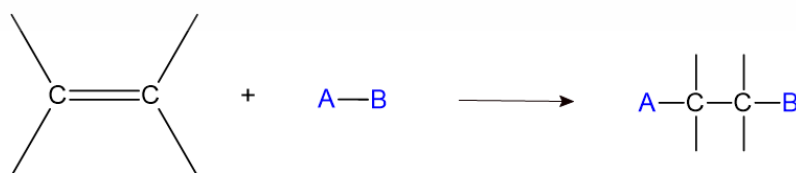
1) ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจน (Hydrogenation)

ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจนเป็นการเติม H_2 โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst) เช่น Pt, Ni, Pd จึงมักเรียกปฏิกิริยาการเติม H_2 แบบนี้ว่า Catalyst Hydrogenation



2) ปฏิกิริยาการเติม (Addition)

เป็นปฏิกิริยาการเติมอะตอมอื่นลงบนพันธะคู่ จะขึ้นอยู่กับ reagent

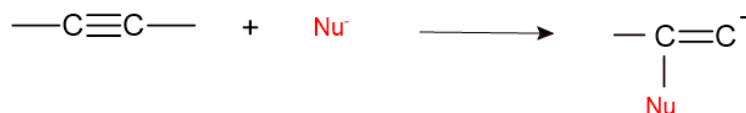


Reagent: HX, H_2O , X_2

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.2.3 ปฏิกิริยาแอลไคน์

แอลไคน์ทำปฏิกิริยาการเติมนิวคลีโอไฟล์ เช่น การเติมแอลกอฮอล์ น้ำ

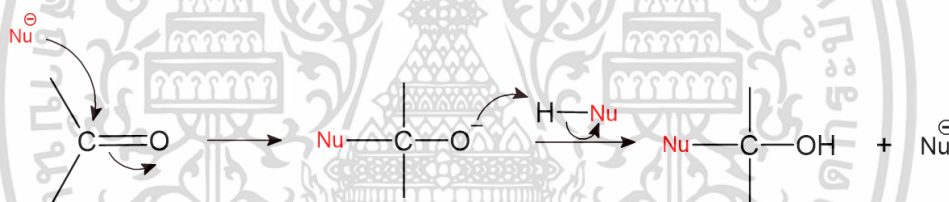


2.2.4 ปฏิกิริยาการเติมนิวคลีโอไฟล์เข้าที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิล(C=O)

กลไกการเติมนิวคลีโอไฟล์เข้าที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิลเกิดขึ้นได้ 2 แบบแล้วแต่สภาวะที่ใช้

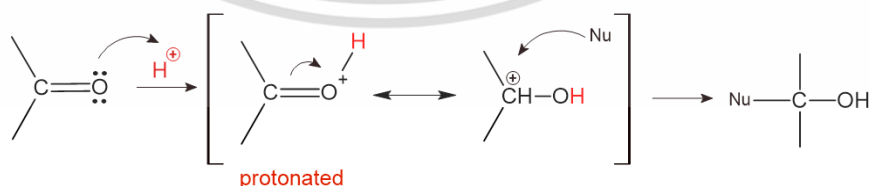
1) กรณีที่สภาวะเป็นกลางหรือเป็นเบส

นิวคลีโอไฟล์เข้าไปที่คาร์บอนิลคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล ที่สภาวะทราซิซัน คาร์บอนจะทำการเริ่มเปลี่ยนเป็นเตตระไฮดรอน

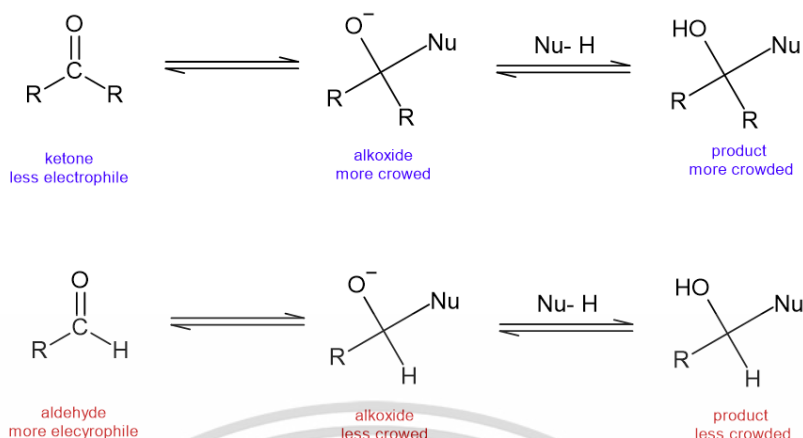


2) กรณีสภาวะเป็นกรด

กรดจะให้โปรตอนแก่ออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอนิลจะได้สารประกอบคาร์บอนิลชนิด protonated ซึ่งมีความว่องไวต่อปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างเป็นเตตระไฮดรอน



เมื่อเปรียบเทียบความว่องไวในการทำปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์และคีโตน แอลดีไฮด์จะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยามากกว่าคีโตน พิจารณาได้จากผลของความเกะกะของหมู่แทนที่เอกซารีน (Steric effect) และผลทาง Electronic effect (หมู่แอลคิลเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน) พบว่าปฏิกิริยาไม่ว่าการเพิ่มเข้าของนิวคลีโอไฟล์เข้าที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิลของแอลดีไฮด์และคีโตน ซึ่งมีการนำไปใช้



2.3 ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่น (Density functional theory of DFT)

ทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นเป็นหนึ่งในกระบวนการแบบแอบอิซิโ (Ab initio method) เริ่มจากการใช้กฎเกณฑ์หรือทฤษฎีพื้นฐานในระบบอนุภาค และใช้การประเมินเพื่อที่จะทำนายสมบัติของสารทั้งหมด โดยใช้หลักการเบื้องต้นของทฤษฎีฟังก์ชันนอลความหนาแน่นเริ่มจากทฤษฎีบทของโฮเอ็นเบิร์ก และโคห์น (Hohenberg-Kohn theorems) ซึ่งกล่าวโดยสรุปอย่างง่ายว่า ปริมาณต่างๆ ที่มาารรถตรวจวัดได้เป็นฟังก์ชันนอลความหนาแน่นของอิเล็กตรอน และมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนรูปแบบเดียวที่ทำให้เกิดระดับพลังงานต่ำที่สุดในสถานะพื้นของระบบ จากทฤษฎีบทดังกล่าว และการใช้วิธีวาริเอชันนอล (Variational method) จะได้สมการคล้ายกับสมการของชโรดิงเจอร์ (Schrodinger) ดังสมการที่ (1)

$$\hat{H}_{iKSH}\varphi_i = \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + V_{eff} \right] \varphi_i = E_{\varphi_i} \quad (1)$$

โดยที่ $\hat{H}_{iKSH}\varphi_i$ คือ ค่าแฮมิลโทเนียนของโคห์น-ชาม V_{eff} คือ ศักย์ยังผล และ φ_i คือ ฟังก์ชันคลื่นของอนุภาคเดี่ยว (Single-particle wavefunction) สิ่งที่แตกต่างกันคือ φ_i เป็นผลเฉลยของไอเกนฟังก์ชันที่ไม่ใช่ฟังก์ชันคลื่นแบบสมการคลื่นของชโรดิงเจอร์ แต่เรียกว่า โคห์น-ชามออร์บิทัล (Kohn-Sham orbital) อย่างไรก็ตามจะมีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง \vec{r} ดังสมการต่อไปนี้ (2)

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

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษานั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โดย i คือดัชนีระบุสถานะ และ N ระบุถึงสถานะที่มีการครอบครอง โคน์-ซามอร์บิทัลกระจายในชุดเซต (Basis set) ของฟังก์ชันที่เหมาะสมกับระบบ โดยกระบวนการในการหาคำตอบของสมการโคน์-ซาม ทำได้โดยวิธีการทำซ้ำจนกระทั่งได้ค่าพลังงานที่คงที่ ซึ่งเรียกว่า การวนวงจร (Self-consistent) เริ่มจากสุ่มโคน์-ซามอร์บิทัลขึ้นมา 1 ชุดภายใต้ชุดเซตฟังก์ชันที่เลือก จากสมการ (2) จะได้ค่าความหนาแน่นเริ่มต้น หลังจากได้ค่าความหนาแน่นของอิเล็กตรอนและค่าความต่างศักย์จะถูกสร้างขึ้น เพราะความต่างศักย์เป็นฟังก์ชันนอลของความหนาแน่นอิเล็กตรอน หลังจากนั้นสมการโคน์-ซามจะถูกแก้เพื่อหาผลเฉลยออกมา จากผลเฉลยนี้ทำให้ได้รับค่าไอเกนพลังงานและโคน์-ซามอร์บิทัลใหม่ออกมา หลังจากนั้นนำคำตอบชุดใหม่มาคำนวณหาค่าพลังงาน และเปรียบเทียบกับข้อมูลรอบก่อนหน้า หากชุดคำตอบดังกล่าวไม่ถูกต้องจะทำการนำค่าโคน์-ซามอร์บิทัลชุดใหม่ไปคำนวณหาค่าความหนาแน่นใหม่อีกครั้ง จนกว่าจะได้ค่าที่ให้พลังงานของระบบต่ำที่สุด

2.4 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.4.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการเกิดปฏิกิริยา

Ian H. Gilbert. 2019 [1] ศึกษาการออกแบบยาโควาเลนต์ที่ยับยั้งเอนไซม์ที่ไม่สามารถผันกลับได้ผ่านการสร้างพันธะโควาเลนต์และศึกษาการเลือก covalent warheads ที่เหมาะสมและ warheads ควรมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาเพียงพอเพื่อสร้างพันธะโควาเลนต์กับสารคงเหลือใน site active เมื่อวางในทิศทางที่ถูกต้องกับสารเป้าหมาย 16 ชนิด แต่ปฏิกิริยาต้องไม่ว่องไวต่อสารตกค้างในโปรตีนอื่นๆ โดย ความไวต่อปฏิกิริยาของ covalent warheads ทั่วไปที่เลือกสรรถูกวัดเทียบระหว่างซิสเตอีนและซีรีน เนื่องจากเป็นกรดอะมิโนที่กำหนดเป้าหมายมากที่สุด พบว่าความสามารถในการกำหนดเป้าหมายกรดอะมิโนเฉพาะจะขึ้นอยู่กับทั้ง warheads ที่ใช้และสภาพแวดล้อมที่มีสารคงเหลืออยู่ ผลลัพธ์โดยรวมเหล่านี้บ่งชี้ว่ายาที่มี covalent warheads อาจปรับให้เข้ากับโครงการใดโครงการหนึ่งได้อย่างไร หากสารประกอบโควาเลนต์มีปฏิกิริยามากเกินไปและพบว่ามีผลข้างเคียงที่เป็นพิษสามารถเลือกหัวรบที่มีปฏิกิริยา น้อยกว่าได้ ในทางกลับกัน หาก covalent warheads ไม่มีปฏิกิริยาเพียงพอที่จะสร้างพันธะกับเป้าหมาย ก็สามารถเลือก warheads ที่มีปฏิกิริยามากขึ้นได้ นอกจากนี้เรายังได้รับข้อมูลภายใต้ความแตกต่างระหว่างกรดอะมิโนที่ตกค้างต่างกัน การวางแผนสัมพัทธ์ของ warheads กับนิวคลีโอไทด์ในบริเวณที่จับจะเป็นปัจจัยสำคัญในการเข้ากันของยาโควาเลนต์ ข้อดีของวิธีนี้คือง่ายต่อการดำเนินการและบ่งชี้ปฏิกิริยาสัมพัทธ์ของวอร์เฮดที่แตกต่างกันด้วยโซ่ด้านข้างของกรดอะมิโนที่แตกต่างกัน

Chu Wang. 2022 [2] ศึกษาถึงความสำคัญของการเลือกเข้าทำปฏิกิริยาในซิสเตอีนที่เหมาะสมเพื่อคัดกรองโควาเลนต์ลิแกนด์และทำหน้าที่เป็นหนึ่งเป้าหมายที่สะดวกที่สุดเนื่องจากซิสเตอีนมีกลุ่มโซ่ด้านข้างที่มีนิวคลีโอฟิลิกซัลไฟด์ริลสูงซึ่งมีตำแหน่งปฏิกิริยาที่แตกต่างกันในโปรตีน การใช้ประโยชน์จากยาโควาเลนต์หลายชนิดรวมถึงยาปฏิชีวนะ β -lactam, แอสไพริน, โคลพิโดเกรล, โอซิเมอร์ทีนิบ และโอเมพราโซลได้มีการพัฒนาสำหรับรักษาโรคมะเร็ง เมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ใช้

โควาลেন্ট ยาที่มีพันธะโควาลেন্টสามารถแสดงคุณสมบัติเฉพาะ เช่น ความแรงที่สูงขึ้นหรือระยะเวลาที่นานขึ้นของการยับยั้งเป้าหมายด้วยปริมาณยาที่ต่ำกว่า ในการตรวจสอบปฏิกิริยาของโปรตีนของโพรบ ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับซิสเตอีน ผ่านการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และ Michael addition พบว่าการชิงกันของลิแกนด์สามารถแบ่งแยกได้ดีขึ้นโดยใช้โพรบกับกลุ่มปฏิกิริยาที่ตรงกัน การศึกษาเน้นย้ำถึงความสำคัญของการเลือกโพรบที่มีกลุ่มปฏิกิริยาที่เหมาะสมสำหรับการระบุเป้าหมายและการคัดกรองสารยับยั้งโควาลেন্ট ข้อมูลเชิงลึกจะให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์เกี่ยวกับการออกแบบโควาลেন্টวอร์เฮดใหม่และการพัฒนา ยาที่มีฤทธิ์และการคัดเลือกที่ดีขึ้นในอนาคต

Gyorgy Miklos Keseru. 2020 [3] ศึกษาการวิเคราะห์ความว่องไวปฏิกิริยาเปรียบเทียบของสารแทนไทออลโมเลกุลขนาดเล็ก การประเมินความว่องไวต่อปฏิกิริยาจึงเป็นขั้นตอนสำคัญในการค้นหา warhead ที่เป็นไปได้โดยการทดสอบจนผลศาสตร์โดยใช้ HPLC และ NMR โดยใช้กลุ่มซิสเตอีนโดยแทนซิสเตอีนหรืออะซิติล-ซิสเตอีน และ กลูตาไธโอน (GSH) ที่มีหมู่ thiol มักจะทำให้ผลลัพธ์ที่ตี ในการประเมินการวัดจนผลศาสตร์จากแหล่งต่างๆ จะวิเคราะห์เปรียบเทียบของ thiol surro gate ส่วนอิเล็กทรอนิกส์ที่ออกแบบพร้อมกับwarheadsที่หลากหลาย การศึกษาโมเดลไทออลที่แตกต่างกันส่งผลให้ได้รับการวิเคราะห์อย่างละเอียด พบว่ากลไกปฏิกิริยาอาจแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญสำหรับแบบจำลองไทออลต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบwarheadsที่แตกต่างกันสรุปได้ว่า นอกจากนี้ กลูตาไธโอน (GSH) ยังให้การประมาณปฏิกิริยาที่ดีที่สุดโดยระบุจำนวนบวกที่แท้จริงได้สูงสุด การใช้การทดสอบจนผลศาสตร์ด้วย HPLC รวมถึงปฏิกิริยาของการตรวจสอบวอร์เฮดและแบบจำลองโมเลกุล จากผลการทดลองทางจนผลศาสตร์เพื่อเปรียบเทียบตัวแทนของไทออล เพื่อแสดงขอบเขตและข้อจำกัดของกลุ่ม thiol ในการดำเนินไปของปฏิกิริยาของซิสเตอีน จะได้ข้อสรุปที่สำคัญสองประการ คือ ตัวของ thiol ที่แตกต่างกันส่งผลให้เกิดโปรไฟล์การเกิดปฏิกิริยาที่แตกต่างกัน และการทดสอบกลูตาไธโอนให้ความไวและความครอบคลุมปฏิกิริยาที่ดีที่สุดสำหรับหัววอร์เฮดอิเล็กทรอนิกส์ในกลไกปฏิกิริยา แสดงให้เห็นว่าประเภทของแบบจำลอง thiol มีผลกระทบสูงต่อการคัดกรองอิเล็กทรอนิกส์ สรุปได้ว่าการทดสอบ GSH ได้รับการแนะนำเพื่อสร้างชุดข้อมูลปฏิกิริยาที่เปรียบเทียบและมีคุณภาพสูงสำหรับสารประกอบโควาลেন্ট

John M. Strelow. 2017 [4] ศึกษามุมมองเกี่ยวกับจนผลศาสตร์ของการยับยั้งโควาลেন্টและผันกลับไม่ได้โดยความสัมพันธ์ของโควาลেন্টจนผลศาสตร์และเถ้าจนผลศาสตร์ (CK/PK) สำหรับสารยับยั้งที่ผันกลับได้อย่างรวดเร็ว ผลของเถ้าจนผลศาสตร์ (PD) ควรตรงกับกลไกเถ้าจนผลศาสตร์ (PK) ผลที่ได้คือเป้าหมายจะถูกยับยั้งก็ต่อเมื่อการได้รับสารยับยั้งทอร์ไปยังโปรตีนเป้าหมายในร่างกายนสูงกว่าค่าคงที่การจับของมันในการตั้งค่านั้น ซึ่งประเมินโดยการทดสอบโดยอาศัยเซลล์ที่เกี่ยวข้องซึ่งอัตราส่วนนี้จะคาดการณ์ว่าเป้าหมายจะถูกควบคุมด้วยสารยับยั้งหรือไม่ เมื่อยาถูกกำจัดออกจากร่างกายและความเข้มข้นของสารยับยั้งลดลงต่ำกว่าค่าคงที่นั้นการทำงานของเป้าหมายก็จะถูกฟื้นฟู ในทางตรงกันข้ามสารยับยั้งที่ผันกลับไม่ได้ (หรือสารยับยั้งที่ช้ามาก off-rate) มีการตอบสนองทางเถ้าจนผลศาสตร์ที่เกินกว่าเถ้าจนผลศาสตร์จะคาดการณ์ได้ เมื่อโปรตีนเป้าหมายได้รับการตัดแปลงโควาลेंटภายในร่างกาย สารยับยั้งอาจถูกกำจัดออกจากร่างกายและการทำงานของมันไม่อาจเกิดขึ้นได้ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โปรตีนเป้าหมายจะกลับมาที่ต่อเมื่อโปรตีนใหม่ถูกสังเคราะห์ จัดเป็น“เป้าหมายสูงสุดทางสรีรวิทยา”ของสารยับยั้ง

2.4.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องในการคำนวณโดยใช้ DFT

Dimitrios A. Pantazis. 2009 [5] ศึกษาเกี่ยวกับทฤษฎีการทำงานของความหนาแน่น (DFT) ที่ได้รับการจัดตั้งขึ้นแล้วในฐานะเครื่องมือวิจัยที่มีค่าทั้งในการใช้งานอิสระและเป็นส่วนเสริมของการวิจัยเชิงทดลอง ในกรณีที่น่าพอใจ คุณสมบัติที่คำนวณได้มีความแม่นยำเพียงพอที่จะแยกแยะระหว่างทางเลือกเชิงโครงสร้างสำหรับตัวกลางปฏิกิริยาหรือสปีชีส์อื่นๆ ที่ไม่คล้อยตามการอธิบายโครงสร้างการทดลอง โดยทั่วไปแล้ว DFT จะดูน่าเชื่อถือสำหรับรูปทรงเรขาคณิตความถี่การสั่น และพลังงานทั้งหมด โดยใช้วิธีที่อิงฟังก์ชันคลื่นมากกว่าจะได้เปรียบจากการบรรจบกันอย่างรวดเร็วกับขีดจำกัดที่ตั้งไว้พื้นฐาน DFT ดูเหมือนจะประสบความสำเร็จมากสำหรับการทำนายคุณสมบัติของโมเลกุลเช่นกัน เนื่องจากตัวเลขสามารถทำนาย คุณสมบัติทางสเปกโทรสโกปีที่น่าสนใจของชุมชนชีวอินทรีย์ได้อย่างแม่นยำ ในกรณีส่วนใหญ่ ฟังก์ชัน แบบไฮบริดมีประสิทธิภาพดีกว่า โดยฟังก์ชัน TPSh จะกลายเป็นมาตรฐานใหม่ที่มีศักยภาพ อย่างไรก็ตาม ยังมีบางกรณีที่ความแม่นยำเชิงปริมาณอาจทำได้ยาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับการทำนายพารามิเตอร์ EPR หรือสเปกตรัมออปติคัล การศึกษา DFT ของระบบ bioinorganic มักจะใช้แบบจำลองอย่างง่ายในสุญญากาศ ดังนั้น ประเด็นของการสร้างแบบจำลองปฏิสัมพันธ์ของแอคทีฟไซต์กับสภาพแวดล้อมของโปรตีนและตัวทำละลายจึงเข้ามามีบทบาท การสร้างแบบจำลอง ที่สมจริงและเป็นไปได้ทางการคำนวณของเอฟเฟกต์เหล่านี้สามารถทำได้ในปัจจุบันโดยการรวมการรักษา DFT ของไซต์ที่ใช้งานเข้ากับคำอธิบายสนามพลังแบบคลาสสิกของโปรตีนโดยรอบ นี่คือนิวเคลียสเบื้องหลังแนวทางกลศาสตร์ควอนตัม/กลศาสตร์โมเลกุล (QM/MM)

Michael Bühl. 2008 [6] ศึกษารูปทรงเรขาคณิตของสารเชิงซ้อนโลหะทรานซิชันโดยใช้ทฤษฎีความหนาแน่นพบว่าการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องแบบขยายสำหรับวิธี DFT สำหรับการทำนายรูปทรง เรขาคณิตเชิงซ้อนของโลหะทรานซิชัน เมื่อรวมกับข้อมูลที่รับสำหรับสปีชีส์โลหะทรานซิชัน 3 มิติและ 4 มิติ 7,8 ชุดข้อมูลที่ค่อนข้างครอบคลุมได้รวบรวมไว้ซึ่งจัดทำเอกสารจุดแข็งและจุดอ่อนของวิธี DFT สมัยใหม่สำหรับการทำนายรูปทรงเรขาคณิตของโลหะทรานซิชัน ปรากฏว่าไม่มีฟังก์ชันใดที่โดดเด่นกว่าฟังก์ชันอื่น ๆ ทั้งหมดอย่างชัดเจน และด้วยเหตุนี้จึงยังคงมีตัวเลือกที่หลากหลาย โดยรวมแล้ว มีข้อได้เปรียบเล็กน้อยของการทำงานแบบไฮบริด จากการคำนวณ DFT แบบไฮบริดบนสปีชีส์ 5d โดยที่ f-primitives จำนวนมากที่จำเป็นในการอธิบาย 4f-shell อย่างถูกต้อง จะเพิ่มความพยายาม ในการคำนวณอย่างเห็นได้ชัด ไม่เกิดปัญหาข้อขัดแย้งกล่าวในการคำนวณที่ไม่ใช่แบบไฮบริดภายในการประมาณค่าความหนาแน่นที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากใช้ตัวแปร Split-RJ ที่มีประสิทธิภาพซึ่งทำงานได้ดีโดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนที่เกี่ยวข้องกับฟังก์ชันพื้นฐานของโมเมนตัมเชิงมุมที่สูงขึ้น ข้อดีของการรักษาอิเล็กตรอนทั้งหมดจะกลายเป็นมีนัยสำคัญเมื่อคำนวณคุณสมบัติของโมเลกุล เช่นความหนาแน่นของอิเล็กตรอนทั้งหมด

เอกสารนี้เป็นเอกสารสงวนลิขสิทธิ์สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Frank Neese. 2002 [7] ศึกษาการทำนายการเปลี่ยนแปลงของไอโซเมอร์ (IS) ในสเปกตรัม ^{57}Fe Mössbauer (MB) ความสัมพันธ์ระหว่างทฤษฎีและการทดลองสรุปผลลัพธ์ที่ได้รับสำหรับความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของอิเล็กตรอนตามทฤษฎีกับ IS ที่วัดได้จากการทดลองสำหรับการเลือกสารประกอบที่มีธาตุเหล็ก พบว่าข้อมูลการถดถอยเชิงเส้นมีความสัมพันธ์สามารถใช้ในการทำนาย IS ด้วยความแม่นยำประมาณ 0.1 mm. s⁻¹ หรือดีกว่า สิ่งนี้ให้การสนับสนุนคุณภาพของคำอธิบาย DFT ของโครงสร้างทางอิเล็กทรอนิกส์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับแอนไอออน มีการโต้เถียงกันในงาน Hartree /Fock ในยุคแรก ว่าผลกระทบดังกล่าวมีความสำคัญสำหรับการทำนายความหนาแน่นของอิเล็กตรอนจากการถดถอยเชิงเส้น จะเห็นว่าฟังก์ชันความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่ค่อนข้างต่างกันในนิวเคลียสและยังแตกต่างกันอย่างมากในความชันของเส้นความชันเหล่านี้จะต่างกันประมาณ 25% จากค่า Hartree /Fock ที่ประมาณ 0.30 mm s⁻¹ การค้นพบนี้แสดงให้เห็นถึงทฤษฎีสถานะของการคำนวณปัจจุบัน ตัวเลขสัมบูรณ์สำหรับความหนาแน่นของอิเล็กตรอนที่คำนวณได้ แต่การแปรผันเป็นไปตามแนวโน้มทางเคมีอย่างใกล้ชิด ดังนั้นจึงมีความหมายทางเคมีและทางร่างกาย สำหรับความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสัมบูรณ์ที่นิวเคลียสของเหล็กจะแตกต่างกันโดย 10 au³ ซึ่งมากกว่าช่วงที่ครอบคลุมโดยการเปลี่ยนแปลงตามชุดของเหล็กที่มีสารประกอบ

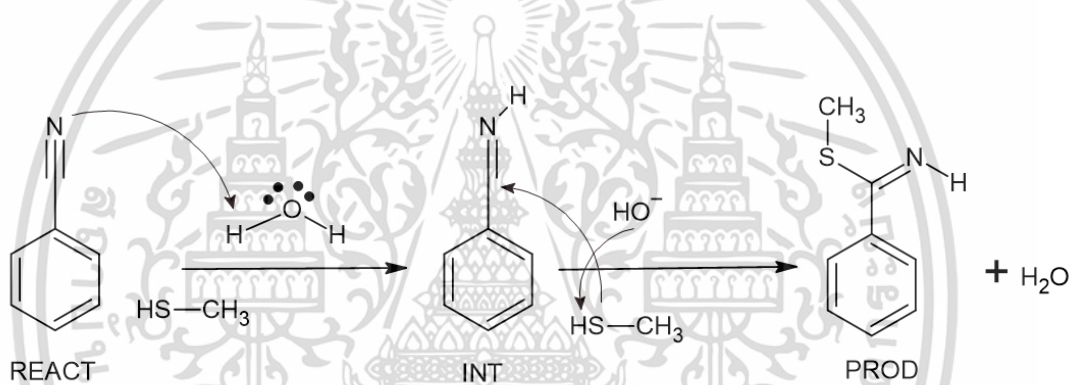
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 การคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยา

การคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยาระหว่างซิสเตอีนกับหมู่ฟังก์ชัน ที่เป็นไปได้ 2 มิติจากโปรแกรม Advance Chemistry Development (ACD/Chemsketch) ดังแสดงในรูปที่ 3.1 เป็นการออกแบบกลไกของปฏิกิริยาต่างๆตั้งแต่การออกแบบสารตั้งต้น (Reactant : REACT) สารมัธยันตร์ (Intermediate : INT) และสารผลิตภัณฑ์ (Product : PROD) ซึ่งเป็นการคาดการณ์การเกิดปฏิกิริยาในเบื้องต้น โดยอาศัยความรู้ทางด้านเคมีอินทรีย์เกี่ยวกับตำแหน่งที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา โครงสร้างของอะตอม มุมพันธะระหว่างอะตอมรวมถึงผลของความเกะกะ (Steric effect) เพื่อให้การคาดการณ์กลไกการเกิดปฏิกิริยาได้อย่างถูกต้องมากที่สุด



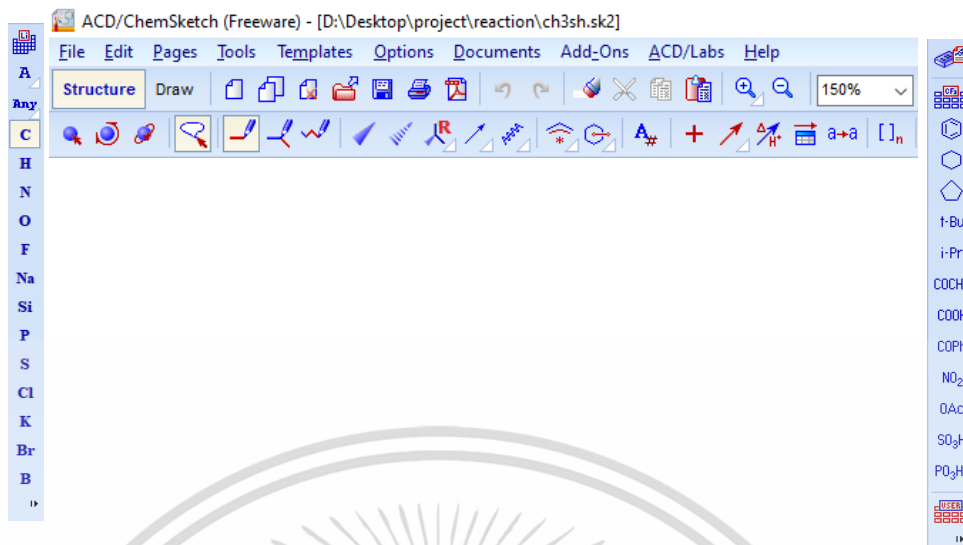
รูปที่ 3.1 การคาดการณ์กลไกของปฏิกิริยาจากโปรแกรม ACD/ChemSkech

3.2 การจำลองแบบ 3 มิติ

การสร้างแบบจำลอง 3 มิติ โดยใช้โปรแกรม Discovery Studio 4.1 Client หรือ DSV เป็นการสร้างโครงสร้างทางเคมีจากการคาดการณ์ที่แสดง เพื่อนำไปใช้ในการคำนวณ DFT โครงสร้างทางเคมี 3 มิติ ทั้งหมด 48 โครงสร้างของสารตั้งต้น สารมัธยันตร์ และสารผลิตภัณฑ์ โดยมีวิธีการสร้างโครงสร้าง 3 มิติดังนี้

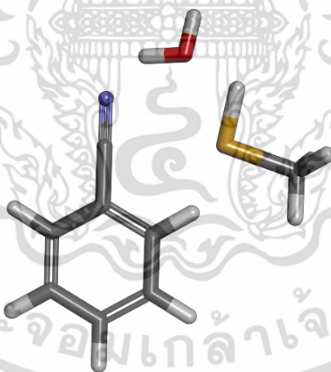
- 1) วาดรูปการคาดการณ์ตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีนและหมู่ ว่องไวของสารยับยั้งควาเลนต์ทั้ง 16 ชนิด ใน ChemSkech โดยใช้เครื่องมือดังรูปที่ 3.2

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.2 เครื่องมือที่ใช้สร้างโครงสร้างจากโปรแกรม ACD/ChemSketch

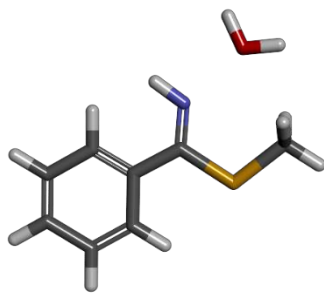
2) สร้างสารตั้งต้นโดยนำโครงสร้างที่วาดจาก ChemSketch มาวางลงใน DSV โดยจะประกอบไปด้วยหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีน สารยับยั้งควาเลนต์ และโมเลกุลน้ำหรือไฮโดรเนียมไอออนดังรูปที่ 3.3 มาจัดวางในตำแหน่งที่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยาได้ดีที่สุด จากนั้นบันทึกไฟล์เป็นนามสกุล .xyz และนำไปใส่ในไฟล์คำสั่งที่โปรแกรม gVim บันทึกนามสกุลไฟล์ .gjf เพื่อใช้งานในโปรแกรมถัดไป



รูปที่ 3.3 โมเลกุลหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีน สารยับยั้งควาเลนต์ และโมเลกุลน้ำ จากโปรแกรม DSV

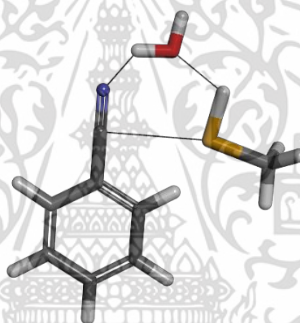
3) สร้างผลิตภัณฑ์โดยนำต้นแบบจากสารตั้งต้นมาเชื่อมต่อหรือตัดพันธะตามโครงสร้างที่คาดการณ์ไว้ ดังรูปที่ 3.4 จากนั้นบันทึกไฟล์เป็นนามสกุล .xyz และนำไปใส่ในไฟล์คำสั่งที่โปรแกรม gVim บันทึกนามสกุลไฟล์ .gjf เพื่อใช้งานในโปรแกรมถัดไป

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.4 โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่คาดการณ์ไว้จากโปรแกรม DSV

4) สร้างโครงสร้างที่บอกสถานการณ์เปลี่ยนแปลงของหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีนและสารยับยั้งควาเลนต์โดยอ้างอิงจากค่าพลังงานที่มากที่สุดของสารตั้งต้นหรือผลิตภัณฑ์ที่คาดว่าเสถียรแล้วมาดัดแปลง ยืด เชื่อมต่อ หรือตัดพันธะให้มีลักษณะคล้ายกับสารตั้งต้นดังรูปที่ 3.5 จากนั้นบันทึกไฟล์เป็นนามสกุล .xyz และนำไปใส่ในไฟล์คำสั่งที่โปรแกรม gVim บันทึกนามสกุลไฟล์ .gif เพื่อใช้งานในโปรแกรมถัดไป



รูปที่ 3.5 โครงสร้าง โมเลกุลหมู่ฟังก์ชันของซิสเตอีน สารยับยั้งควาเลนต์ และโมเลกุลน้ำ ที่ถูกดัดแปลง ยืด เชื่อมต่อ หรือตัดพันธะ จากโปรแกรม DSV

3.3 การคำนวณโดยวิธีการ DFT

คำนวณโดยวิธีการ DFT ใช้คำสั่ง MO6-2X ที่มีเบสเสตเป็น 6-311+G**

3.3.1 การหาโครงสร้างสารตั้งต้นและสารผลิตภัณฑ์ที่เสถียร

เมื่อได้ไฟล์โครงสร้าง 3 มิติ สารตั้งต้น และสารผลิตภัณฑ์ที่บันทึกเป็นนามสกุล .xyz เรียบร้อยแล้ว ทำการเปิดโปรแกรม gVimPortable (gVim) เพื่อบันทึกเป็นนามสกุล .gif โดยใช้หัวไฟล์ที่มีคำสั่งดังรูปที่ 3.6 แล้วทำการอัปโหลดไฟล์ .gif เข้าสู่โปรแกรม MobaXterm โดยเข้าโพลเดอร์ที่จัดเตรียมไว้ เพื่อนำไปสู่การคำนวณทางคณิตศาสตร์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk

%mem=6GB

%nproc=4

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

opt=(maxstep=3,maxcyc=150)

freq int=ultrafinegrid nosymm
```

รูปที่ 3.6 คำสั่งสำหรับไฟล์.gjf ที่ใช้ในการคำนวณ

จากนั้นทำการคำนวณผ่าน Gaussian16 โดยใช้คำสั่ง nohup g16<ชื่อไฟล์.gjf> ชื่อไฟล์.log & เพื่อใช้ในการคำนวณหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุด เสถียร และเหมาะสมที่สุด (Optimized structure) เมื่อโปรแกรมคำนวณโครงสร้างเสร็จสมบูรณ์ ทำการตรวจสอบไฟล์ .log พิมพ์คำสั่ง tail -f ชื่อไฟล์.log เลื่อนไปท้ายสุดของไฟล์หากปรากฏคำว่า Error termination ดังรูปที่ 3.7 แสดงว่าการคำนวณไม่สมบูรณ์อาจเนื่องมาจากคำสั่งในการคำนวณไม่ถูกต้อง ประจุของโครงสร้างที่ใช้ไม่ถูกต้อง รวมถึงมุมพันธะเป็น 180 องศา ต้องแก้ไขและส่งคำนวณต่อไปอีกครั้งหนึ่ง แต่ตรวจสอบไฟล์ .log ปรากฏขึ้นคำว่า Normal termination ดังรูปที่ 3.8 แสดงถึงการคำนวณเสร็จสมบูรณ์ จากนั้นทำการตรวจสอบโดยใช้โปรแกรม GaussView (Gview) เพื่อตรวจสอบโครงสร้างในรอบสุดท้ายที่มีพลังงานต่ำที่สุด ว่าเป็นโครงสร้างที่ถูกต้องหรือไม่ถูกต้อง โดยสามารถตรวจสอบได้จากความยาวพันธะ และตำแหน่งการเกิดปฏิกิริยา หากโครงสร้างถูกต้องให้เก็บข้อมูล และรวบรวมข้อมูลเก็บไว้เพื่อทำการวิเคราะห์ผลต่อไป

```
Error termination via Lnk1e in /usr/local/g16-C01/l9999.exe at Thu Feb 23 19:55:52 2023.
Job cpu time:      3 days 12 hours  1 minutes  2.1 seconds.
Elapsed time:      1 days  3 hours 10 minutes 25.9 seconds.
File lengths (MBytes):  RWF=   307 Int=    0 D2E=    0 Chk=   28 Scr=    1
```

รูปที่ 3.7 ไฟล์ output ปรากฏคำว่า Error termination

```
Job cpu time:      0 days  5 hours 21 minutes 13.1 seconds.
Elapsed time:      0 days  1 hour 20 minutes 24.4 seconds.
File lengths (MBytes):  RWF=   556 Int=    0 D2E=    0 Chk=   24 Scr=    1
Normal termination of Gaussian 16 at Sun Feb 26 17:08:38 2023.
```

รูปที่ 3.8 ไฟล์ output ปรากฏคำว่า Normal termination

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3.2 การหาโครงสร้างสถานะทรานซิชัน (Transition state structure : TS)

ในการหาโครงสร้างสถานะทรานซิชันเป็นการหาโครงสร้างที่มีพลังงานสูง เช่น TS1 หมายถึง โครงสร้างที่ไม่ใช่โครงสร้าง REACT และไม่ใช่โครงสร้าง INT1 ซึ่งเป็นสถานะที่มีพลังงานสูง ดังนั้นการหา TS1 ต้องได้โครงสร้างที่คำนวณเสร็จสมบูรณ์แล้วของ REACT หรือ INT1 แล้วทำการปรับแต่งโครงสร้างให้กลายเป็นโครงสร้างของสถานะทรานซิชัน โดยอาศัยความรู้เรื่องมุมพันธะเมื่อเกิดการสร้างพันธะ หรือสลายพันธะ ความสามารถในการดึงดูดอิเล็กตรอน (Electronegativity) ของธาตุแต่ละอะตอม เพื่อใช้ในการเลือกเข้าทำปฏิกิริยา (Selectivity) กับโครงสร้างในแต่ละขั้นของสถานะทรานซิชัน โดยใช้โปรแกรม DSV ในการเปลี่ยนโครงสร้างให้เป็นสถานะทรานซิชัน เมื่อได้โครงสร้างที่สมบูรณ์แล้วจัดเก็บเป็นไฟล์ .xyz แล้วทำการเปิดโปรแกรม gVim เพื่อบันทึกเป็นนามสกุล .gif โดยหัวไฟล์มีคำสั่งดังรูปที่ 3.9 และ 3.10 ทำการสร้างไฟล์ input เพื่อใช้ในการคำนวณทรานซิชัน ต้องมี 2 ไฟล์ ดังนี้

ไฟล์ที่ 1 ไฟล์ความถี่ (Frequency : Freq) โดยใช้หัวไฟล์ที่มีคำสั่งดังรูป 3.9 ตั้งชื่อไฟล์โดยใช้ชื่อ (ชื่อไฟล์)_freq.gif

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

รูปที่ 3.9 ไฟล์คำสั่ง Frequency

ไฟล์ที่ 2 ไฟล์ของค่าที่เหมาะสม (Optimization : Opt) โดยใช้หัวไฟล์ที่มีคำสั่งดังรูป 3.10 ตั้งชื่อไฟล์โดยใช้ชื่อ (ชื่อไฟล์)_opt.gif

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

```
%chk=(ชื่อไฟล์).chk

%mem=6GB

%nproc=4

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

opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=3,maxcyc=50)

freq int=ultrafinegrid nosymm
```

รูปที่ 3.10 ไฟล์คำสั่ง Optimization

ชื่อไฟล์นามสกุล .chk ของทั้ง 2 ไฟล์ต้องเป็นชื่อเดียวกัน เมื่อได้ไฟล์ freq.gjf และ opt.gjf แล้วทำการอัปโหลดไฟล์เข้า MobaXterm และทำการสร้างไฟล์โดยประกอบคำสั่งดังรูปที่ 3.11 โดยพิมพ์ vi (ชื่อ) และพิมพ์คำว่า :wq เพื่อทำการบันทึกคำสั่ง หลังจากนั้นใช้คำสั่งดังรูป 3.12 เพื่อใช้ในการคำนวณหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุด เสถียร และเหมาะสมที่สุด (Optimized structure)

```
g16<ชื่อไฟล์_freq.gjf> ชื่อไฟล์_freq.log
g16<ชื่อไฟล์_opt.gjf> ชื่อไฟล์_opt.log
```

รูปที่ 3.11 คำสั่งสำหรับส่งคำนวณหาโครงสร้างสถานะทรานซิชั่น

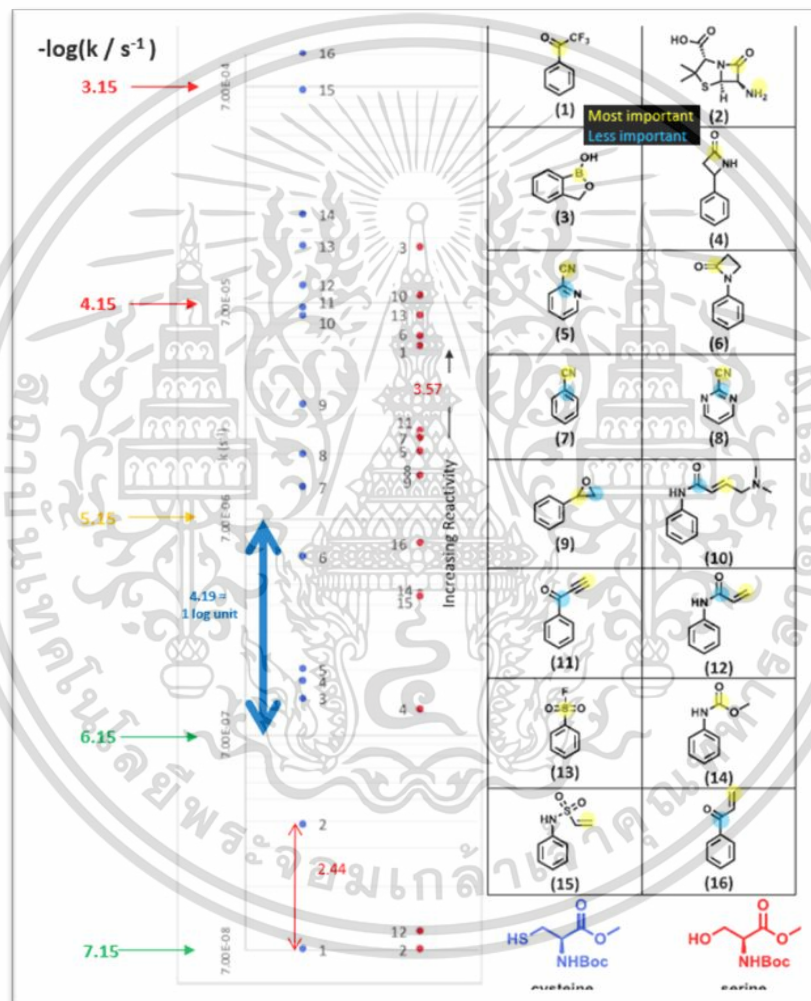
```
chmod a+x (ชื่อ)
nohup ./(ชื่อ) &
```

รูปที่ 3.12 คำสั่งเพื่อส่งคำนวณ

เมื่อโปรแกรมคำนวณโครงสร้างเสร็จสมบูรณ์แล้ว จากนั้นทำการตรวจสอบโดยใช้โปรแกรม GaussView โดยตรวจสอบไฟล์ freq.log เลือกคำสั่ง Result > Vibrations เพื่อดูการสั่น และการเคลื่อนที่ของอะตอมถูกต้องหรือไม่ สามารถเป็นสถานะทรานซิชั่นได้หรือไม่หากพบว่าไฟล์ freq.log นั้นมีการสั่น หรือการเคลื่อนที่ไปในทิศทางไม่ถูกต้อง ต้องทำการการปรับโครงสร้างแล้วส่งคำนวณอีกครั้ง นอกจากนี้โครงสร้างสถานะทรานซิชั่นจากไฟล์ output ค่าความถี่ของการสั่นต้องมีค่าติดลบเพียงหนึ่งค่าเท่านั้น หากตรวจสอบไฟล์ freq.log นั้นถูกต้อง ทำการเก็บข้อมูลทั้งไฟล์ freq.log และเอกสารนี้ opt.log เพื่อทำการวิเคราะห์ผลคำนวณต่อไป ศึกษาเท่านั้น ไม่นอนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3 การวัดค่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาของโควาเลนต์วอร์เฮดกับซิสเตอีน

ในการวัดค่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาของโควาเลนต์วอร์เฮดกับซิสเตอีน อ้างอิงจากรูปที่ 4.12 ของผลการวิจัยค่าคงที่อัตราของ Ian H. Gilbert ยกตัวอย่างการวัดค่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาโครงสร้างที่ 2 ดังรูปที่ 3.13 ทำการวัดได้โดยการสร้างลูกศรโดยฐานของลูกศรอยู่ตรงเส้นล่างของ unit ที่จุดกำหนดค่าของโครงสร้างที่ 2 หัวลูกศรอยู่ตรงกลางจุด แล้วทำการวัดระยะจากฐานจนถึงหัวลูกศรแล้วทำการคำนวณได้ $7.15 - (2.44/4.18)$ ได้ค่า Cysteine $-\log(k/s^{-1})$ เท่ากับ 6.6 และคำนวณค่า k ได้เท่ากับ 2.71×10^{-7}



รูปที่ 3.13 การวัดระยะค่าคงที่อัตราที่ได้จากการวิจัยของ Ian H. Gilbert

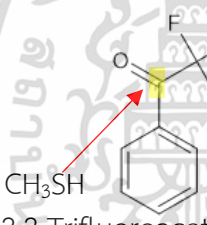
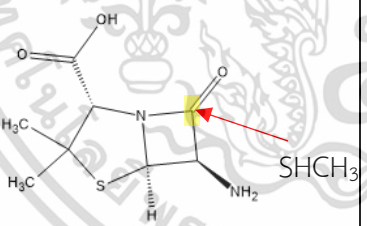
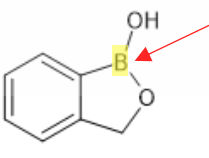
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

4.1 ตำแหน่งที่สำคัญในการเกิดปฏิกิริยา

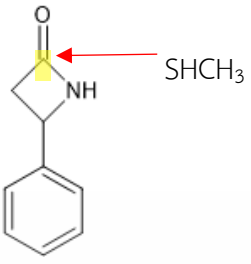
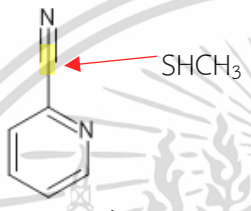
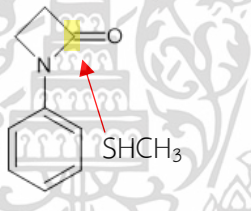
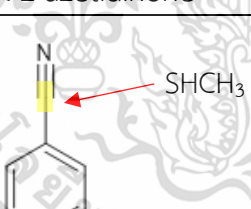
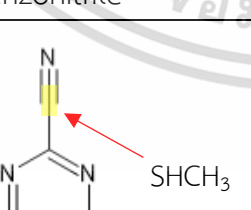
หมู่มีเทนไทออลของซิสเตอีน และ โมเลกุลน้ำ จะเข้าทำปฏิกิริยาการเติม ปฏิกิริยาการแทนที่ และปฏิกิริยาการเปิดวงในโครงสร้างของตัวยับยั้งโควาเลนต์ที่ตำแหน่งคาร์บอนหรือซัลเฟอร์ที่เหมาะสม โดยหมู่ซัลเฟอร์ของหมู่มีเทนไทออลจะเกิดปฏิกิริยากับหมู่วงไวของตัวยับยั้ง และไฮโดรเจนที่ต่อกับซัลเฟอร์จะถูกทรานส์เฟอร์ให้โมเลกุลน้ำ จากนั้น ไฮโดรเจนจากน้ำจะเกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวยับยั้งโควาเลนต์ แสดงดังตารางที่ 4.1 และ ตาราง 4.2

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา

สารประกอบ	ตำแหน่งที่ของปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
<p>1</p>  <p>CH₃SH 2,2,2-Trifluoroacetophenone</p>	Carbonyl Carbon	Addition
<p>2</p>  <p>SHCH₃</p> <p>6-Aminopenicillanic acid(6-APA)</p>	Carboxyl Carbon	Addition
<p>3</p>  <p>SHCH₃</p> <p>2,1-Benzoxaborol-1(3H)-ol</p>	Boron Atom	Ring Opening

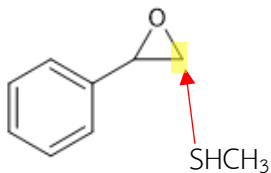
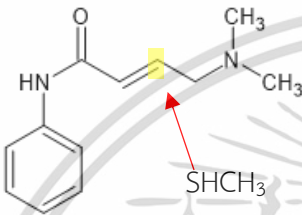
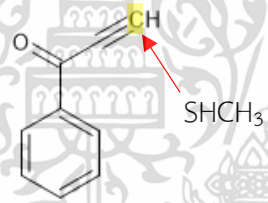
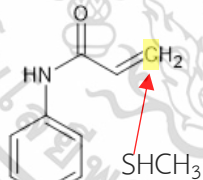
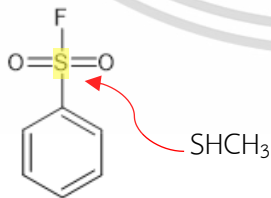
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา

สารประกอบ	ชนิดของตำแหน่งของปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
<p>4</p>  <p>4-Phenyl-2-azetidinone</p>	Carboxyl Carbon	Addition
<p>5</p>  <p>2-cyanopyridine</p>	Cyanide Carbon	Addition
<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

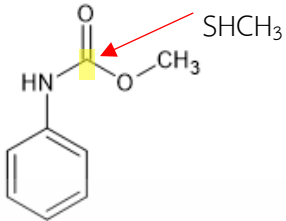
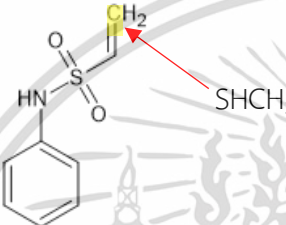
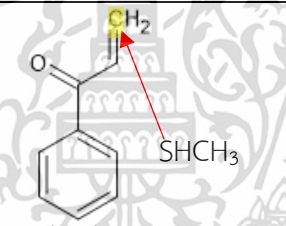
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา

สารประกอบ	ชนิดของตำแหน่งของปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
<p>9</p>  <p>Styrene oxide</p>	Carbon Atom	Ring Opening
<p>10</p>  <p>(2E)-4-(Dimethylamino)-N-phenyl-2-butenamide</p>	2° Carbon	Addition
<p>11</p>  <p>1-Phenyl-propinone</p>	2° Carbon	Addition
<p>12</p>  <p>Asylanilide</p>	1° Carbon	Addition
<p>13</p>  <p>Phenyl sulfonyl fluoride</p>	Sulfer Atom	Substitution

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงตำแหน่งสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาและชนิดของการเกิดปฏิกิริยา

สารประกอบ	ชนิดของตำแหน่งของปฏิกิริยา	ชนิดของการเกิดปฏิกิริยา
<p>14</p>  <p>Methyl phenyl carbamate</p>	Carbonyl Carbon	Substitution
<p>15</p>  <p>N-phenylethanesulfonamide</p>	1° Carbon	Addition
<p>16</p>  <p>Acrylophenone</p>	1° Carbon	Addition

ตารางที่ 4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้อง

สารประกอบ	PARAMETERS	REACT	TS	PROD
1	S-C	3.23	2.25	1.86
	O1-H1	3.24	1.24	2.55
	O2-H2	4.83	1.57	0.96
2	S-C	3.51	2.86	1.86
	O1-H1	4.22	0.99	0.97
	O2-H2	1.98	1.03	2.77
3	S-B	3.26	2.09	1.83
	O1-H1	3.31	1.24	0.97
	O2-H2	2.02	1.49	0.98
	O2-B	1.38	1.50	3.14

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับใช้ในงานเพื่อการศึกษานั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ในการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ทำแปลงเนื้อหาและข้อมูลอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีกรณีไปใช้

ตารางที่ 4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้อง (ต่อ)

สารประกอบ	PARAMETERS	REACT	TS	PROD
4	S-C	3.23	2.60	1.84
	O1-H1	4.25	0.99	0.96
	O2-H2	1.95	1.01	0.97
5	S-C	3.53	2.41	1.76
	O1-H1	2.21	1.07	0.98
	N-H2	2.06	1.40	1.02
6	S-C	3.22	2.65	1.84
	O1-H1	4.30	0.99	0.97
	O2-H2	1.92	1.03	0.97
7	S-C	3.57	2.45	1.77
	O1-H1	3.84	1.06	0.96
	N-H2	2.17	1.35	1.02
8	S-C	3.45	2.39	1.77
	O1-H1	2.23	1.06	0.97
	N-H2	3.42	1.41	1.02
9	S-C1	3.46	2.73	1.84
	O1-H1	1.90	1.74	0.97
	O2-H2	1.95	1.03	0.98
	O2-C1	1.43	1.64	2.44
10	S-C1	4.52	1.978	1.83
	O-H1	2.44	1.32	0.96
	C2-H2	3.60	1.79	1.09
11	S-C1	3.81	1.94	1.72
	O-H1	2.10	2.04	0.97
	C2-H2	2.79	1.87	1.08
12	S-C1	3.91	2.21	1.82
	O-H1	2.19	1.13	0.97
	C2-H2	2.60	2.16	1.09
13	S1-S2	4.08	2.45	2.09
	O1-H1	2.17	4.11	0.96
	O2-H1	1.88	1.97	0.97
	F-H2	2.13	2.06	0.96

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับใช้ในการประเมินผลการดำเนินงานเท่านั้น ไม่อนุญาตให้ทำซ้ำโดยไม่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานต้นสังกัด
 ไม่ว่าการใด ๆ หนึ่งขึ้น อยู่กับ ความเห็นของแต่ละหน่วยงานและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับเอกสารทุกฉบับที่ส่งมา

ตารางที่ 4.2 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้อง (ต่อ)

สารประกอบ	PARAMETERS	REACT	TS	PROD
13(ต่อ)	F-S2	1.62	1.68	4.47
14	S-C	3.52	2.40	1.79
	O1-H1	2.43	0.98	0.97
	O2-H2	2,28	1.07	0.96
15	S-C1	3.12	2.30	1.82
	O-H1	1.72	1.06	0.96
	C2-H2	1.78	1.76	1.09
	C1-C2	1.33	1.49	1.51
16	S-C1	5.25	2.05	1.82
	O-H1	2.29	0.98	0.97
	C2-H2	2.51	1.09	1.08
	C1-C2	1.33	1.43	1.52

4.2 โครงสร้างตามกลไกของปฏิกิริยาจากการคำนวณ

การทำนายกลไกปฏิกิริยาในสถานะทรานซิชันจะเปรียบเทียบความยาวพันธะของโครงสร้างระหว่าง REACT และ PROD เพื่อหาโครงสร้างที่มีพลังงานเสถียร และทำการยกตัวอย่างดังต่อไปนี้

4.2.1 ปฏิกิริยาการเติม

การทำนายกลไกปฏิกิริยาที่ถูกต้องโดยยืนยันได้จากการคำนวณด้วยวิธี DFT เพื่อหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุดของกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเติม ดังรูปที่ 4.1



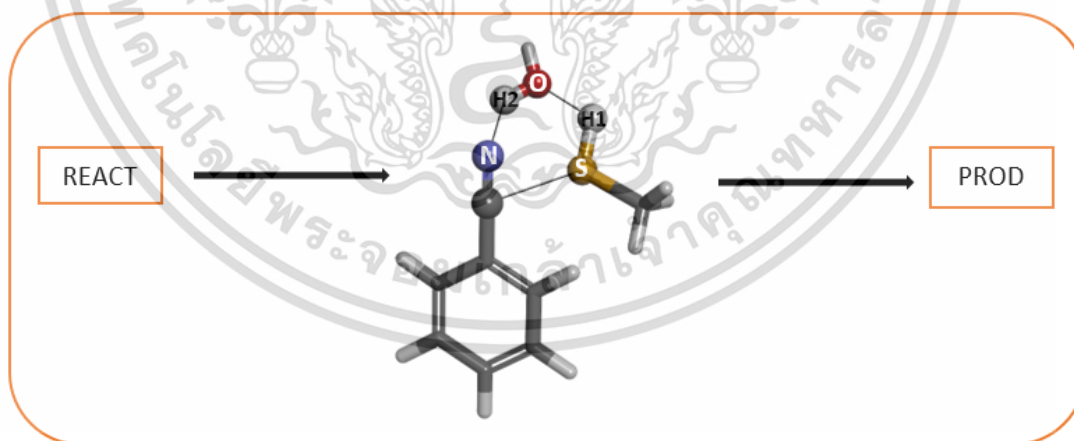
รูปที่ 4.1 โครงสร้างสารตัวตัวของปฏิกิริยา Addition

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.3 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาการเติมของรูปที่ 4.1 (Å)

PARAMETERS	STRUCTURES		
	REACT	TS	PRODUCT
S-C	3.66	2.45	1.77
S-H1	1.34	1.87	-
O-H1	3.84	1.06	0.96
O-H2	0.96	1.15	-
N-H2	2.17	1.35	1.02
N-C	1.15	1.18	1.27

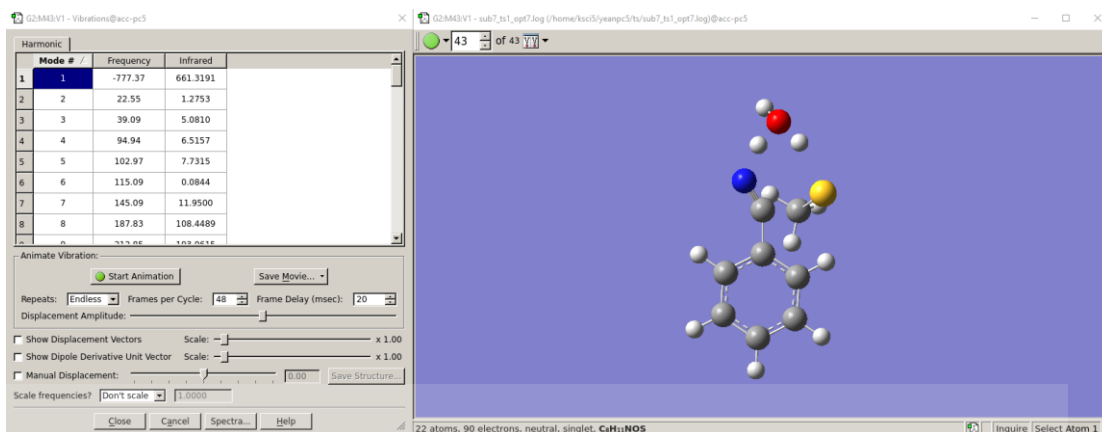
จากรูปที่ 4.1 REACT ประกอบด้วยโมเลกุลของ Benzonitrile(เบนโซไนไทรล์) 1โมเลกุล น้ำ 1โมเลกุล และ มีเทนไทรออล 1โมเลกุล จะเกิดปฏิกิริยาผ่าน TS และจะได้เป็น PROD ในโครงสร้าง REACT พันธะระหว่างซัลเฟอร์กับไฮโดรเจนของมีเทนไทรออล ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ขั้นตอนแรก จะเกิดโปรโตเนชันกับน้ำ ซัลเฟอร์เข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอะตอมคาร์บอนของเบนโซไนไทรล์ บริเวณพันธะสามจะแตกออกมาจับกับโปรตอนของน้ำ ทำให้พันธะระหว่างอะตอมคาร์บอน และ อะตอมไนโตรเจน พบว่าความยาวพันธะระหว่างอะตอมเท่ากับ 1.18 Å ในโครงสร้าง TS อะตอมที่ แตกจากไฮโดรเจนที่แตกออกจากน้ำจะถูกสร้างพันธะกับไนโตรเจนพบว่ามีค่าความยาวพันธะระหว่าง อะตอม เท่ากับ 1.35 Å และซัลเฟอร์จะเข้าสร้างพันธะกับอะตอมคาร์บอน พบว่ามีความยาวพันธะ ระหว่างอะตอมเท่ากับ 2.45 Å



รูปที่ 4.2 โครงสร้างสถานะทรานซิชัน 7 (TS7)

ในการเกิดปฏิกิริยาจาก REACT เป็น PROD ของสารประกอบตัวที่ 7 ต้องใช้พลังงาน 32.81 kcal/mol เนื่องจากมีการสลายพันธะ สามารถยืนยันว่า TS ที่ได้เป็นสถานะทรานซิชันจริงจากการ ตรวจสอบโดยใช้คำสั่ง Vibration ซึ่งจะมีค่าติดลบ ดังรูป และค่าที่ติดลบนั้นเป็นการเข้าจับพันธะ ระหว่างอะตอมซัลเฟอร์กับอะตอมคาร์บอน

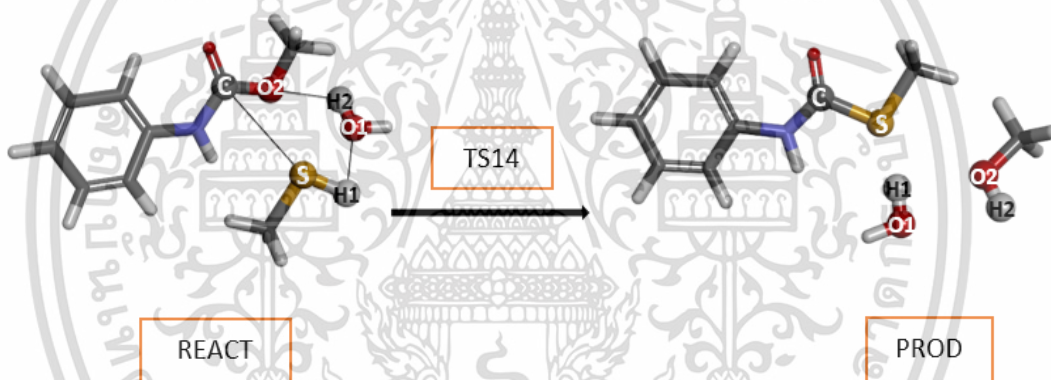
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ไว้สำหรับอาจารย์และบุคลากรที่ศึกษาเท่านั้น ไม่นอนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.3 การตรวจสอบ TS โดยพิจารณาจากค่าความถี่การสั่น

4.2.2 ปฏิริยาการแทนที่

การทำนายกลไกปฏิกิริยาที่ถูกต้องโดยยืนยันได้จากการคำนวณด้วยวิธี DFT เพื่อหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุดของกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ ดังรูปที่ 4.4



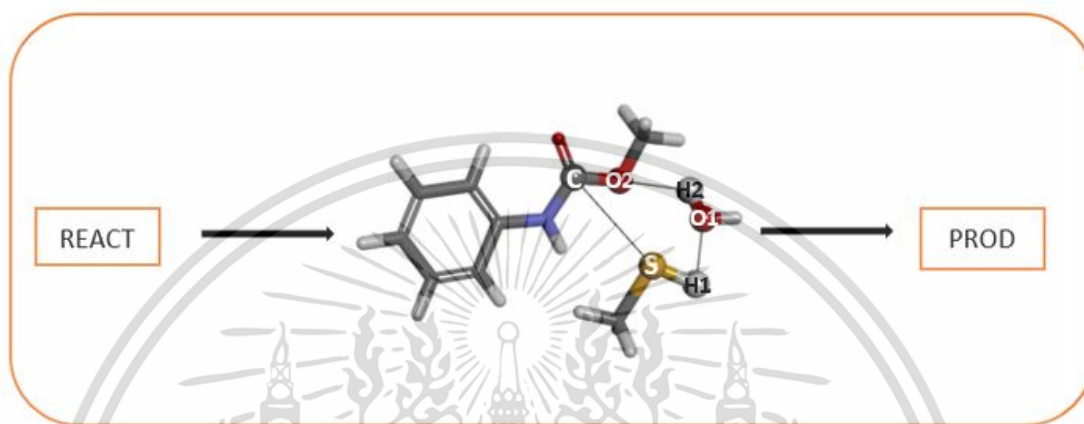
รูปที่ 4.4 โครงสร้างสารตัวตัวของปฏิกิริยา Substitution

ตารางที่ 4.4 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาการแทนที่ของรูปที่ 4.4 (Å)

PARAMETERS	STRUCTURES		
	REACT	TS	PRODUCT
S-C	3.53	2.40	1.80
S-H1	1.34	2.30	-
O1-H1	2.43	0.98	0.97
O1-H2	0.97	1.39	-
O2-H2	2.28	1.07	0.96
O2-C	1.35	1.53	-

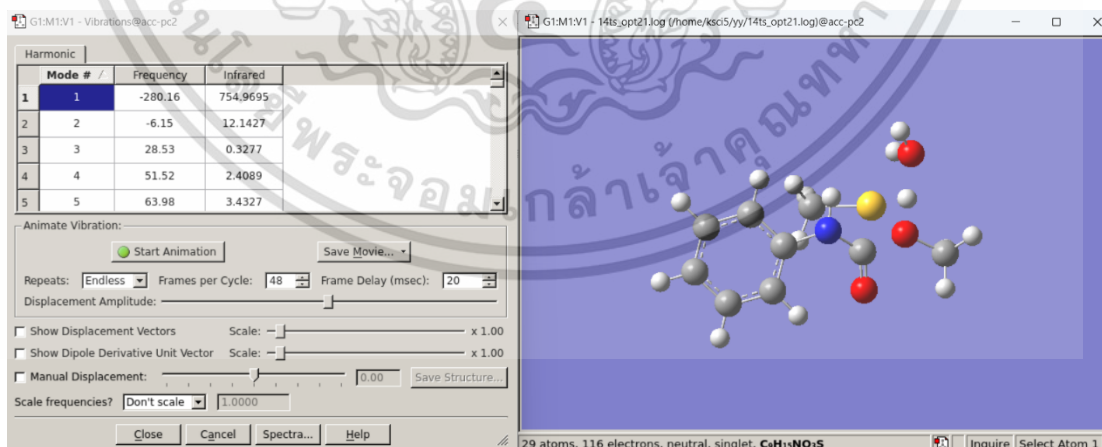
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากรูปที่ 4.5 REACT ประกอบด้วยโมเลกุลของ Methyl phenylcarbamate 1 โมเลกุล น้ำ 1 โมเลกุล และมีเทนไทออล 1 โมเลกุล จะเกิดปฏิกิริยาผ่าน TS จะได้เป็น PROD ในโครงสร้าง REACT พันธะระหว่างซัลเฟอร์กับไฮโดรเจนของมีเทนไทออล เกิดการโปรตอนชนกับน้ำ ทำให้เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรง ซัลเฟอร์จะเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอะตอมคาร์บอนของ C พันธะระหว่าง คาร์บอนกับออกซิเจนแตกออกมาจับกับโปรตอนของน้ำ และซัลเฟอร์ที่สร้างพันธะกับอะตอมคาร์บอนของผลิตภัณฑ์ พบว่ามีความยาวพันธะ 1.80 Å



รูปที่ 4.5 โครงสร้างสถานะทรานซิชัน 14 (TS14)

ในการเกิดปฏิกิริยาจาก REACT เป็น PROD ของสารประกอบตัวที่ 14 ใช้พลังงาน 45.03 kcal/mol ใช้พลังงานที่สูงเนื่องจากการสลายพันธะ สามารถยืนยันว่า TS ที่ได้เป็นสถานะทรานซิชันจริงจากการตรวจสอบโดยใช้คำสั่ง Vibrations ซึ่งจะมีค่าติดลบดังรูปที่ 4.6 และค่าที่ติดลบนั้นเป็นการเข้าจับพันธะระหว่างอะตอมซัลเฟอร์และอะตอมออกซิเจน

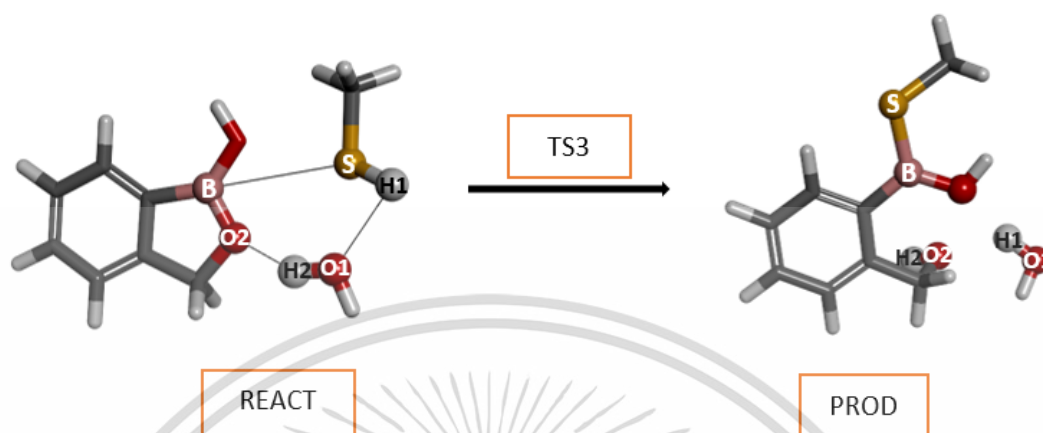


รูปที่ 4.6 การตรวจสอบ TS โดยพิจารณาจากค่าความถี่การสั่น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.2.3 ปฏิกริยาการเปิดวง

การทำนายกลไกปฏิกิริยาที่ถูกต้องโดยยืนยันได้จากการคำนวณด้วยวิธี DFT เพื่อหาโครงสร้างที่มีพลังงานต่ำที่สุดของกลไกการเกิดปฏิกิริยาการเปิดวงดังรูปที่ 4.7

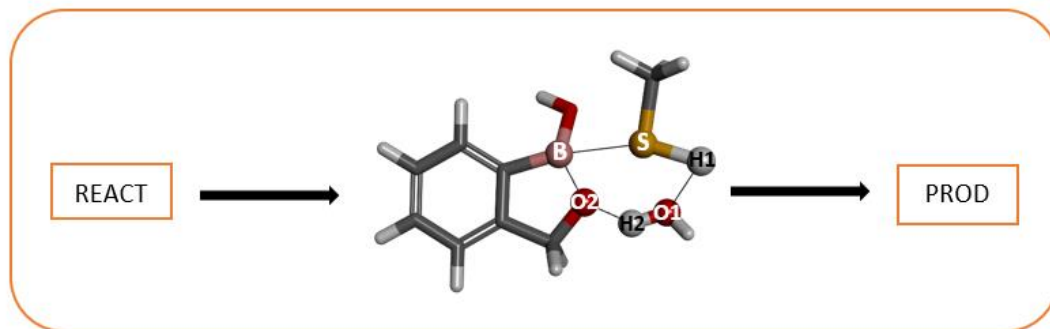


รูปที่ 4.7 โครงสร้างสารตัวตัวของปฏิกิริยา Ring-opening

ตารางที่ 4.5 ความยาวพันธะของโครงสร้างที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาการเปิดวงของรูปที่ 4.7 (Å)

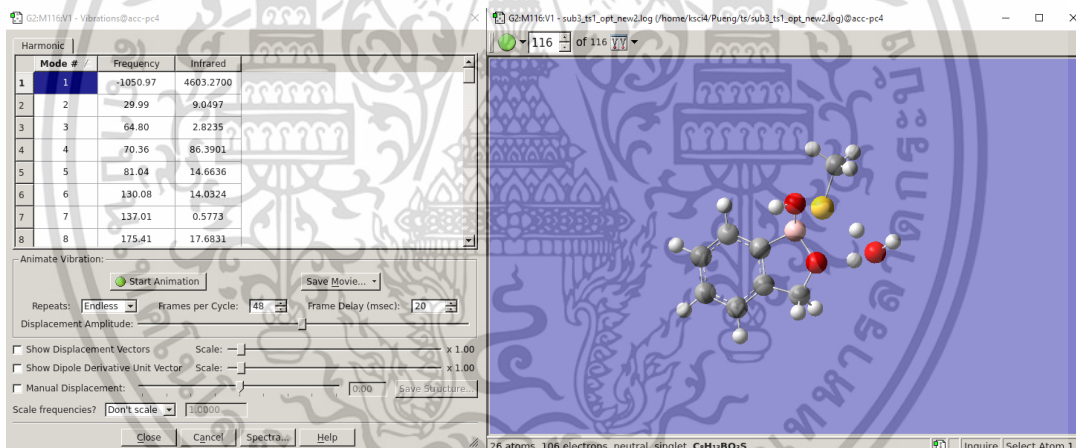
PARAMETERS	STRUCTURES		
	REACT	TS	PRODUCT
S-B	3.26	2.09	1.83
S-H1	1.34	1.61	-
O1-H1	3.31	1.24	0.98
O1-H2	0.97	1.03	-
O2-H2	2.02	1.49	0.97
O2-B	1.38	1.50	3.14

จากรูปที่ REACT ประกอบด้วยโมเลกุลของ 1-hydroxy-2,1-benzoxaborole 1 โมเลกุล น้ำ 1 โมเลกุล และมีเทนไทออล 1 โมเลกุล จะเกิดปฏิกิริยาผ่าน TS จะได้เป็น PROD ในโครงสร้างของ REACT ซัลเฟอร์กับไฮโดรเจนของมีเทนไทออล เกิดดาร์โปรโตเนชันกับน้ำ ซัลเฟอร์เข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอะตอมโบรอนของ 1-hydroxy-2,1-benzoxaborole พันธะระหว่างของโบรอนกับออกซิเจนแตกออกมาจับกับโปรตอนของน้ำ จะพบว่าพันธะระหว่างซัลเฟอร์ที่เข้าทำปฏิกิริยากับอะตอมโบรอนในผลิตภัณฑ์มีความยาวพันธะระหว่างอะตอมเท่ากับ 1.83 Å



รูป 4.8 โครงสร้างสภาวะทรานซิชัน 3 (TS3)

ในการเกิดปฏิกิริยาจาก REACT เป็น PROD ของสารประกอบตัวที่ 3 ใช้พลังงาน 21.79 kcal/mol เพื่อให้สลายพันธะระหว่างอะตอมโบรอนกับอะตอมออกซิเจน สามารถยืนยันว่า TS ที่ได้เป็นสภาวะทรานซิชันจริงจากการตรวจสอบโดยใช้คำสั่ง Vibrations ซึ่งจะมีค่าติดลบดังรูปที่ 4.9 และค่าที่ติดลบนั้นเป็นการเข้าจับพันธะระหว่างอะตอมซิลเฟอร์และอะตอมออกซิเจน



รูปที่ 4.9 การตรวจสอบ TS โดยพิจารณาจากค่าความถี่การสั่น

4.3 พลังงานกับการดำเนินไปในปฏิกิริยา

นำค่าพลังงานของโครงสร้าง 3 มิติทั้งสารตั้งต้น สารผลิตภัณฑ์ และโครงสร้างสภาวะทรานซิชันที่เสถียรของปฏิกิริยาการเติม ปฏิกิริยาการแทนที่ ปฏิกิริยาการเปิดวง มาคำนวณเป็นค่า Barrier เพื่อเปรียบเทียบกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เสถียรที่สุดในการเกิดตัวบ่งชี้ยังโคเวเลนซ์ และอภิปรายพลังงานที่ได้จากการคำนวณระหว่างค่าพลังงานโครงสร้าง Optimization กับค่าคงที่ที่อ้างอิงจากกราฟ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.1 พลังงานจากการคำนวณในปฏิกิริยาการเติม

ตารางที่ 4.6 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการเติม

STRUCURE	Energy AU.	DH (kcal/mol)	Barrier (kcal/mol)	Frequency	Infrared
REACT	-1197.690156	0.0	-	-	-
TS1	-1197.659854	19.0	19.0	-126.25	3,748.16
PROD	-1197.701889	-7.4	-	-	-
REACT	-1560.515608	0.0	-	-	-
TS2	-1560.466199	31.0	31.0	-231.49	407.57
PROD	-1560.504665	6.9	-	-	-
REACT	-993.4067346	0.0	-	-	-
TS4	-993.3676046	24.6	24.6	-227.86	565.99
PROD	-993.3865794	-12.6	-	-	-
REACT	-855.6031441	0.0	-	-	-
TS5	-855.5529623	31.5	31.5	-623.25	238.13
PROD	-855.6193374	-10.1	-	-	-
REACT	-993.4062244	0.0	-	-	-
TS6	-993.3644445	26.2	26.2	-260.48	653.12
PROD	-993.3912381	9.4	-	-	-
REACT	-839.5665709	0.0	-	-	-
TS7	-839.5142852	32.8	32.8	-777.37	661.32
PROD	-839.57274	-3.9	-	-	-
REACT	-871.6445783	0.0	-	-	-
TS8	-871.5948912	31.2	31.2	-590.74	203.61
PROD	-871.6631354	-11.6	-	-	-
REACT	-1166.652809	0.0	-	-	-
TS10	-1166.592368	37.9	37.9	-980.14	2578.32
PROD	-1166.682269	-18.5	-	-	-
REACT	-936.7762979	0.0	-	-	-
TS11	-936.74447	19.9	19.9	-104.41	23.87
REACT	-1069.836245	0.0	-	-	-
TS12	-1069.791015	28.4	28.4	-381.60	1,173.23
PROD	-1069.874437	-23.9	-	-	-

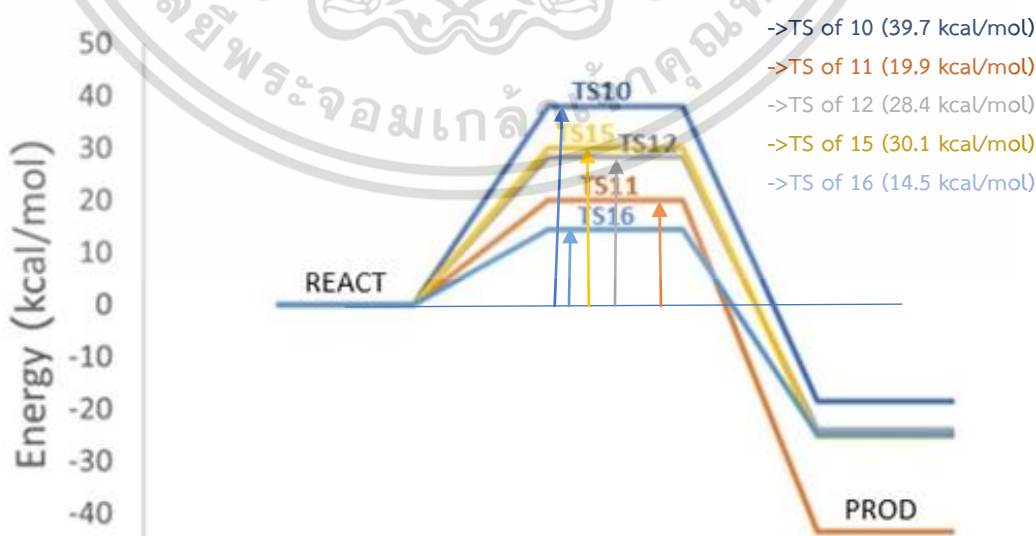
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์หรือการใช้นั้นเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้ทำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

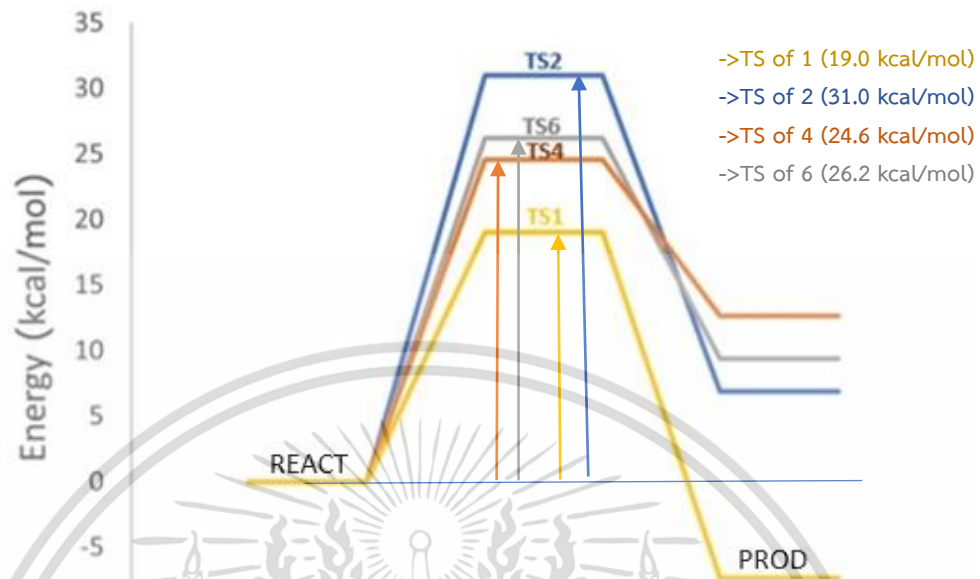
ตารางที่ 4.6 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการเติม(ต่อ)

STRUCURE	Energy AU.	DH (kcal/mol)	Barrier (kcal/mol)	Frequency	Infrared
REACT	-1428.6202	0.0	-	-	-
TS15	-1428.656911	30.1	30.1	-509.65	936.90
PROD	-1428.660281	-25.2	-	-	-
REACT	-938.0265275	0.0	-	-	-
TS16	-938.0034932	14.5	14.5	-173.31	626.91
PROD	-938.0662236	-3.9	-	-	-

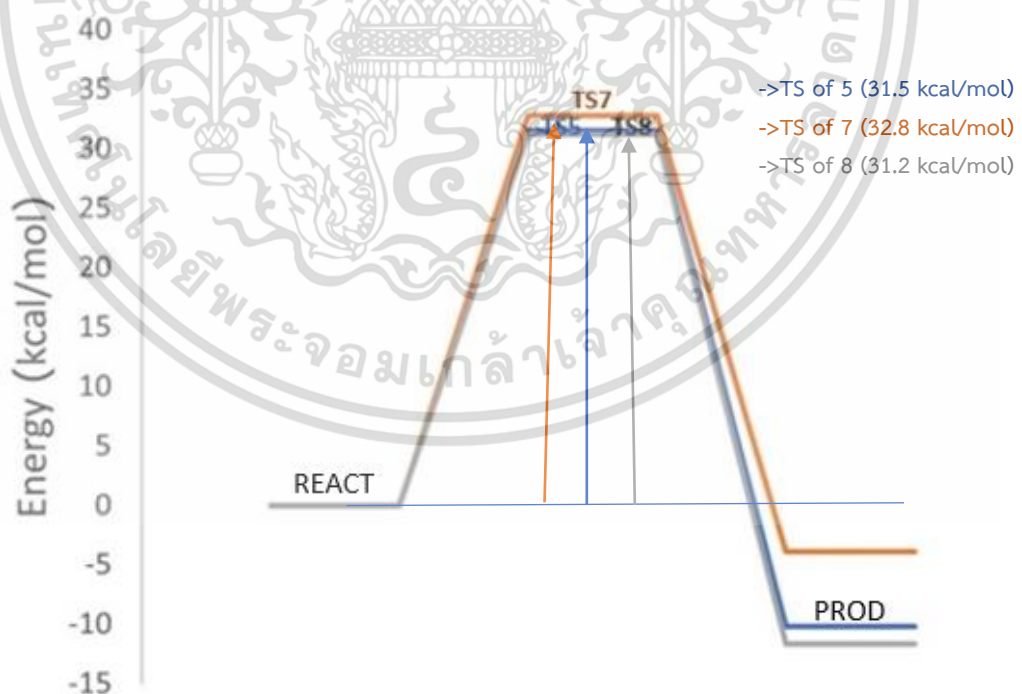
จากตารางที่ 4.6 แสดงค่าพลังงานจากการคำนวณผ่านโปรแกรม Gaussian 16 ซึ่งที่หน่วยเป็น Atomic unit (A.U.) มาแปลงหน่วยเป็น kcal/mol จากนั้นนำค่าพลังงานของโครงสร้าง PROD,TS มาคำนวณหาผลต่าง โดยเทียบกับ โครงสร้าง REACT แล้วนำข้อมูลที่ได้มาพล็อตกราฟ จะแสดงผลในรูปแบบของแผนภาพพลังงานดังรูปที่ 4.10a 4.10b และ 4.10c พบว่าจากการคาดเดากลไกการเกิดปฏิกิริยาทำให้ทราบขึ้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยาได้ คือ TS1 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้นเท่ากับ 19.0 kcal/mol TS2 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 31.0 kcal/mol TS4 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 24.6 kcal/mol TS5 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 31.5 kcal/mol TS6 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 26.2 kcal/mol TS7 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 32.8 kcal/mol TS8 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 31.2 kcal/mol TS10 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 37.9 kcal/mol TS11 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 19.9 kcal/mol TS12 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 28.4 kcal/mol TS15 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 30.1 kcal/mol และ TS16 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 14.5 kcal/mol



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
รูปที่ 4.10a พลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการเติมที่เข้าทำตำแหน่งเบต้าคาร์บอน
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมีเหตุดเบ่งเนยที่ และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.10b พลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการเติมที่เข้าทำตำแหน่งคาร์บอนิล



รูปที่ 4.10c พลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการเติมที่เข้าทำตำแหน่งของกลุ่มไฮยาโน

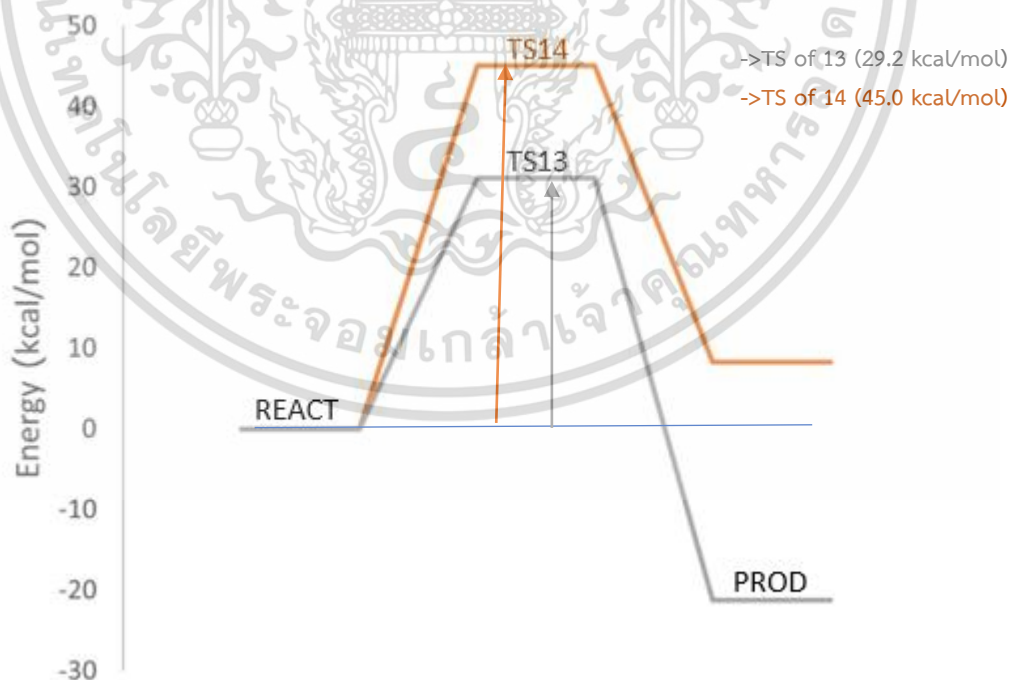
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.2 พลังงานจากการคำนวณในปฏิกิริยาการแทนที่

ตารางที่ 4.7 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการแทนที่

STRUCTURE	Energy AU.	DH (kcal/mol)	Barrier (kcal/mol)	Frequency	Infrared
REACT	-1471.56792	0.0	-	-	-
TS13	-1471.518334	31.1	31.1	-543.88	3,006.64
PROD	-1471.60175	-21.2	-	-	-
REACT	-1030.558453	0.0	-	-	-
TS14	-1030.486684	45.0	45.0	-280.16	7,549.69
PROD	-1030.545219	8.3	-	-	-

จากตารางที่ 4.7 แสดงค่าพลังงานจากการคำนวณผ่านโปรแกรม Gaussian 16 ซึ่งมีหน่วยเป็น Atomic unit (A.U.) มาแปลงหน่วยเป็น kcal/mol จากนั้นนำค่าพลังงานของโครงสร้าง PROD, TS มาคำนวณหาผลต่าง โดยเทียบกับ โครงสร้าง REACT แล้วนำข้อมูลที่ได้มาพล็อตกราฟ จะแสดงผลในรูปแบบของแผนภาพพลังงานดังรูปที่ 4.11 พบว่าจากการคาดเดากลไกการเกิดปฏิกิริยา ทำให้ทราบขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยาได้ คือ TS13 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 29.2 kcal/mol และ TS14 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 45.0 kcal/mol



รูปที่ 4.11 พลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการแทนที่

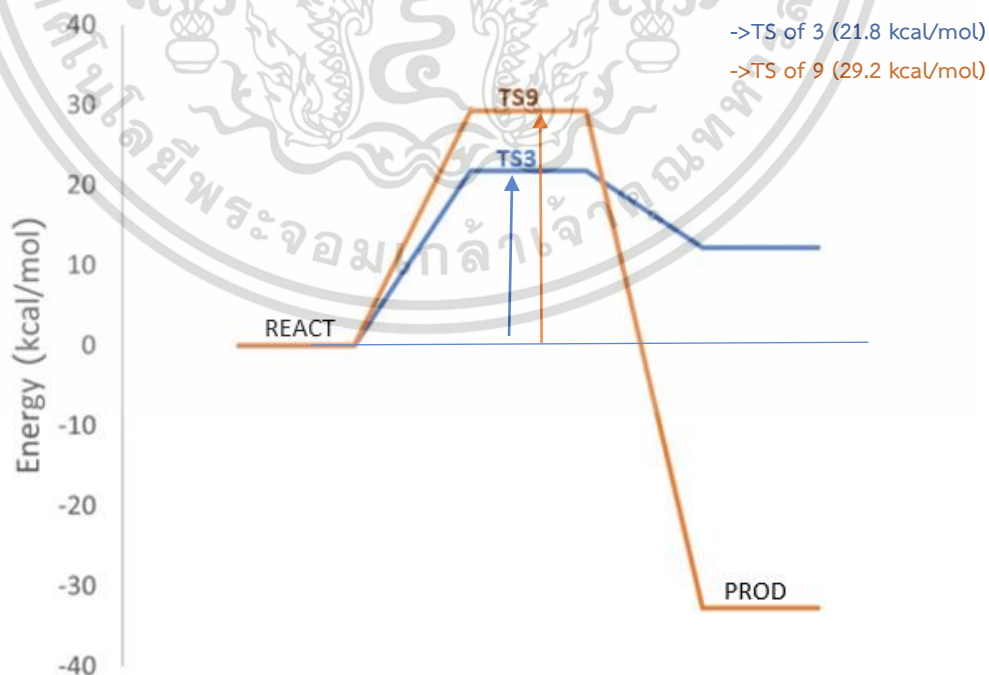
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.3 พลังงานจากการคำนวณในปฏิกิริยาการเปิดวง

ตารางที่ 4.8 แสดงพลังงานการดำเนินไปของปฏิกิริยาการเปิดวง

STRUCTURE	Energy AU.	DH (kcal/mol)	Barrier (kcal/mol)	Frequency	Infrared
REACT	-961.4467931	0.0	-	-	-
TS3	-961.4120739	21.8	21.8	-1050.97	4,603.27
PROD	-961.4273048	12.2	-	-	-
REACT	-976.3529281	0.0	-	-	-
TS9	-976.3063292	29.2	29.2	-484.02	1,515.29
PROD	-976.4050969	-32.7	-	-	-

จากตารางที่ 4.8 แสดงค่าพลังงานจากการคำนวณผ่านโปรแกรม Gaussian 16 ซึ่งที่หน่วยเป็น Atomic unit (A.U.) มาแปลงหน่วยเป็น kcal/mol จากนั้นนำค่าพลังงานของโครงสร้าง PROD, TS มาคำนวณหาผลต่าง โดยเทียบกับ โครงสร้าง REACT แล้วนำข้อมูลที่ได้มาพล็อตกราฟ จะแสดงผลในรูปแบบของแผนภาพพลังงานดังรูปที่ 4.12 พบว่าจากการคาดเดากลไกการเกิดปฏิกิริยา ทำให้ทราบขึ้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยาได้ คือ TS3 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 21.8 kcal/mol และ TS9 ที่มีค่าพลังงานกระตุ้น เท่ากับ 29.2 kcal/mol



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษานี้เท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
รูปที่ 4.12 พลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาการเปิดวง
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดลอกเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.4 การวัดค่าคงที่อัตราของโควาเลนต์วอร์เฮด

จากกราฟอ้างอิงแสดงค่า k/s แสดงถึงความเร็วในการเกิดปฏิกิริยาของโควาเลนต์วอร์เฮดกับซิสเตอีน ซึ่งวิธีการคำนวณค่าสามารถดูวิธีได้จากหัวข้อ 3.4

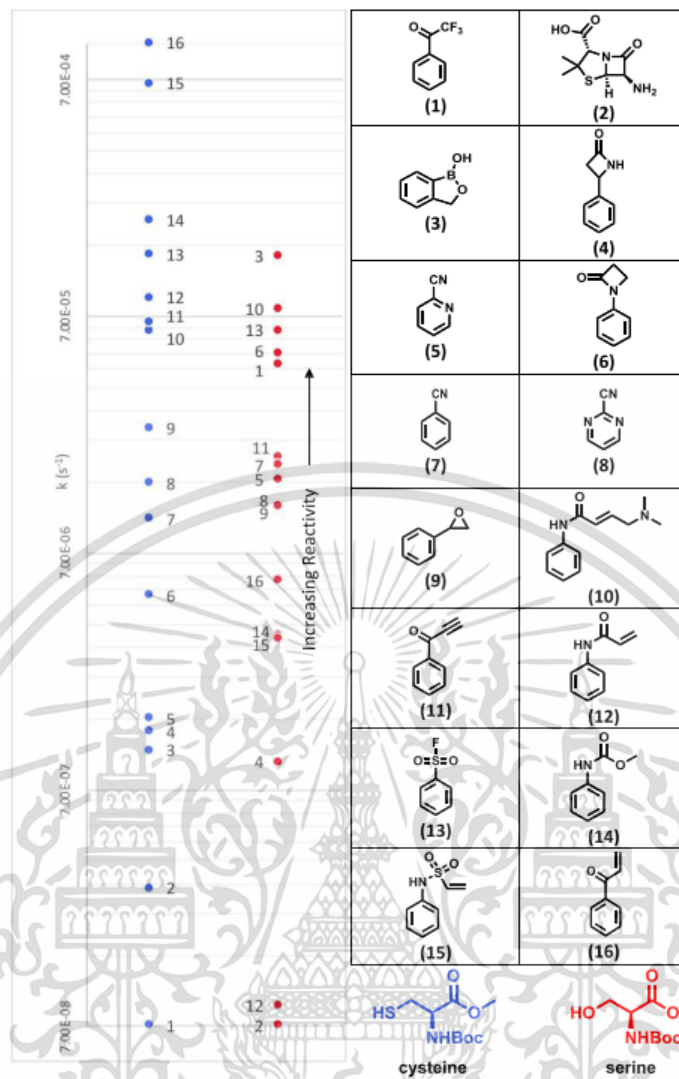
ตารางที่ 4.9 แสดงผลลัพธ์ค่าจากการวัดค่า

สารประกอบ	Cysteine Calculation	Cysteine $-\log(k/s^{-1})$	k/s
1	7.15 - (4.11/4.19)	6.2	6.77×10^{-7}
2	7.15 - (2.44/4.19)	6.6	2.71×10^{-7}
3	7.15 - (4.87/4.19)	6.0	1.03×10^{-6}
4	7.15 - (5.21/4.19)	5.9	1.24×10^{-6}
5	7.15 - (5.45/4.19)	5.8	1.41×10^{-6}
6	7.15 - (7.63/4.19)	5.3	4.69×10^{-6}
7	7.15 - (8.97/4.19)	5.0	9.79×10^{-6}
8	7.15 - (9.60/4.19)	4.9	1.38×10^{-5}
9	7.15 - (10.56/4.19)	4.6	2.35×10^{-5}
10	7.15 - (12.28/4.19)	4.2	6.04×10^{-5}
11	7.15 - (12.46/4.19)	4.2	6.66×10^{-5}
12	7.15 - (12.86/4.19)	4.1	8.30×10^{-5}
13	7.15 - (13.63/4.19)	3.9	1.27×10^{-4}
14	7.15 - (14.24/4.19)	3.8	1.77×10^{-4}
15	7.15 - (16.65/4.19)	3.2	6.66×10^{-4}
16	7.15 - (17.38/4.19)	3.0	9.95×10^{-4}

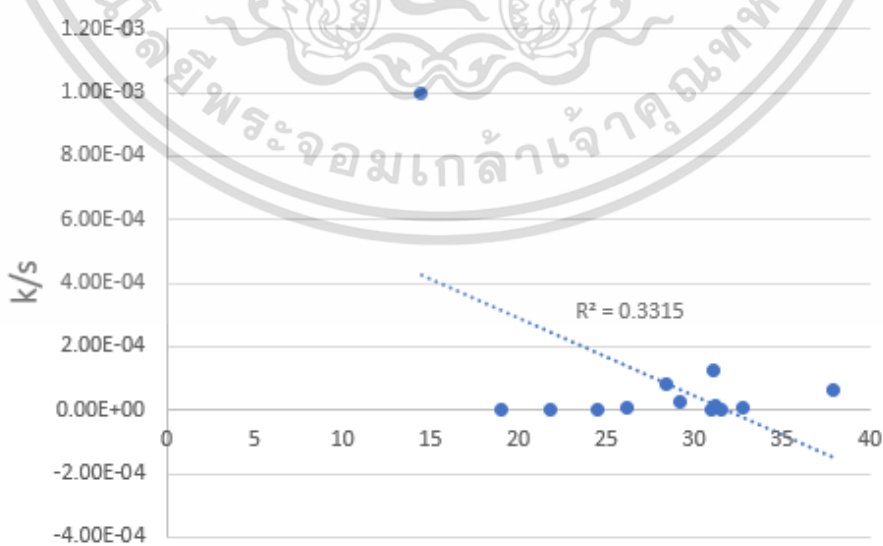
4.3.5 ผลทดสอบของพลังงานจากการคำนวณ

จากวิจัยที่นำเสนอของ ดังรูปที่ 4.13 กล่าวว่าที่จุดสีน้ำเงินคือการวัดค่าคงที่อัตราของโควาเลนต์ที่ทำปฏิกิริยากับซิสเตอีน จะได้ค่าคงที่อัตราของ Ian H. Gilbert และเมื่อนำค่าพลังงานที่คำนวณจากการทดลองทั้งหมด 16 ชนิด มาพล็อตกราฟเปรียบเทียบ ดังรูปที่ 4.14 จะยืนยันได้ว่าการใช้พลังงานในการเกิดปฏิกิริยาทั้ง 16 ชนิด มีแนวโน้มไปทางเดียวกับผลการทดลองของ Ian H. Gilbert

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.13 ค่าคงที่อัตราที่ได้จากการวิจัยของ Ian H. Gilbert



รูปที่ 4.14 แผนภาพเปรียบเทียบระหว่างค่าคงที่อัตราที่ได้จากการวิจัยของ Ian H. Gilbert และพลังงานของสภาวะทรานซิชันที่คำนวณได้

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น ยกเว้นที่ ไม่มีให้เห็นแบบลงเอยที่ และตองยัง งั้งเงเง ของเอ็กส่วที่ทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากผลการทดลองที่ได้ทั้ง 16 ชนิดจะทำให้ทราบถึงคุณสมบัติทางอุณหพลศาสตร์ในสภาวะทรานซิชันของปฏิกิริยาต่างๆ โดยในปฏิกิริยาการเติมพบว่าที่สภาวะทรานซิชันของสารประกอบที่ 1 2 4 5 6 7 8 10 11 12 15 มีผลรวมพลังงานของผลิตภัณฑ์ต่ำกว่าพลังงานของสารตั้งต้นจึงจะสรุปได้ว่าในปฏิกิริยาการเติมเป็นปฏิกิริยาคายพลังงานและเมื่อเปรียบเทียบพลังงานกระตุ้นจากสารยับยั้งโควาลেন্টพบว่าที่สภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 16 จะใช้ค่าพลังงานก่อกัมมันต์น้อยที่สุดในการเกิดปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์คือ 14.5 kcal/mol และโครงสร้างของสภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 11 มีความเสถียรที่สุดเนื่องจากมีค่าพลังงานของผลิตภัณฑ์ต่างจากสารตั้งต้นสูงจะทำให้โครงสร้างของผลิตภัณฑ์กลับไปเป็นสารตั้งต้นได้ยาก

ในปฏิกิริยาการแทนที่พบว่าที่สภาวะทรานซิชันของสารประกอบที่ 13 14 มีผลรวมพลังงานของผลิตภัณฑ์ต่ำกว่าพลังงานสารตั้งต้นจึงจะสรุปได้ว่าในปฏิกิริยาการแทนที่เป็นปฏิกิริยาคายพลังงานและเมื่อเปรียบเทียบพลังงานกระตุ้นจากสารยับยั้งโควาลেন্টพบว่าที่สภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 13 จะใช้ค่าพลังงานก่อกัมมันต์น้อยที่สุดในการเกิดปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์คือ 31.1 kcal/mol และโครงสร้างของสภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 13 มีความเสถียรที่สุดเนื่องจากมีค่าพลังงานของผลิตภัณฑ์ต่างจากสารตั้งต้นสูงจะทำให้โครงสร้างของผลิตภัณฑ์กลับไปเป็นสารตั้งต้นได้ยาก

ในปฏิกิริยาการเปิดวงพบว่าที่สภาวะทรานซิชันของสารประกอบที่ 9 มีผลรวมพลังงานของผลิตภัณฑ์ต่ำกว่าพลังงานสารตั้งต้นจึงจะสรุปได้ว่าเป็นปฏิกิริยาคายพลังงานและในสภาวะทรานซิชันของสารประกอบที่ 3 มีผลรวมของพลังงานของผลิตภัณฑ์สูงกว่าพลังงานสารตั้งต้นจึงจะสรุปได้ว่าเป็นปฏิกิริยาการดูดพลังงานเมื่อเปรียบเทียบพลังงานกระตุ้นจากสารยับยั้งโควาลেন্টพบว่าที่สภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 9 จะเกิดปฏิกิริยาของผลิตภัณฑ์ได้เสถียรมากกว่าสภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 3 เนื่องจากผลิตภัณฑ์สามารถสลายตัวกลับมาเป็นสารตั้งต้นได้ยากกว่าและค่าพลังงานก่อกัมมันต์ในสภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 9 จะเท่ากับ 29.2 kcal/mol

เมื่อเปรียบเทียบกลไกระหว่างซิสเตอีนกับโควาลেন্টอร์เฮด 16 ชนิด จากผลการคำนวณของค่าพลังงานที่ได้ทั้งหมดสรุปได้ว่ามีคุณสมบัติในการคายพลังงานและดูดพลังงาน โดยปฏิกิริยาในการเกิดผลิตภัณฑ์ของสภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 16 จะเกิดได้ง่ายที่สุดเมื่ออ้างอิงจากค่าพลังงานก่อกัมมันต์ และโครงสร้างของสภาวะทรานซิชันของสารประกอบตัวที่ 11 มีความเสถียรที่สุด

เนื่องจากได้ค่าพลังงานของผลิตภัณฑ์มากที่สุด

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ท้ายที่สุดเมื่อสามารถหาโครงสร้างทรานซิสชันที่เกิดขึ้นจากงานวิจัยนี้แล้ว จะสามารถนำไปประยุกต์การสังเคราะห์ด้วยขบวนการที่ไมโครเลนส์ที่มีหมุ่ฟังก์ชันอื่นๆ โดยใช้ข้อมูลพื้นฐานทางอุณหพลศาสตร์และจลนพลศาสตร์จากการคำนวณทางคอมพิวเตอร์เป็นข้อมูลสนับสนุนสำหรับการสังเคราะห์ในอนาคตได้

5.2 ข้อเสนอแนะ

1) การสร้างโครงสร้างเพื่อเตรียมนำส่งการคำนวณควรวัดระยะห่างระหว่างพันธะให้เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยารวมไปถึงระยะห่างที่สลายพันธะเพื่อให้ได้โครงสร้างที่ถูกต้องหลังการคำนวณ

2) สามารถนำโควาลেন্টอร์ไฮดรอกซิลอื่นมาประยุกต์ใช้ได้ เช่น หมุ่ไฮดรอกซิลของซีรีนเป็นนิวคลีโอไฟล์อีกโมเลกุลหนึ่งที่มีความว่องไวมากกว่าในการเข้าทำปฏิกิริยากับโควาลেন্টอร์ไฮดรอกซิลโดยผลจากการทดลองที่ได้จะมีค่าพลังงานก่อกัมมันต์ของโครงสร้างสภาวะทรานซิสชันมีความแตกต่างกันตามความว่องไวของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น

3) การศึกษาและเปรียบเทียบกลไกเป็นข้อสนับสนุนและช่วยลดขั้นตอนหรือความสับสนเปลืองในการทดลองจากห้องปฏิบัติการ

เอกสารอ้างอิง

1. James S. Martin, Claire J. MacKenzie, Daniel Fletcher, Ian H. Gilbert (2019).
Characterising covalent warhead reactivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 27
(2019) 2066-2074
2. Fan Yang, Nan Chen, Fengzhang Wang, Guogeng Jia, Chu Wang (2022).
Comparative reactivity profiling of cysteine-specific probes by chemoproteomics.
Current Research in Chemical Biology 2 (2022) 100024
3. Gyorgy Miklos Keseru. (2020). Comparative reactivity analysis of small-molecule
thiol surrogates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 28 (2020) 115357
4. John M. Strelow. (2017) A Perspective on the Kinetics of Covalent and Irreversible
Inhibition. *SLAS DISCOVERY: Advancing Life Sciences R&D*
5. Maylis Orio, Dimitrios A. Pantazis, Frank Neese (2009). Density functional theory
6. Michael Bühl (2008). Geometries of Third-Row Transition-Metal Complexes
from Density-Functional Theory. *J. Chem. Theory Comput.* 2008, 4, 1449–1459
7. Frank Neese (2002). Prediction and interpretation of the ^{57}Fe isomer shift in
Mössbauer spectra by density functional theory. *Inorganica Chimica Acta* 337
(2002) 181/192

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ก

ตัวอย่างไฟล์ input (.gjf) ไฟล์ Frequency ที่ใช้ในการคำนวณโครงสร้าง TS14

```
%chk=sub_14_TS1.chk
```

```
%mem=6GB
```

```
%nproc=4
```

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

```
freq int=ultrafinegrid nosymm
```

```
sub_14_freq20
```

```
0 1
```

```
C 12.04151 -50.67782 1.88663
```

```
C 13.15403 -51.44132 1.54364
```

```
C 12.02186 -49.30854 1.59298
```

```
C 14.24989 -50.87655 0.89903
```

```
C 13.12659 -48.73996 0.94214
```

```
C 14.22374 -49.51650 0.59759
```

```
N 10.93272 -48.46775 1.88250
```

```
C 10.03383 -48.72116 2.95435
```

```
O 9.54226 -49.82457 3.13949
```

```
O 8.97843 -47.56081 2.79389
```

```
C 7.70209 -47.84450 3.36336
```

```
H 11.19640 -51.13145 2.38215
```

```
H 13.15500 -52.49861 1.78374
```

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	15.10749	-51.48276	0.63495
H	13.12036	-47.67958	0.71127
H	15.06488	-49.05201	0.09602
H	11.15349	-47.48912	1.75439
H	7.77176	-47.91616	4.45143
H	7.32862	-48.78100	2.95586
H	7.04348	-47.02427	3.08357
O	10.03353	-45.55182	3.58916
H	9.50624	-46.41770	3.06023
H	10.55990	-45.02202	2.97480
S	10.87029	-47.91934	4.72672
C	12.49659	-48.70526	4.90402
H	10.66231	-46.19206	4.18823
H	12.36400	-49.75984	5.14302
H	13.01791	-48.20974	5.72210
H	13.07719	-48.60550	3.98704

ตัวอย่างไฟล์ input (.gjf) ไฟล์ Optimize ที่ใช้ในการคำนวณโครงสร้าง TS14

```
%chk=sub_14_TS1.chk
```

```
%mem=6GB
```

```
%nproc=4
```

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

```
opt=(ts,readfc,noeigentest,maxstep=3,maxcyc=100)
```

```
freq int=ultrafinegrid nosymm
```

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

sub_14_opt20

0 1

C	12.04151	-50.67782	1.88663
C	13.15403	-51.44132	1.54364
C	12.02186	-49.30854	1.59298
C	14.24989	-50.87655	0.89903
C	13.12659	-48.73996	0.94214
C	14.22374	-49.51650	0.59759
N	10.93272	-48.46775	1.88250
C	10.03383	-48.72116	2.95435
O	9.54226	-49.82457	3.13949
O	8.97843	-47.56081	2.79389
C	7.70209	-47.84450	3.36336
H	11.19640	-51.13145	2.38215
H	13.15500	-52.49861	1.78374
H	15.10749	-51.48276	0.63495
H	13.12036	-47.67958	0.71127
H	15.06488	-49.05201	0.09602
H	11.15349	-47.48912	1.75439
H	7.77176	-47.91616	4.45143
H	7.32862	-48.78100	2.95586
H	7.04348	-47.02427	3.08357
O	10.03353	-45.55182	3.58916

เอกสารนี้เป็นเอกสาร 9.50624 วัสดุ 46.41770 งานเพื่อ 3.06023 เท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

H	10.55990	-45.02202	2.97480
S	10.87029	-47.91934	4.72672
C	12.49659	-48.70526	4.90402
H	10.66231	-46.19206	4.18823
H	12.36400	-49.75984	5.14302
H	13.01791	-48.20974	5.72210
H	13.07719	-48.60550	3.98704

ตัวอย่างไฟล์ output (.log) รูปแบบไฟล์ Frequency จากการคำนวณโครงสร้าง TS14

Entering Gaussian System, Link 0=g16

Initial command:

/usr/local/g16-C01/l1.exe "/home/ksci5/tmp/Gau-592357.inp"-
srdir="/home/ksci5/tmp/"

Entering Link 1 = /usr/local/g16-C01/l1.exe PID= 592359.

Copyright (c) 1988-2019, Gaussian, Inc. All Rights Reserved.

This is part of the Gaussian(R) 16 program. It is based on
the Gaussian(R) 09 system (copyright 2009, Gaussian, Inc.),
the Gaussian(R) 03 system (copyright 2003, Gaussian, Inc.),
the Gaussian(R) 98 system (copyright 1998, Gaussian, Inc.),
the Gaussian(R) 94 system (copyright 1995, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 92(TM) system (copyright 1992, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 90(TM) system (copyright 1990, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 88(TM) system (copyright 1988, Gaussian, Inc.),

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
the Gaussian 86(TM) system (copyright 1986, Carnegie Mellon
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

University), and the Gaussian 82(TM) system (copyright 1983, Carnegie Mellon University). Gaussian is a federally registered trademark of Gaussian, Inc.

This software contains proprietary and confidential information, including trade secrets, belonging to Gaussian, Inc.

This software is provided under written license and may be used, copied, transmitted, or stored only in accord with that written license.

The following legend is applicable only to US Government contracts under FAR:

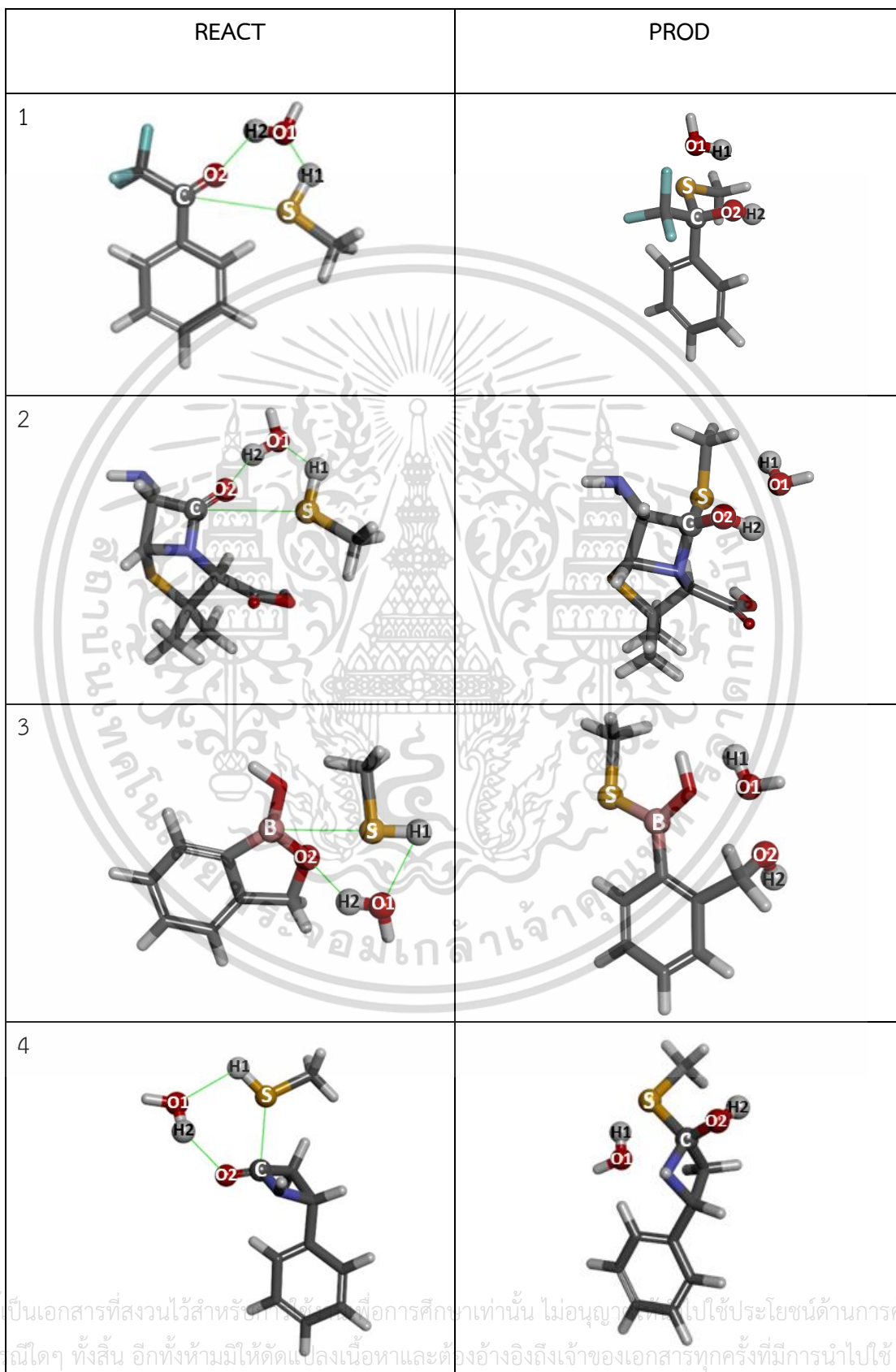
RESTRICTED RIGHTS LEGEND

Use, reproduction and disclosure by the US Government is subject to restrictions as set forth in subparagraphs (a) and (c) of the Commercial Computer Software - Restricted Rights clause in FAR 52.227-19.

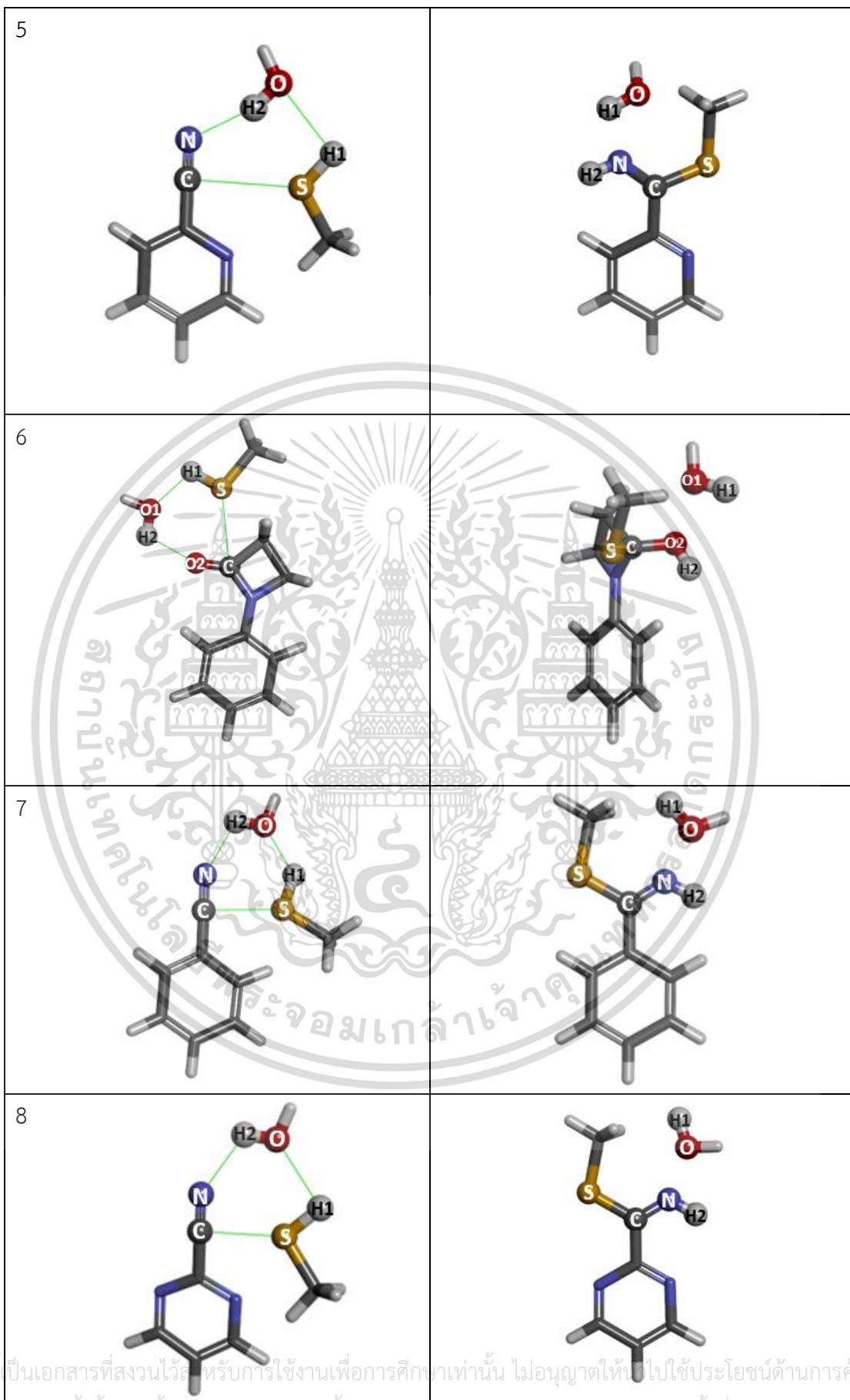
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ข

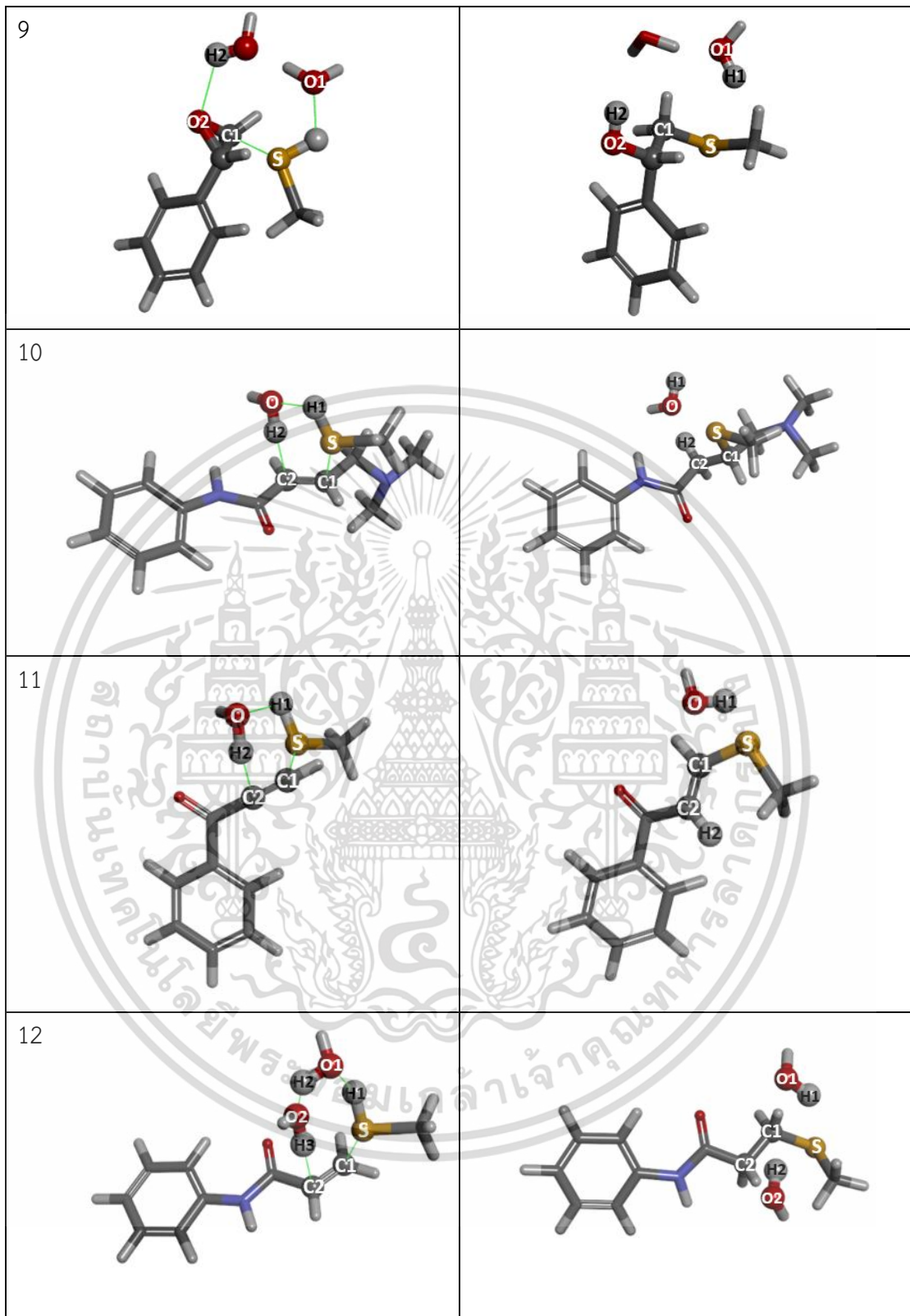
โครงสร้าง REACT PROD อ้างอิงจกตาราง 4.2



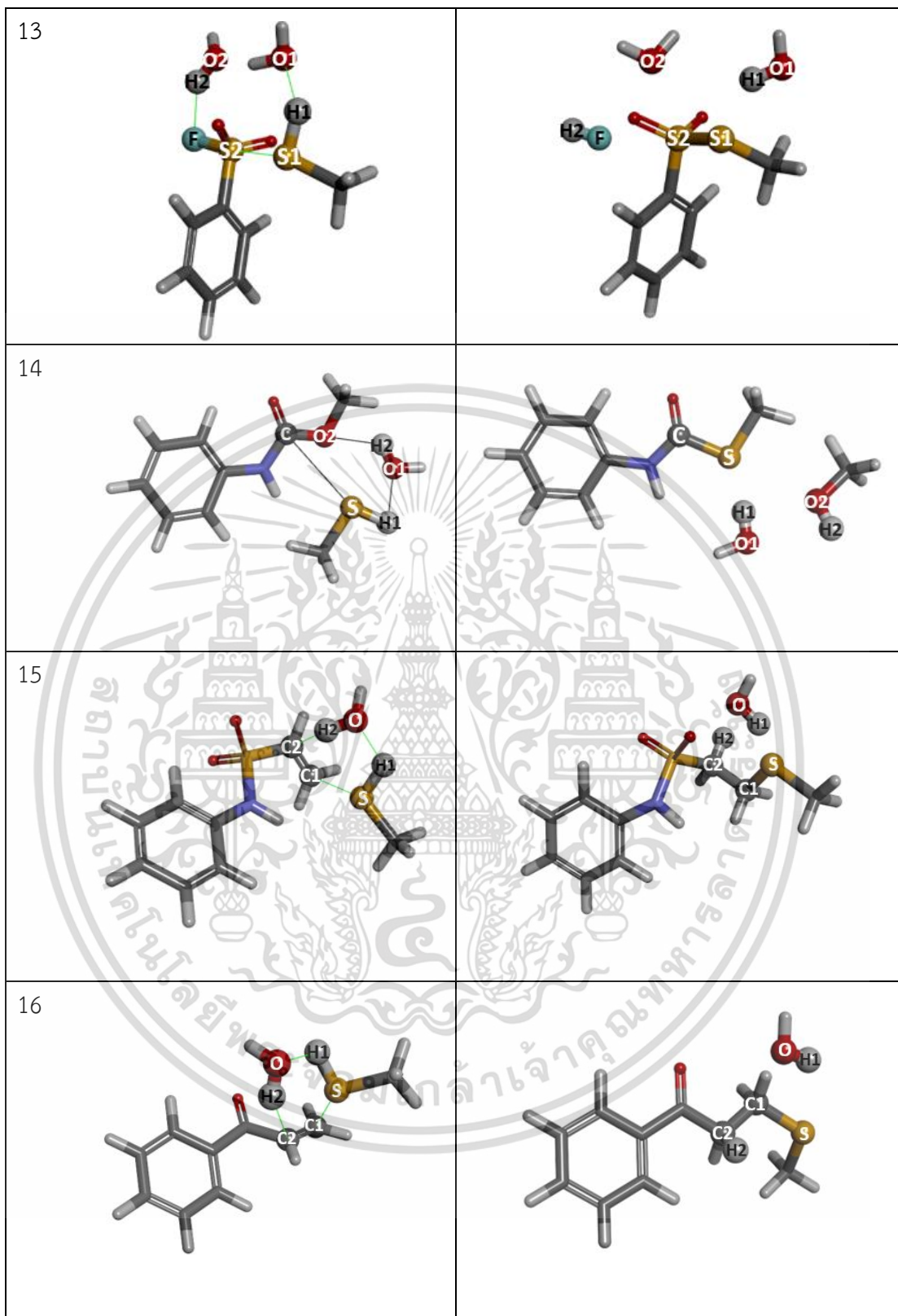
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับใช้ในการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้ไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้ไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามเผยแพร่แบบลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

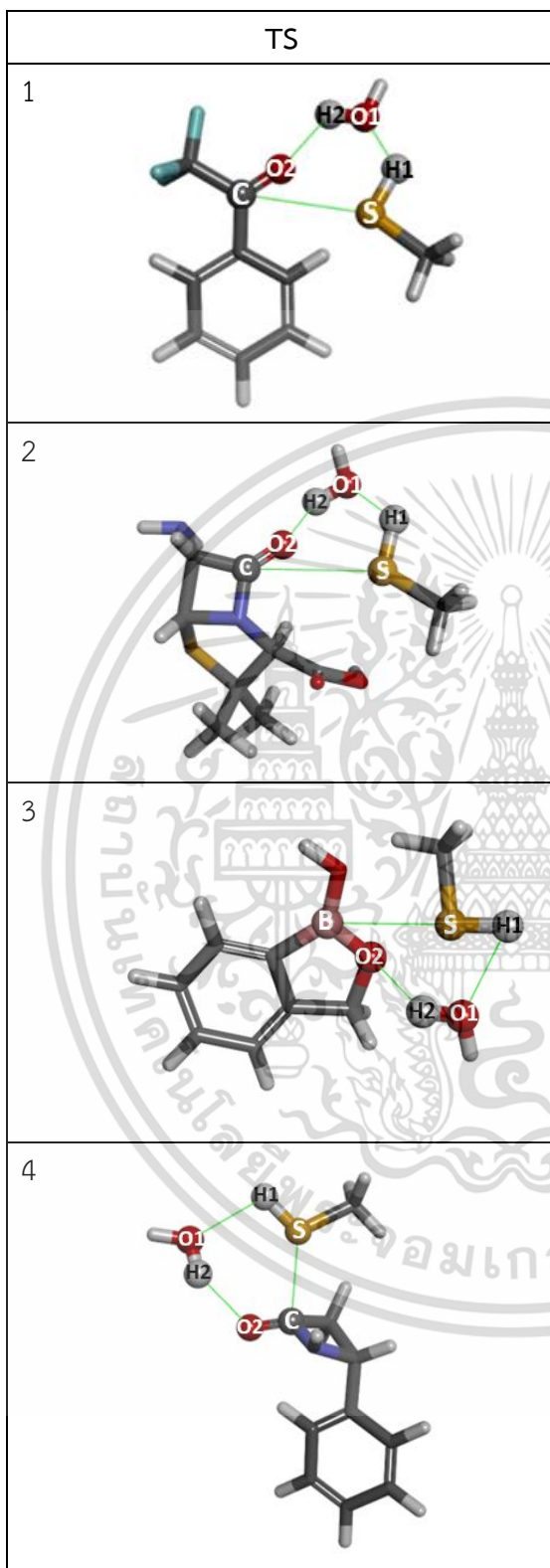


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

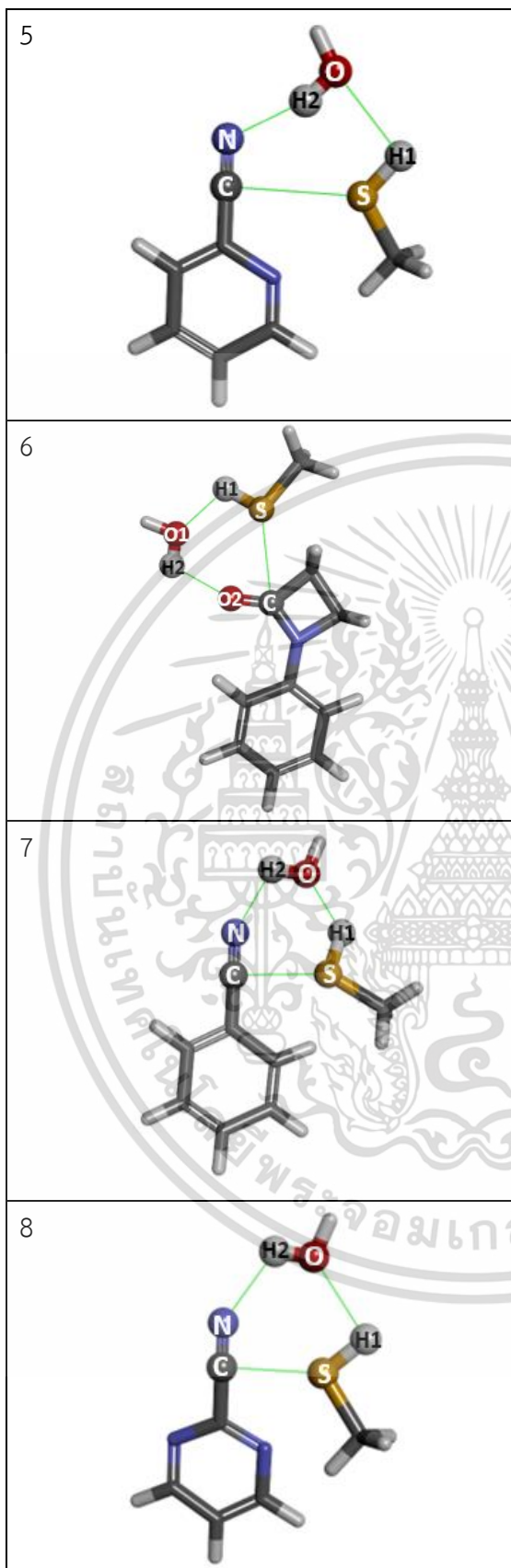


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

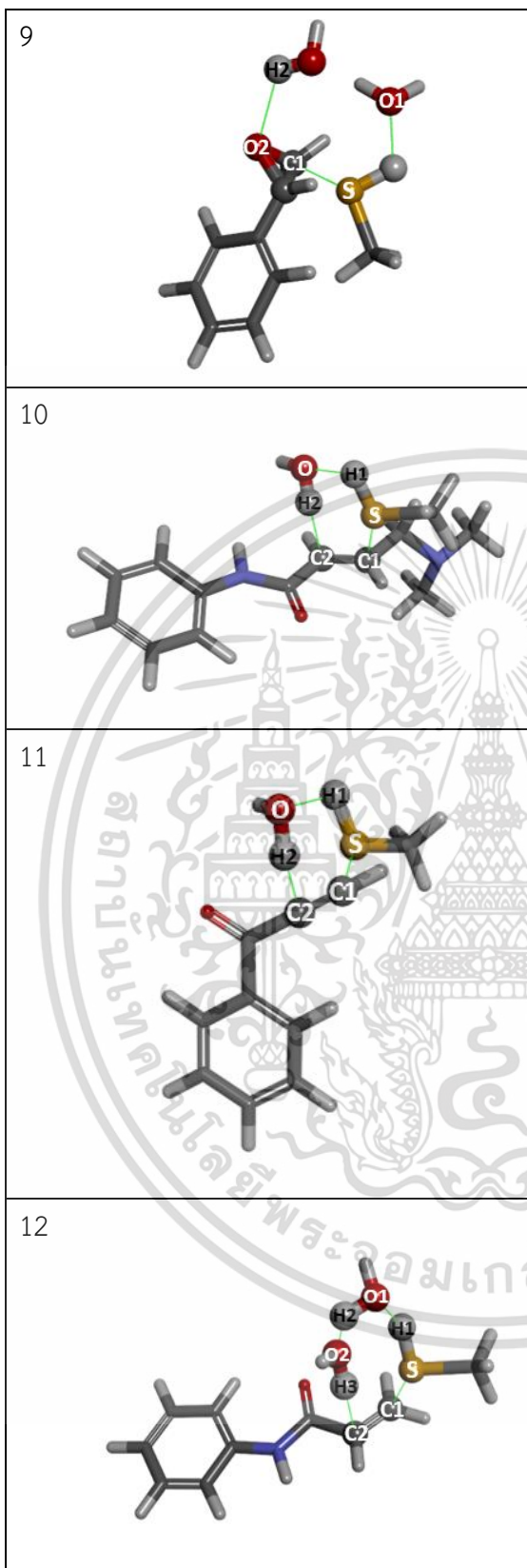
โครงสร้าง TS อ้างอิงจกตาราง 4.2



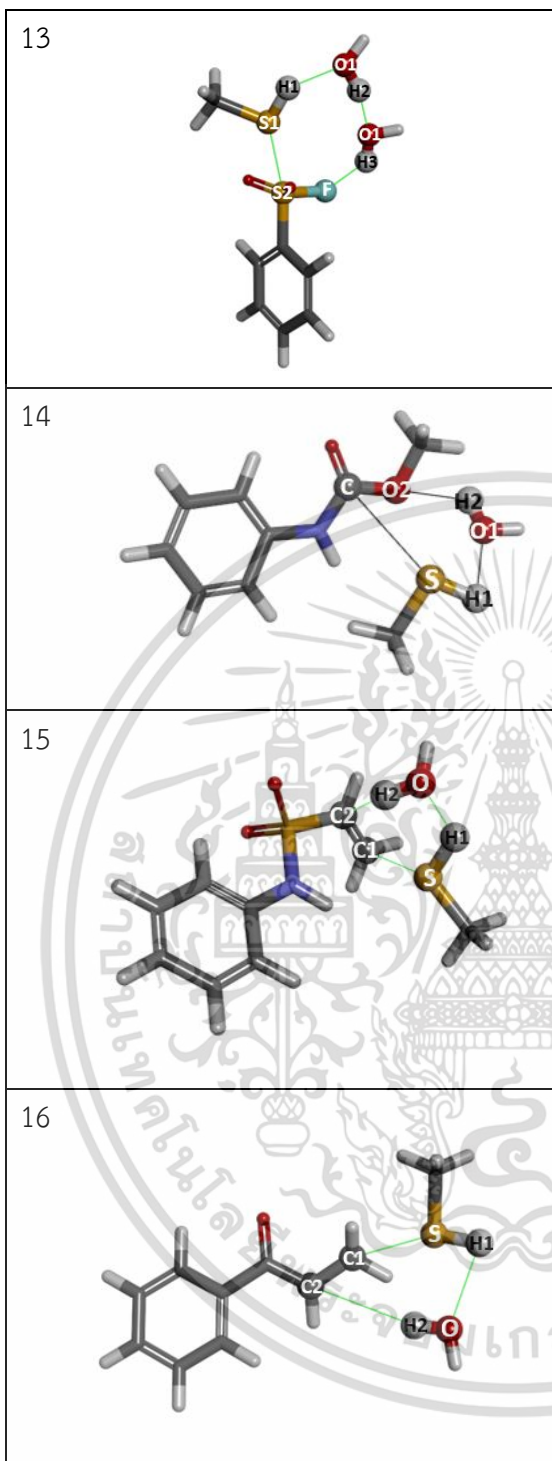
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

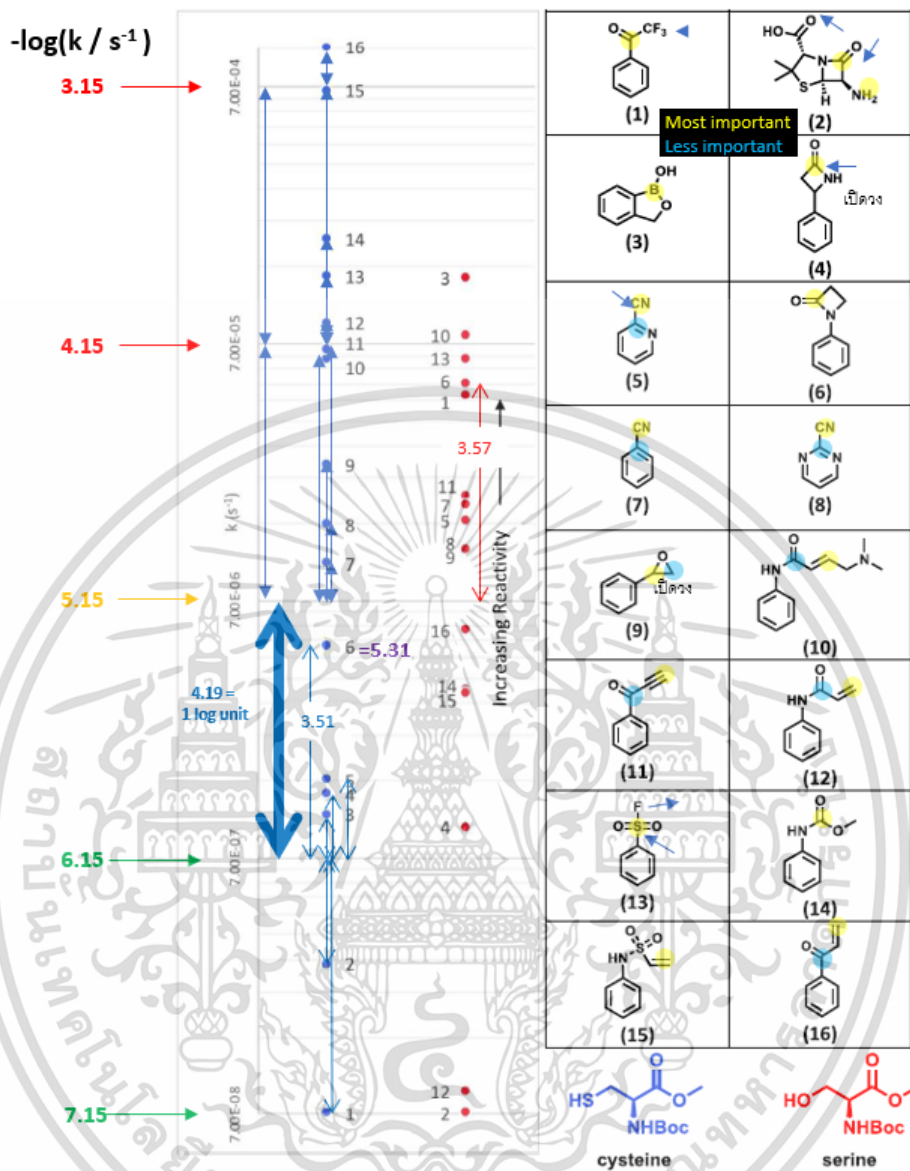


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จาก 4.3.4 การวัดค่าคงที่อัตราของโควาลেন্টออร์เซต



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



งานทะเบียนคณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
คำรับรองเล่มโครงการพิเศษ

วันที่ 26 เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2566

ข้าพเจ้า นายเอกวิทย์ ผดุงเวช รหัสประจำตัว 62050364

นางสาวสิริณัฐ หนูเมืองฮ้าง รหัสประจำตัว 62050338

นักศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชา เคมีอุตสาหกรรม ภาควิชา เคมี ขอรับรองว่าโครงการพิเศษ เรื่อง ชื่อภาษาไทย เรื่อง การศึกษากลไกปฏิกิริยาของตัวยับยั้งโควาลেন্টกับซิสเตอีนโดยใช้การคำนวณทางเคมี ควอนตัม

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

ปีการศึกษา 2565

เป็นผลงานวิจัยที่มีได้คัดลอกหรือละเมิดลิขสิทธิ์ของผู้อื่นและได้ผ่านการตรวจสอบความซ้ำซ้อนเรียบร้อยแล้ว และได้แนบเอกสารการตรวจสอบการลอกเลียนงานวรรณกรรมที่ตรวจสอบจากเล่มโครงการพิเศษฉบับสมบูรณ์แล้ว

โปรแกรมอักขราวิสุทธิ์ 2.09 %

ลงชื่อ.....เอกวิทย์ ผดุงเวช.....

(นายเอกวิทย์ ผดุงเวช)

นักศึกษา

ลงชื่อ.....สิริณัฐ หนูเมืองฮ้าง.....

(นางสาวสิริณัฐ หนูเมืองฮ้าง)

นักศึกษา

ข้าพเจ้า รศ.ดร.ดวงกมล กลีสัน อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษ ได้ตรวจสอบโครงการพิเศษของนักศึกษาข้างต้น แล้วขอรับรองว่าเป็นผลงานวิจัยของนักศึกษาจริงและมีเนื้อหาสมบูรณ์ จึงลงชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ.....ดวงกมล กลีสัน.....

อาจารย์ที่ปรึกษา

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้