

Kaptopril Molekülünün Nükleer Manyetik Rezonans ve Elektron Paramanyetik Rezonans Parametrelerinin Hesaplanması

Halil Uğur TAŞDEMİR ^{1*}  Ercan TÜRKKAN ¹ 

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Fizik Eğitimi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Bilgisi	ÖZET
Geliş Tarihi: 05.04.2024 Kabul Tarihi: 20.10.2024 Yayın Tarihi: 30.04.2025	Bu çalışmada ACE inhibitörü olan ve yüksek tansiyon hastalarının tedavisinde kullanılan Kaptopril ilaç etken maddesi incelenmiştir. Öncelikle Kaptopril molekülünün moleküler yapısını açığa çıkarmak için optimizasyon ve frekans hesaplaması B3LYP fonksiyoneli ve /6-31+G(d) baz seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Moleküler yapı kullanılarak Kaptopril molekülünün ¹ H kimyasal kayma değerleri GIAO metodu ve B3LYP/6-31+G(d) fonksiyoneli ve baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. Kaptopril molekülünün moleküler yapısı kullanılarak altı olası radikal B3LYP/6-31+G(d) metod baz seti kombinasyonu yardımıyla modellenmiştir. Modellenen olası radikallere ait Elektron Paramanyetik Rezonans parametreleri (aşırı ince yapı sabiti ve g değerleri) yine aynı metod ve baz seti kombinasyonu kullanılarak hesaplanmıştır. Böylece Kaptopril molekülünün deneysel radikal çalışmaları için gelecekte yapılacak araştırmalara yardımcı olabilecek parametreler literatüre sunulmuştur.
Anahtar Kelimeler: Kaptopril, Nükleer manyetik rezonans parametreleri, Elektron paramanyetik rezonans parametreleri.	

Calculation of Nuclear Magnetic Resonance and Electron Paramagnetic Resonance Parameters of Captopril Molecule

Article Info	ABSTRACT
Received: 05.04.2024 Accepted: 20.10.2024 Published: 30.04.2025	In this study, the active ingredient Captopril, which is an ACE inhibitor and used in the treatment of high blood pressure patients, was examined. First of all, optimization and frequency calculation were performed using the B3LYP functional and /6-31+G(d) basis set to reveal the molecular structure of the Captopril molecule. Using the molecular structure, the ¹ H chemical shift values of the Captopril molecule were calculated using the GIAO method and the B3LYP/6-31+G(d) functional and basis set. Using the molecular structure of the captopril molecule, six possible radicals were modeled with the help of the B3LYP/6-31+G(d) method basis set combination. Electron Paramagnetic Resonance parameters (g and hyperfine coupling constant values) of the modeled possible radicals were calculated using the same calculation method. Thus, parameters that may assist future research on experimental radical studies of the Captopril molecule have been presented to the literature.
Keywords: Captopril, Nuclear magnetic resonance parameters, Electron paramagnetic resonance parameters.	

To cite this article:

Taşdemir, H.U. & Türkkan, E. (2025). Kaptopril molekülünün nükleer manyetik rezonans ve elektron paramanyetik rezonans parametrelerinin hesaplanması. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 7(1), 153-160. <https://doi.org/10.47112/neufmbd.2025.82>

***Sorumlu Yazar:** Halil Uğur Taşdemir, halilugurtasdemir@gmail.com



This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ (INTRODUCTION)

İlaçların yan etkilerinden ve yeni yeni ortaya çıkan virüs ve bakterilerden dolayı bütün dünyada yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç tüm dünyada yeni ilaç etken maddelerinin sentezlenmesi ya da var olan ilaç etken maddelerinin geliştirilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Mevcut ilaç etken maddelerinin geliştirilmesinde bu maddelerin özelliklerinin tam olarak bilinmesi önemlidir. Spektroskopik çalışmalar maddelerin yapıları ve diğer özelliklerini açığa çıkarmak için kullanılan yöntemlerden biridir. Spektroskopik özelliklerin doğru belirlenebilmesi için moleküler yapının hassas bir şekilde tespit edilmiş olması gereklidir. Spektroskopik yöntemler ile sadece moleküler yapı tespiti yapılmaz aynı zamanda moleküllerin diğer özellikleri de tespit edilebilir [1-3]. Bir molekülün moleküler yapısı spektroskopik yöntemler ile ya da teorik hesaplama yöntemleri yardımıyla açığa çıkarılabilir. Moleküler yapıyı tespit etmek için kullanılan metodlarının başında X-ray spektroskopisi gelmektedir. Ancak X-ray spektroskopisinin kullanılmadığı moleküller için Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, Infrared Rezonans spektroskopisi, Raman spektroskopisi gibi spektroskopik yöntemlerden yararlanılır. Moleküler yapıyı açığa çıkarmada kullanılan yaygın bir hesaplama metodu da Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi (Density Functional Theory, DFT) yöntemidir [4-8]. DFT metodu moleküler yapıyı tespit etmekte başarılı olduğu kadar NMR, İnfrared ve Raman spektrumlarına ait parametrelerin hesaplanmasında da oldukça başarılı sonuçlar vermektedir.

Bir ilaç etken maddesinin reaksiyon mekanizmasının bilinmesi ilacın nasıl etki edeceği ile ilgili bir fikir oluşturur. Reaksiyon mekanizmaları genelde etken maddelerin indirgenme ya da yükseltgenmeleri üzerinden gerçekleşir. Bir molekülde eşleşmemiş elektron(lar) bulunursa bu tür yapılara radikal ismi verilir. İlaç etken maddesinin indirgenme ya da yükseltgenme mekanizması sonucunda radikalik yapı oluşur. Moleküllerde ki radikalik yapıları tespit etmek için Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi kullanılır.

Bir moleküldeki radikal, EPR parametreleri olan aşırı ince yapı sabiti (hyperfine coupling constants, hfccs) ve g değerleri yardımıyla deneysel spektrumdan tayin edilebilir. g ve hfccs değerleri EPR spektrumundan elde edilebileceği gibi DFT hesaplama metodu ile de başarılı bir şekilde hesaplanabilir. İlaçlar sterilizasyon amaçlı, bazen de kazara radyasyona maruz kalabilmektedirler. Böyle bir durumda da ilaç içerisinde radikal oluşabilir. Radyasyona maruz kalmış bir ilaçta radikal oluşup oluşmadığını tespit etmek önemlidir.

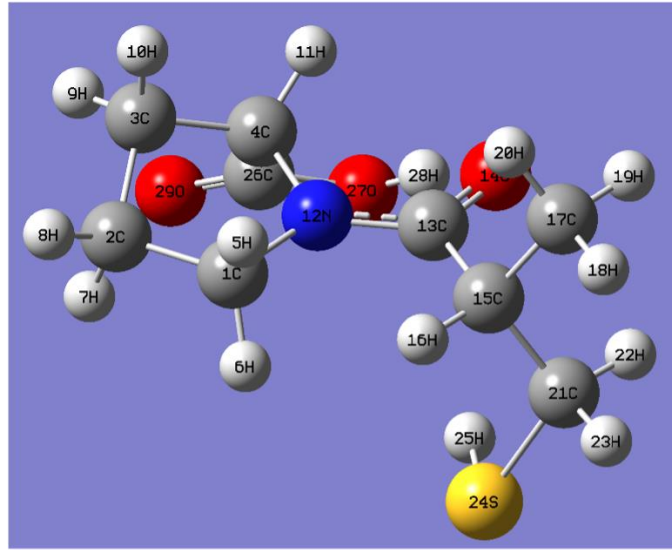
Bu çalışmada ilaç etken maddesi olan Kaptopril molekülünün, ki bu molekül ACE inhibitörü olarak bilinen yüksek tansiyon hastalığı ve kalp yetmezliği tedavisi için kullanılır, moleküler yapısı NMR parametre hesaplamaları (^1H kimyasal kayma değerleri) ve olası radikalleri modellenmiştir. [9-11]. Modellenen olası radikallere ait EPR parametreleri hesaplanmıştır.

MATERYAL VE METOT (MATERIALS AND METHOD)

Kaptopril molekülünün başlangıç yapısı Gaussian 03 programı kullanılarak oluşturuldu [12]. Oluşturulan bu başlangıç yapısı için DFT metodunda B3LYP fonksiyoneli ve 6-31+ G(d) baz seti yardımıyla optimizasyon-frekans hesabı gerçekleştirildi [13-15]. Böylece Kaptopril molekülünün moleküler yapısı açığa çıkarıldı. Kaptopril molekülünün en kararlı yapısı kullanılarak NMR parametresi olan ^1H kimyasal kayma değerleri, DFT metodunda B3LYP/6-31+G(d) fonksiyoneli ve baz seti yardımıyla hesaplandı. ^1H kimyasal kayma değerlerinin hesaplamaları Tetra Metil Silan molekülü referans alınarak DMSO- d_6 çözeltisi içinde gerçekleştirildi. Kaptopril molekülünün hesaplama sonucunda bulunan en kararlı yapısı kullanılarak olası altı radikal modellenmiştir. Modellenen olası altı radikalın g ve hfccs değerleri B3LYP/6-31+G(d) metod-baz seti kombinasyonu ile hesaplanmıştır.

BULGULAR (RESULTS)

Optimizasyon ve frekans hesaplaması sonucunda bulunan en kararlı yapı Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1

Kaptopril molekülünün en kararlı yapısı

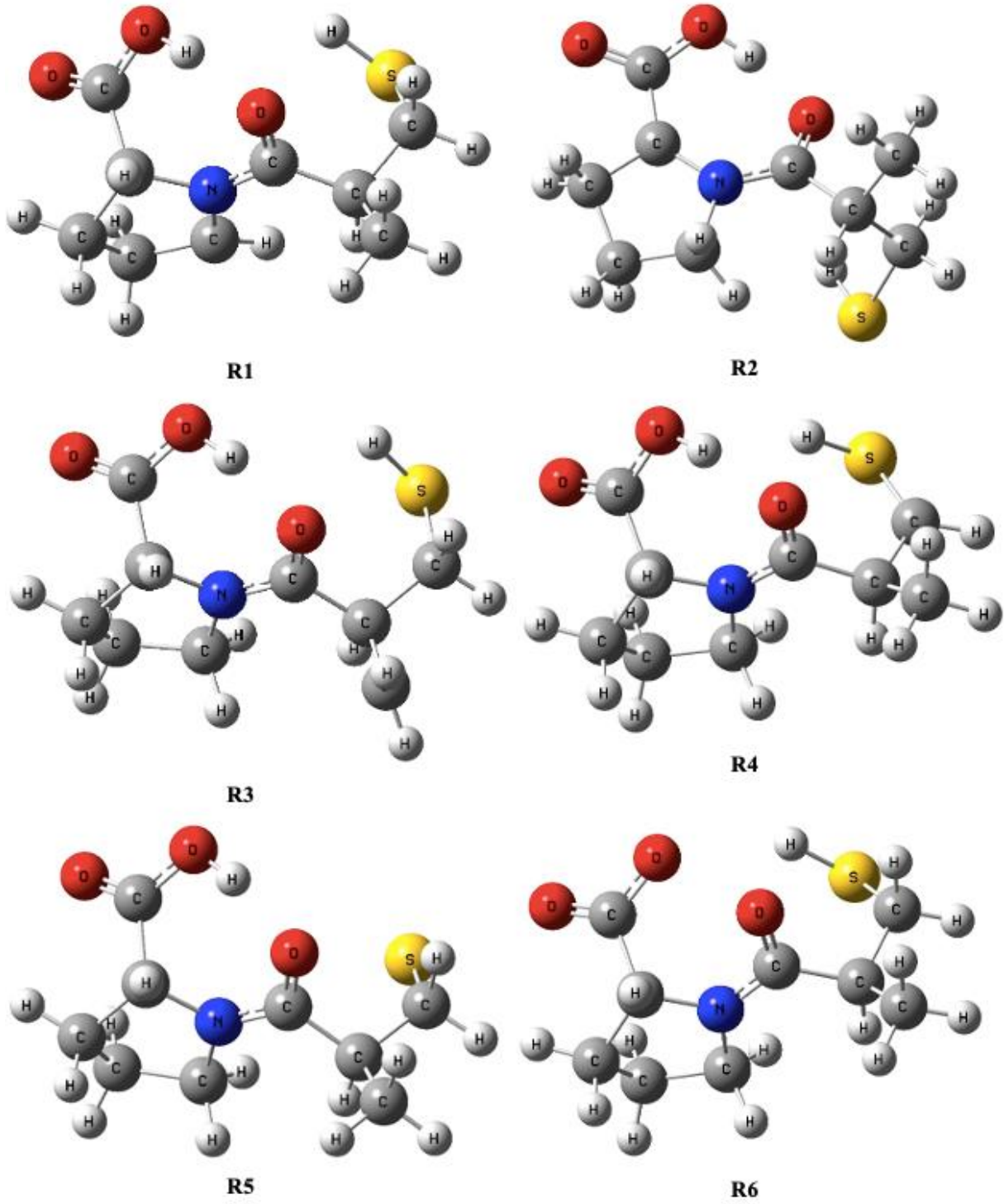
Şekil 1’de gösterilen en kararlı yapı kullanılarak hesaplanan ve literatürde mevcut olan deneysel ^1H kimyasal kayma değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1

Deneysel ve Hesaplanan ^1H Kimyasal Kayma Değerleri

	Teorik Hesaplanan ^1H kimyasal kayma değerleri (ppm)	Deneysel ^1H kimyasal kayma değerleri (ppm) [16]
H5-H6	3.43	3.63
H7-H8	1.71	2.03
H9-H10	1.83	2.07
H11	4.37	4.60
H16	2.61	2.44
H18-H19-H20	0.90	1.17
H22-H23	2.33	2.82
H25	1.59	1.53
H28	10.44	9.81

Kaptopril molekülünün en kararlı yapısı kullanılarak modellenen altı olası radikal Şekil 2’de verilmiştir. Şekil 2’de verilen altı olası radikal modellenirken; R1 radikali için 5 numaralı H atomu, R2 radikali için 11 numaralı H atomu, R3 radikali için 18 numaralı H atomu, R4 radikali için 22 numaralı H atomu, R5 radikali için 25 numaralı H atomu ve R6 radikali içinde 28 numaralı H atomlarının Kaptopril molekülünden kopmuş olduğu dikkate alınmıştır.

**Şekil 2**

Kaptopril molekülünün modellenen olası radikalleri

Modellenen olası alt radikale için B3LYP fonksiyoneli ve 631+G(d) baz seti ile hesaplanan g ve hfccs değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2*Modellenen Altı Olası Radikalin Hesaplanan EPR Parametreleri*

(Gauss)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
H5	-	1.6		-		1.7
H6	15.7	-		-		1.2
H7	37.4	-		-		
H8	20.0	-		-		
H9	-	16.6		-		
H10	-	29.6		-		2.8
N12	1.2			-		
H16	-	-	3.7	34.4		1.2
H19	-	-	23.2	-		
H20	-	-	23.5	-		
H22	-	-	1.2	-	27.9	
H23	-	-	-	22.9	24.6	
H25	-	-	-	11.2		
O27						24.3
g _{iso}	2.0030	2.0036	2.0027	2.0039	2.1303	2.0074

TARTIŞMA VE SONUÇLAR (DISCUSSION AND CONCLUSIONS)

Kaptopril molekülünün en kararlı yapısı Şekil 1’de verilmiştir. Şekil 1’deki yapı incelediğinde molekülde azot atomunun bulunduğu halkanın düzlemsel olmadığı görülmektedir. Ayrıca 28 numaralı H atomu ile 14 numaralı O atomu arasındaki bağ mesafesi 1.709 Å. Bu mesafe hidrojen bağı mertebesinde. Dolayısıyla molekülde H28 ile O14 arasında bir molekül içi hidrojen bağı olduğu söylenebilir. Kaptopril molekülünün en kararlı yapısı kullanılarak hesaplanan ¹H kimyasal kayma değerleri Tablo 1 de verilmiştir. Tablo 1 incelendiğinde 28 numaralı H atomunun kimyasal kayma değeri diğer hidrojenlerin kimyasal kayma değerinden büyüktür. Bu durum 28 numaralı H atomunu hidrojen bağı yaptığını gösterir. Deneysel ¹H kimyasal kayma değerleri [16] ile hesaplanan değerlerin birbirleriyle uyumlu olduğu Tablo 1’den görülmektedir. Spektroskopik özellikler moleküler yapıya bağlı olduğundan hesaplama sonucunda elde edilen Şekil 1’deki moleküler yapının hesaplamalar için kullanılabileceği anlaşılmıştır. Şekil 2’deki moleküler yapı kullanılarak oluşturulan altı olası radikalin hesaplanan EPR parametreleri Tablo 2 de verilmiştir. R1, R2, R3 ve R4 model radikalleri alkil tipi radikallerdir. Yani karbon merkezli radikallerdir. R6 model radikali ise Oksijen merkezli alkoksi tipi radikaldir [17-18]. R1 model radikalinde eşleşmemiş elektronun H6, H7, H8 atomları ile etkileştiği Tablo 2’den görülmektedir. Buna göre R1 model radikali için eşleşmemiş elektronun azot atomunun bulunduğu halka üzerinde lokalize olduğu söylenebilir. R2 model radikali içinse eşleşmemiş elektronun H9, H10 ve H5 atomları ile etkileştiği Tablo 2’den görülmektedir. R2 model radikalinde de eşleşmemiş elektron azot atomunun bulunduğu halka da lokalize olmuştur. R3 model radikali için eşleşmemiş elektron H16, H19, H20, H22 atomları ile etkileşmiştir. Eşleşmemiş elektronun özellikle H19 ve H20 atomları ile etkileşimi büyüktür. Eşleşmemiş elektron kükürt atomunun bağlı olduğu C21 karbon atomu ile C17 karbon atomu arasında lokalize olmuştur. R4 model radikalinde eşleşmemiş elektron C15 numaralı karbon atomu ile S24 numaralı kükürt atomu arasında lokalize olmuştur. R5 model radikalinde S24 numaralı kükürt atomunun bağlı olduğu kol üzerinde lokalize olmuştur. R5 model radikalinin modellenen R1, R2, R3, R4 radikallerine göre g değeri büyük çıkmıştır. R1, R2, R3 ve R4 model radikallerinin g değerleri organik moleküllerde oluşan radikallerin g değerlerine yakinken R5 model radikalinin g değeri bu aralığa girmemektedir. R6 model radikalinde ise eşleşmemiş elektron O27 ile büyük bir etkileşim gösterirken, H5, H6, H10 ve H16 atomları ile küçük etkileşimler gösterdiği Tablo 2’den görülmektedir. Yani R6 model radikali için eşleşmemiş elektron O27 atomu üzerinde lokalizedir.

R6 model radikali alkoksi tipi bir radikaldır. Yani oksijen merkezli bir radikaldır. Alkoksi tipi radikallerin g değeri Karbon merkezli bir radikal tipi olan Alkil radikallerinden genelde büyüktür. Bu hesaplamada alkil tipi radikaller R1, R2, R3 ve R4 model radikalleridir. R6 model radikali için 27 numaralı Oksijen atomunda hfccs değeri Tablo 2 de görölse de bunun deneysel olarak ölçülmesi pek mümkün değildir. Çünkü hfccs çekirdek spini sıfırdan farklı olan bir çekirdek ile eşleşmemiş elektronun etkileşmesinin bir ölçüsüdür. Oksijen atomunun çekirdek spini sıfırdan farklı olan izotopunun doğada bulunma olasılığı % de 0.038 dir. Bundan dolayı oksijen atomu için deneysel olarak hfccs ölçümü yapmak çok zordur.

Bu çalışmada tansiyon ilacı olarak kullanılan Kaptopril molekülünün moleküler yapısı DFT metodu ile açığa çıkarılmıştır. Kaptopril molekülünün ¹H kimyasal kayma değerleri de yine DFT metodu yardımıyla hesaplanmıştır. Hesaplanan ¹H kimyasal kayma değerleri ile deneysel değerler birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Kaptopril molekülünün en kararlı yapısı kullanılarak altı tane olası radikal modellenmiştir. Altı radikalin EPR parametreleri olan g ve hfccs değerleri DFT metodu yardımıyla hesaplanmıştır. Böylece Kaptopril molekülünde oluşabilecek radikallere ait EPR parametreleri literatüre kazandırılmıştır. Hesaplanan EPR parametreleri Kaptopril molekülünde oluşabilecek radikal çalışmaları için gelecekte yapılacak deneylere yol göstermiş olacaktır.

Etik Beyan (Ethical Declaration)

Bu çalışma, 7. Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresinde poster bildirisi özeti şeklinde sunulmuştur.

Yazar Katkıları (Authors Credit)

Araştırma Tasarımı (CRediT 1) H.U.T (%80) – E.T. (%20)

Veri Toplama (CRediT 2) H.U.T. (%60) – E.T. (%40)

Araştırma - Veri Analizi - Doğrulama (CRediT 3-4-6-11) H.U.T (%50) – E.T. (%50)

Makalenin Yazımı (CRediT 12-13) H.U.T (%60) – E.T. (%40)

Metnin Tashihi ve Geliştirilmesi (CRediT 14) H.U.T (%40) – E.T. (%60)

Finansman (Funding)

Bu çalışma kapsamında herhangi bir kurum/kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması (Conflict of Interest)

Yazarların bu çalışma için beyan ettiği herhangi bir çıkar çatışması yoktur. (The authors have no conflicts of interest to disclose for this study.)

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları (SDG)

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları 3: Sağlık ve Kaliteli yaşam

KAYNAKÇA (REFERENCES)

- [1] F. N. Aslan, İ. Varlı, Synchronous fluorescence spectroscopy method based on chemometrics: authentication of extra virgin olive oils harvested in Mut (Mersin) region and refined edible oils, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 5(2) (2023), 278–287. doi:10.47112/neufmbd.2023.25
- [2] M. İ. Özgün, A.B. Batıbay, B. Ünal, Y. R. Eker, A. Terlemez, Investigation of the use of TiO₂ obtained from endodontic NiTi Files in dye-sensitized solar cells, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 5(1) (2023), 1–8. doi:10.47112/neufmbd.2023.4
- [3] K. Çetin, K. Şarkaya, B. Kavakcıoğlu Yardımcı, Bakır (II) iyonu ve histidin içeren polimerlerin *Saccharomyces cerevisiae* mayası üzerindeki antifungal etkileri, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 5(2) (2023). doi:10.47112/neufmbd.2023.24
- [4] E. Ece, H. U.Tasdemir, R. Biyik, A. Ozmen, U. Sayin, Paramagnetic characterization and dosimetric properties of Airfix drug and its ingredients (Montelukast sodium, Sorbitol): An EPR and DFT study, *Radiation Physics and Chemistry*. 195(2022), 110082. doi:10.1016/j.radphyschem.2022.110082
- [5] H. U. Tasdemir, Effects of intramolecular hydrogen bonding on nuclear magnetic resonance, electron paramagnetic resonance and molecular docking studies: Mexiletine molecule, *Journal of Molecular Modeling*. 30(41) (2024). doi:10.1007/s00894-024-05838-y
- [6] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J. Pople, AB INITIO Molecular Orbital Theory, *John Wiley & sons Ltd.*, New York, United States of America, 1986.
- [7] V.G. Malkin, O.L. Malkina, L.A. Eriksson, D.R. Salahub, The calculation of NMR and ESR spectroscopy parameters using density functional theory, in: *Theoretical and computational chemistry*, 1995: pp. 273–347. doi:10.1016/s1380-7323(05)80039-1
- [8] H. U. Tasdemir, E. Turkan, U. Sayin, A. Ozmen, EPR study of gamma-irradiated 2-Bromo-4'-methoxyacetophenone single crystals, *Radiation Effect and Defect in Solids*. 171 (2016), 214–222. doi:10.1080/10420150.2016.1170017
- [9] M.A. Ondetti, B. Rubin, D.W. Cushman, Design of specific inhibitors of Angiotensin-Converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents, *Science*. 196 (1977), 441–444. doi:10.1126/science.191908.
- [10] D.W. Cushman, H.S. Cheung, E.F. Sabo, M.A. Ondetti, Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids, *Biochemistry*. 16 (1977), 5484–5491. doi:10.1021/bi00644a014
- [11] N.S. Akhtar, A.A. Isab, A.R. Al-Arfaj, ¹³C and ¹⁵N NMR studies of the interaction of gold(I) captopril with selenocyanate, selenourea and thiourea in aqueous solution, *Journal of Inorganic Biochemistry*. 3(1997), 197–205. doi:10.1016/S0162-0134(96)00205-X
- [12] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, v.d., Gaussian 03, Revision E.01. Gaussian Inc., Pittsburg PA, 2003.
- [13] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical Review. B, Condensed Matter*. 37 (1988), 785–789. doi:10.1103/physrevb.37.785
- [14] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *The Journal of Chemical Physics*. 98 (1993), 5648–5652. doi:10.1063/1.464913
- [15] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields, *The Journal of Physical Chemistry*. 98 (1994), 11623–11627. doi:10.1021/j100096a001
- [16] H. Kadin, Captopril, in: *Analytical profiles of drug substances*, 1982: pp. 79–137. doi:10.1016/s0099-5428(08)60261-0

- [17] W. A. Bernhard, D. M. Close, J. Huttermann, H. Zehner, The alkoxy radical, RCH_2O , as a free radical product in x-irradiated single crystals of nucleosides and nucleotides, *The Journal of Chemical Physics*. 67(3) (1977), 1211-1219. doi:10.1063/1.434931
- [18] H. U. Tasdemir, U. Sayin, E. Turkkay, A. Ozmen, EPR investigation of gamma irradiated single crystal guaifenesin: A combined experimental and computational study, *Radiation Physics and Chemistry*. 121 (2016), 61–68. doi:10.1016/j.radphyschem.2015.12.016