



مطالعه ی نظری انکپسولاسیون نانوذرات داکاربازین بارگذاری شده بر بستر نانولوله زیست تخریب پذیر بور نیتریدی

مرجانہ صمدی زاده^{*۱}، نسرین مسن آبادی^{*۲} و مهسا علیرضایی^۱

^۱گروه، شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، تهران
^۲گروه، شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، رودهن، تهران

چکیده: پژوهش حاضر که به صورت مطالعه ی کاربردی-توسعه ای انجام گرفته است و به بررسی افزایش کارایی و بهبود ویژگی نانولوله های بور نیتریدی تک دیواره آرمچیر (۶۰) به عنوان نانوحامل برای داروی داکاربازین می پردازد. این بررسی به طریق نظری به بارگذاری داروی داکاربازین بر روی نانولوله نیترید بور (۶۰) در جهات متفاوت می پردازد و اثرات ناشی از عدم استقرار الکترونی، برهمکنش های الکترواستاتیکی و دافعه های فضایی را بر ویژگی ساختاری، الکترونی و واکنش پذیری داروی داکاربازین بر بستر نانولوله نیترید بور (۶۰) با طول ۶ آنگستروم مورد بررسی قرار گرفت و محاسبات گفته شده با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابعیت چگالی، (Density Functional Theory) DFT، در سطح نظری محاسباتی B3LYP/6-31G* به کار گرفته شد. از توزیع اوربیتال های مولکولی نیز برای فهم تغییرات الکترونی ساختارها، انرژی جذب (E_{ad}) و هدایت الکتریکی در طی فرایند جذب استفاده شد. همچنین، از آنالیز (Natural Bond Orbital analysis) NBO، برای محاسبه اثرات انتقالات الکترونی ناشی از برهمکنش های استریوالکترونی و برهمکنش های الکترواستاتیکی و سایر ویژگی سیستم های مورد نظر به کار گرفته شد. نقش پارامترهای ساختاری، انتقالات الکترونی، انرژی اوربیتال های دهنده و پذیرنده الکترون، جمعیت های اوربیتالی و دانسیته بار بر بستر نانولوله های نیترید بور در واکنش با داروی داکاربازین مورد بررسی قرار گرفت. به منظور تعیین خاصیت رسانایی الکتریکی و رفتار شیمیایی نانولوله های بور نیتریدی در واکنش با داکاربازین، انرژی های الکترونی و ممان های دوقطبی مورد محاسبه قرار گرفت.

واژگان کلیدی: داکاربازین، نانولوله نیترید بور (۶۰)، انرژی جذب، تئوری تابعیت چگالی، برهمکنش های الکترواستاتیکی

*Masnabdi@riau.ac.ir

دارورسانی نوین دارای عوارض جانبی کمتر و کارایی بیشتری هستند. بنابراین، این سیستم ها برای استفاده از مواد و فرایند تولید، دارای محدودیتهای زیادی هستند. لازم به ذکر است که سیستم های مذکور باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشند تا بتواند به آسانی به دارو اتصال یابد و از بدن حذف شوند و فرایند تولید آن ها نیز به دقت باید کنترل شود [۱و۲]. در سال های

۱- مقدمه

دارورسانی یکی از مهمترین و پیچیده ترین شاخه های داروسازی است که امروزه با به کارگیری علوم دیگر گسترش چشمگیری داشته است. این پیشرفت ها به ویژه در زمینه مکانیسم ها و سیستم های دارورسانی بسیار تاثیرگذار است. سیستم های

تاریخ دریافت : ۱۴۰۰/۰۴/۱۹

زمستان ۱۴۰۰ | شماره ۴ | سال هشتم

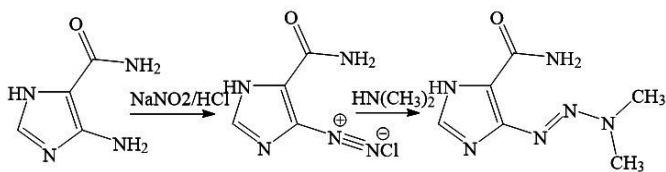
۱۲۴

تاریخ پذیرش : ۱۴۰۰/۰۷/۰۳

DOR: 20.1001.1.24235628.1400.8.4.15.0



بررسی قرار دادند. شلی و همکارانش [۱۶] مشتق نمک دیازونیم داکاربازین را از واکنش بین ۴-دیازوئیدیدول-۵-کربوکسامید و نیتريت سدیم در محلول اسیدی تهیه کردند و در ادامه برای تولید داکاربازین، نمک دیازونیم را با دی متیل آمین مورد واکنش قرار دادند (شکل ۱).



شکل ۱: سنتز داکاربازین [۱۶]

در این پژوهش، مقدار واکنش پذیری ساختار داکاربازین $(C_6H_{10}N_6O)$ در حضور نانولوله بور نیتريد $(B_{30}H_{24}N_{30})$ با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی، (Density Functional Theory) DFT در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ بررسی شده است و همچنین، در این بررسی نحوه قرارگیری و بارگذاری داوری داکاربازین بر بستر نانولوله با کمترین انرژی بهینه مورد بررسی قرار گرفت، در این پژوهش، خصوصیات واکنش پذیری جذب فیزیکی داوری داکاربازین در حضور نانولوله بور نیتريد مورد بررسی قرار گرفت و تغییرات ویژگی ساختاری و الکترونی داوری بر بستر نانولوله مورد بررسی قرار گرفت.

۲- بخش تجربی

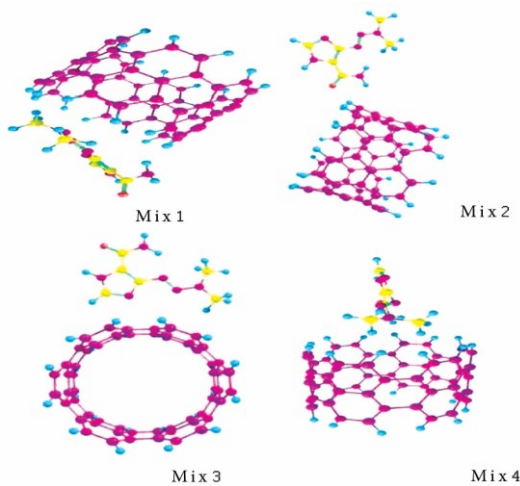
۲-۱- محاسبات

پژوهش حاضر مطالعه ی کاربردی-توسعه ای است که به بررسی افزایش کارایی و بهبود ویژگی نانولوله های بور نیتريد تک دیواره آرمچیر (۶۶) $(B_{30}H_{24}N_{30})$ ، به عنوان نانوحامل برای داوری داکاربازین $(C_6H_{10}N_6O)$ می پردازد. با بدست آوردن یک سری پارامترها از محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع چگالی الکترونی و محاسبات اوربیتال مولکولی در سطوح نظری $B3LYP/6-31G^*$ به منظور کمینه کردن انرژی ساختارهای داوری داکاربازین و نانولوله بور نیتريد آرمچیر (۶۶) تک دیواره به تنهایی و در حضور یکدیگر با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ انجام شد [۱۷]. ساختار هندسی مولکول های داکاربازین، نانولوله

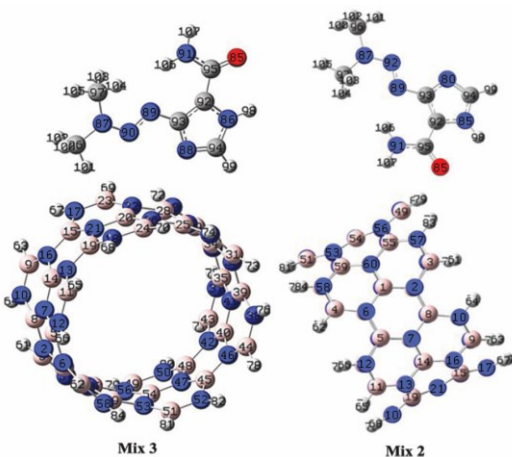
اخیر دارورسانی جایگاه مناسب و با اهمیتی در صنعت داروسازی پیدا کرده است. بدین ترتیب که تعداد زیادی از دانشمندان فعال در این حیطه به توسعه استراتژی های دارورسانی هدفمند برای درمان بیماریهای تهدیدکننده ی سلامت بشر پرداخته اند و مواردی از آنها را به بازار عرضه کردند. از لحاظ نظری نیز هر سیستم تحویل هدفمند دارو باید دو ویژگی داشته باشد، یکی افزایش کارایی دارو در بافت بیمار و دیگری کاهش سمیت دارو در سایر بافت های سالم. تحقیقات زیادی انجام شده است که نشان می دهد نانولوله های کربنی ذاتا سمی نیستند و می-توانند به عنوان نانوحامل های خوب در نظر گرفته شوند. نانولوله بور نیتريدی با توجه به ویژگی مکانیکی ویژه، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی، استحکام و مهمتر از تمام ویژگی های ذکر شده، قابلیت زیست سازگاری بالاتری نسبت به سایر نانولوله های دیگر دارد [۳]. نانولوله های بور نیتريدی ویژگی الکترونیکی آنها به کایرالیته و قطر آنها بستگی ندارد و همچنین، دارای آب گریزی بالا، مقاومت در برابر اکسیداسیون و گرما هستند و در زمینه های کاربردی پزشکی و زیست پزشکی به طور گسترده و وسیعی مورد پژوهش قرار گرفته اند [۴]. نانولوله بور نیتريدی موادی زیست تخریب و غیرسمی هستند که امکان بهره برداری از آنها را در نانوپزشکی و نانوفناوری به عنوان نانوحامل ها را می دهد [۵-۱۲]. داکاربازین یک داروی ضد سرطان می باشد و همچنین این دارو در درمان ملانوما و لنفوم هوجکین کاربرد دارد [۳]. نوسبومر و همکارانش [۱۳] در پژوهش هایشان نشان دادند که از متداول ترین داروهای ضد سرطان، داوری داکاربازین است. ایرادیان و همکارانش [۱۴] خصوصیات فیزیکی، شیمیایی، فعالیت ضدسرطان داکاربازین و آنالوگ های این دارو و مشتقات آلکیلاسیون جدیدی از ایمیدازون را مورد مطالعه قرار دادند و نشان دادند که ایمیدازون نسبت به داکاربازین از لحاظ پایداری و فعالیت مزیت دارد و می تواند برای درمان ملانوم بدخیم و سارکوم بافت نرم و در شیمی درمانی ترکیبی مورد استفاده قرار گیرد.

روزبوم و همکارانش [۱۵] نیز مهمترین آنزیمهای مربوط به فعال سازی دارو را به خصوص از لحاظ توزیع در بافت و در سلولهای تومور و همچنین، مقدار توزیع دارو در گردش خون را مورد

استاندارد بهینه شدند. ساختار داروی ضدسرطان داکاربازین مخلوط در جهات متفاوتی از ساختارهای هندسی نانولوله بور نیتريدی (۶ع) به طول ۶ آنگستروم (تک دیواره ی آرمیچری) قرار داده شد و انرژی‌های الکترونی مربوط به مخلوط های متفاوت از دارو با نانولوله به روش محاسبات نیمه تجربی PM3 محاسبه شد. از بین تمامی جهتهای مورد بررسی برای برهمکنش داروی داکاربازین و نانولوله بورنیتريدی، بهترین مخلوط با انرژی کمینه بدست آمد (شکل ۲ و جدول ۱). انرژی جذب مولکول داروی داکاربازین بر سطح نانولوله بور نیتريدی با جهت گیری ها و فواصل متفاوت نسبت به هم محاسبه شده است. از بین تمامی جهت‌گیری‌های مورد بررسی برای برهمکنش، پایدارترین مخلوط‌ها، دو مخلوط Mix2 و Mix3 بودند.



شکل ۲: ساختارهای حاصل از برهمکنش داروی داکاربازین با نانولوله بورنیتريدی در جهات متفاوت با انرژی الکترونی کمینه



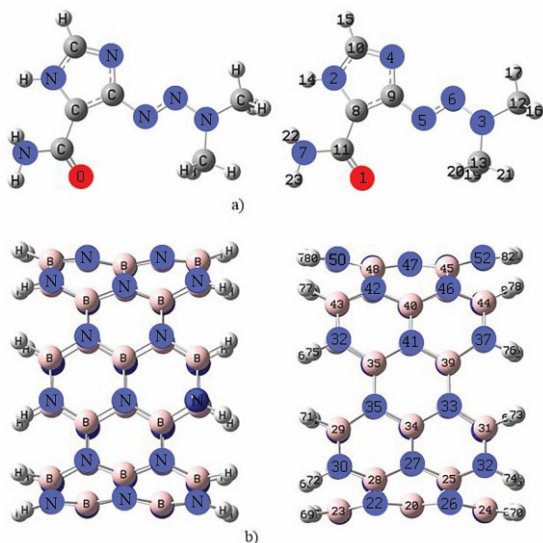
بور نیتريدی آرمچیر (۶ع) به ترتیب توسط برنامه های کم در [۱۸] ترسیم شد و با روش $B3LYP/6-31G^*$ از لحاظ انرژی بهینه شدند. ساختار الکترونی بسیار پایدار حاصل از واکنش این ترکیبات، از طریق اسکن کردن زوایای پیوندی و فاصله پیوندی با استفاده از برنامه گوس ویو ۵ [۱۹]، بین دارو و نانولوله بور نیتريدی تک دیواره آرمچیر تعیین شد و همچنین، در این پژوهش، محاسبات فرکانس به منظور تعیین توابع ترمودینامیکی برای ساختارهای داروی داکاربازین و نانولوله بور نیتريدی و مخلوط‌های پایدار در فاز گازی با روش $B3LYP$ و سری پایه 6-31G* انجام شد. بررسی برهمکنش اوربیتال های مولکولی و نمودارهای چگالی حالت با محاسبات در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ برای ترکیبات مذکور با استفاده از آنالیز NBO انجام شد [۲۰ و ۲۱].

در این پژوهش، به بررسی فاکتورهای مربوط به فعالیت شیمیایی ساختارهای مورد مطالعه پرداخته شد. این فاکتورها شامل انرژی هومو (HOMO)، انرژی لومو (LUMO)، انرژی گپ (E_{gap}) و ممان دوقطبی است. انرژی گپ در واقع نشان دهنده مقدار رسانایی مولکول است و هرچه قدر این انرژی کمتر باشد، مولکول رساناتر است. سختی شیمیایی نشان دهنده مقاومت در برابر توزیع الکترون و یا انتقال بار است. کمتر بودن این پارامتر نشان دهنده فعالیت شیمیایی بیشتر مولکول است. ضریب الکتروفیلیسیته و الکترون خواهی، مقدار تمایل مولکول به پذیرش الکترون را تخمین میزند [۲۲ و ۲۳]. بالا بودن این پارامترها نشان دهنده تمایل بیشتر مولکول به پذیرش الکترون و در نتیجه فعالیت شیمیایی بیشتر است. همچنین پارامترهای ترموشیمیایی شامل آنتالپی تشکیل، انرژی آزاد گیس تشکیل، مولکول و انرژی گرمایی برای ساختارهای بهینه شده محاسبه و نتایج آنها مورد بررسی قرار گرفت.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- بهینه سازی و انرژی جذب

ساختار داروی داکاربازین ($C_6H_{10}N_6O$) و نانولوله بور نیتريدی تک دیواره آرمچیر (۶ع) ($B_{30}H_{24}N_{30}$)، با به کارگیری روش $B3LYP$ و با مجموعه پایه 6-31G* در فاز گازی در شرایط



شکل ۳: ساختارهای حاصل از برهمکنش داروی داکاربازین با نانولوله بور نیتریدی با کمینه ترین انرژی الکترونی

شکل ۳: ساختارهای حاصل از برهمکنش داروی داکاربازین با نانولوله بور نیتریدی با کمینه ترین انرژی الکترونی

جدول ۱: مقادیر انرژی محاسبه شده در جذب داکاربازین از جهات متفاوت با نانولوله نیتريد بور با روش محاسباتی نیمه تجربی PM3

مخلوط داکاربازین-نانولوله	E_{el}
Mix1	-2.4281563
Mix2	-2.4331145
Mix3	-2.4384980
Mix4	-2.42884580

سپس، ساختار الکترونی پایدار داروی داکاربازین در دو مخلوط Mix2 و Mix3 را با استفاده از محاسبات تئوری تابع چگالی الکترون (DFT) و با به کارگیری روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G* بهینه شد (شکل ۳). واکنش جذب مابین دارو و نانولوله گرمازا می باشد و از نظر انرژی (در دمای محیط °C ۲۵ و فشار ۱ atm) انجام پذیر است (شکل ۳). با توجه به جدول ۲، مقادیر انرژی الکترونی بهینه سازی داروی داکاربازین، نانولوله نیتريد بور آرمچیر (۶۶)، سیستم داکاربازین-نانولوله ی بور نیتريد (Mix2) و (Mix3) استفاده از روش B3LYP/6-31G* به ترتیب ۱۹۰۸۱۵/۵۰۳، -۱۵۰۹۶۱/۳۱۵، -۴۰۰۵۶۳/۸۶۶۵ و ۱۹۱۰۱۸۸/۷۳۵- کیلوکالری برمول محاسبه شد که مقادیر محاسبه شده انرژی های مخلوط های بهینه شده نشان می دهند که وقتی داروی داکاربازین بر بستر نانولوله نیتريد بور بارگذاری می شود، نسبت به زمانی که به تنهایی در نظر گرفته می شود، بسیار پایدار می شود. بدین معنا است که بارگذاری دارو بر نانولوله بور نیتريدی باعث پایداری بیشتر دارو می شود.

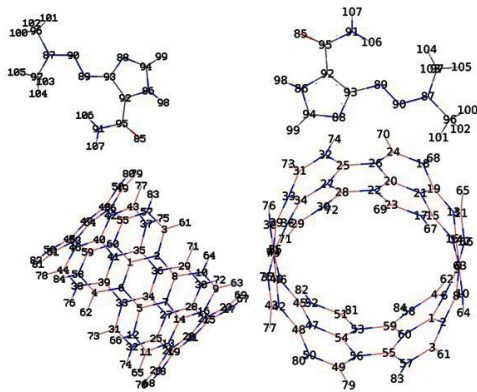
شکل ۴: ساختارهای بهینه؛ (آ) داکاربازین (ب) نانولوله نیتريد بور (6,6-6) با روش محاسباتی B3LYP/6-31G*

جدول ۲: مقادیر توابع ترمودینامیکی حاصل از محاسبات فرکانس برای داکاربازین و نانولوله نیتريد بور و مخلوط داکاربازین- نانولوله نیتريد بور در فاز گازی برحسب کیلوکالری بر مول و انتروپی بر حسب کالری بر مول درکلین

ترکیبات	$G+E_{el}$	$H+E_{el}$	$E_{Thermal}+E_{el}$
Drug	-400476.1409	-400441.3141	-400441.9065
nanotube	-1509284.055	-1509217.738	-1509218.33
Mix2	-1909767.981	-1909675.247	-1909675.84
Mix3	-1909763.35	-1909672.046	-1909672.638

	$E_0=ZPE+E_{el}$	E_{el}	S
Drug	-400450.1664	-400563.8665	116.810
nanotube	-1509244.132	-1509611.315	222.428
Mix2	-1909711.254	-190815.503	311.029
Mix3	-1909707.779	-1910188.735	306.237

جالب توجه است که قرارگیری دارو بر روی دهانه ی نانولوله و بر بدنه ی نانولوله از لحاظ پایداری یکسان است و مشابهت مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی در دو مخلوط (Mix2) و (Mix3) دلالتی بر این حقیقت است. همچنین با توجه به جدول ۳، انرژی جذب (E_{ad}) داکاربازین در مخلوط های (Mix2) و (Mix3) با نانولوله بور نیتريدی برابر $-7/8$ و $-3/1$ کیلو کالری بر مول است. بنابراین، به نظر می رسد قرارگیری و بارگذاری داروی داکاربازین در Mix2 نسبت به Mix3، به مقدار $4/7$ کیلوکالری برمول گرمازاتر است. هر چند این مقدار انرژی چندان چشمگیر نیست و تقریباً انرژی جذب دارو در دو مخلوط به یکدیگر نزدیک است. نتایج حاصل از مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی



شکل ۵: شماره گذاری اتم ها در ساختارهای بهینه کمخلوط های Mix و Mix2

3

محاسبات NBO، در سطوح نظری $DFT: B3LYP/6-31G^*$ برهمکنش های پیوندی و ضدپیوندی را نشان می دهد که برای مخلوط های (Mix2 و Mix3) داکارباژین- نانولوله بور نیتريدی، بیشترین انرژی رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی $E2 = 7/44 LP(2)O85 \rightarrow BD^*(1)N50-H80$ کیلوکالری بر مول) است که مربوط به انتقالات الکترونی از داروی داکارباژین به نانولوله بور نیتريدی است (جدول ۴).

در (Mix2) مجموع انرژی های رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی از سوی داروی داکارباژین به نانولوله بور نیتريدی (۱۱/۲۲) بیش از نامستقر شدن الکترون از سوی نانولوله بور نیتريدی به داروی داکارباژین (۲/۲۸) است. همچنین، در (Mix3) مجموع انرژی های رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی از سوی داروی داکارباژین به نانولوله بور نیتريدی (۳/۸۱) بیش از نامستقر شدن الکترون از سوی نانولوله بور نیتريدی به داروی داکارباژین (۰/۸۹) است. با مقایسه مقادیر انرژی رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی در هر دو مخلوط (Mix2 و Mix3) متوجه می شویم که یکی از دلایل پایداری مخلوط Mix2 نسبت به Mix3، بدلیل افزایش در مقادیر انرژی رزونانسی دارو به نانولوله است.

مقادیر (F_{ij}) (مقدار همپوشانی اوربیتالی)، با استفاده از محاسبات NBO برای عدم استقرار الکترونی مربوط به انتقال الکترونی $LP(2)O85 \rightarrow BD^*(1)N50-H8$ ، در مخلوط داکارباژین- نانولوله بور نیتريدی (Mix2) معادل با ۰/۰۶۸ در واحد اتمی می باشد. با مقایسه مقدار عددی F_{ij} (مقدار همپوشانی اوربیتالی) بدست آمده برای سایر انتقالات الکترونی (جدول ۴)،

نشان می دهند که مخلوط های (Mix2) و (Mix3) انرژی جذب از نظر ترمودینامیکی مساعد است و بیانگر برهمکنش قوی و مناسب داروی داکارباژین با نانولوله بور نیتريدی و پایداری دارو را در هر دو مخلوط (Mix2) و (Mix3) را نشان می دهد.

براساس نتایج بدست آمده از محاسبات توابع ترمودینامیکی، واکنش مربوط به جذب داروی داکارباژین بر نانولوله در فاز گازی گرمازا می باشد و همچنین انرژی جذب مربوط به مخلوط های واکنش دارو- نانولوله) از رابطه (۱) تا (۴) زیر بدست می آید (جدول ۳):

$$\Delta G = G(\text{دارو}) + G(\text{نانولوله}) - [G(\text{دارو-نانولوله})] \quad (۱)$$

$$\Delta H = H(\text{دارو}) + H(\text{نانولوله}) - [H(\text{دارو-نانولوله})] \quad (۲)$$

$$\Delta S = S(\text{دارو}) + S(\text{نانولوله}) - [S(\text{دارو-نانولوله})] \quad (۳)$$

$$\Delta E = E(\text{دارو}) + E(\text{نانولوله}) - [E(\text{دارو-نانولوله})] \quad (۴)$$

جدول ۳: مقادیر انرژی های محاسبه شده ی جذب داروی داکارباژین بر سطح نانولوله بور نیتريدی در فاز گازی (در Mix2 و Mix3)

مخلوط	ΔG	ΔH	ΔE_0	$\Delta E_{Thermal}$
Mix2	-7.785	-16.195	-16.956	-15.603
Mix3	-3.154	-13.174	-13.481	-12.401

۲-۳- بررسی اوربیتال های پیوند طبیعی (NBO)

در آنالیز NBO توابع موج الکترونی برحسب یک سری از اوربیتال های لوویس اشغال شده و یک دسته از اوربیتال های مستقر اشغال نشده لوویسی تفسیر می شود و در اثر انتقال الکترون بین اوربیتال های اشغال شده لوویس دهنده (donor) و اوربیتال های اشغال نشده لوویس پذیرنده (acceptor)، اوربیتال های مولکولی جدید بسیار پایدارتر از اوربیتال های لوویس خالص هستند که با پایدار کردن توابع موج الکترونی همراه می باشد. از آنجایی که اثر ناشی از عدم استقرار الکترونی غیرکووالانسی با برهمکنش بین اوربیتال های مولکولی دهنده و پذیرنده الکترون همراه می شوند. بنابراین، طبیعی است که برای توضیح آن ها به صورت (دهنده-گیرنده) انتقال بار با نوع اسید لوئیس- باز لوئیس تعمیم یافته در نظر گرفته می شود.

است (جدول ۴).

جدول ۴: انرژی‌های رزونانسی، اختلاف انرژی اوربیتال‌ها و مقدار همپوشانی اوربیتالی با استفاده از محاسبات DFT در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ (مربوط به Mix2)

Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)/ kcal/mol	$\Delta E/$ a.u.	F(i,j)/ a.u.
از نانولوله به داکاربازین				
LP (1) N 50	BD*(1) N 91 H 107	2.17	0.7	0.038
از داکاربازین به نانولوله				
LP (1) O 85	BD*(1) N 50 - H 80	3.25	1.17	0.055
LP (2) O 85	BD*(1) N 50 - H 80	7.44	0.75	0.068
داکاربازین در Mix2				
BD (2)N88-C 94	BD*(2) C 92 - C 93	22.92	0.33	0.083
BD (2)C 92 -C93	BD*(2) O 85 - C 95	22.49	0.27	0.072
LP (2) O 85	BD*(1) N 91 - C95	20.04	0.74	0.111
LP (2) O 85	BD*(1) C 92 - C 95	18.92	0.71	0.105
LP (1) N 86	BD*(2) N 88 - C 94	51.62	0.27	0.108
LP (1) N 86	BD*(2) C 92 - C 93	33.34	0.3	0.09
LP (1) N 87	BD*(2) N 89 - N 90	66.77	0.23	0.11
LP (1) N 91	BD*(2) O 85 - C 95	70.62	0.26	0.125
BD*(2)O85 -C95	BD*(2) C 92 - C 93	180.28	0.02	0.081
BD*(2)N88-C 94	BD*(2) C 92 - C 93	82.01	0.02	0.063
BD*(2)N89-N 90	BD*(2) C 92 - C 93	28.64	0.07	0.062

زمانی که داروی داکاربازین در حضور نانولوله بور نیتريد (Mix3) قرار می‌گیرد، بیشترین مقدار انرژی رزونانسی مربوط به انتقال الکترونی $BD^*(2) C92-C93 \rightarrow BD^*(2) N88-C 94$ با $E2 = 71/60$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی LP $BD^*(2) O85-C95 \rightarrow (1)N91$ با $E2 = 65/58$ کیلوکالری بر مول و انتقال الکترونی $LP (1)N87 \rightarrow BD^*(2)N89-N90$ با $E2 = 65/94$ کیلوکالری بر مول است (جدول ۵)

جدول ۵: انرژی‌های رزونانسی، اختلاف انرژی اوربیتال‌ها و مقدار همپوشانی اوربیتالی با استفاده از محاسبات DFT در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ (مربوط به Mix3)

Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)/ kcal/mol	$\Delta E/$ a.u.	F(i,j)/ a.u.
از نانولوله به داکاربازین				
BD (2) B20 - N 21	BD*(1) C 96 - H 101	0.57	0.74	0.02
BD*(2) B20 - N 21	BD*(1) C 96 - H 101	0.22	0.40	0.023
از داکاربازین به نانولوله				
LP (1) N88	BD*(2) B 25 - N 26	1.01	0.44	0.02
LP (1) N88	BD*(2) B 28 - N 30	1.11	0.44	0.021
داکاربازین در MIX3				

می‌توان بیان کرد که افزایش مقدار همپوشانی اوربیتالی، با افزایش انرژی‌های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی رابطه مستقیم دارد.

جالب توجه است که محاسبات توابع ترمودینامیکی و مقدار تغییرات در توابع ترمودینامیکی از جمله، انرژی آزاد گیبس ΔG و تغییرات آنتالپی ΔH برهمکنش محاسبه شده در فاز گازی، گرمازا است و برهم‌کنش مناسب بین داروی داکاربازین و نانولوله بورنیتريدی را توجیه می‌کند، بر اساس نتایج حاصل از محاسبات NBO، اثرات استریوالکترونی در ارتباط با عدم استقرار الکترونی نیز در تعیین افزایش پایداری مخلوط داکاربازین-نانولوله نیتريد بور غالب است (جداول ۴، ۵ و ۶).

همان طوری که مقادیر انرژی رزونانسی در جدول ۶ برای داروی داکاربازین نسبت به زمانی که دارو در حضور نانولوله نیتريد بور قرار می‌گیرد، برخی از انتقال الکترونی از نظر نوع انتقال و مقدار انرژی رزونانسی دچار تغییر می‌شوند. جدول ۶ نوع انتقال الکترونی، انرژی‌های رزونانسی ناشی از انتقال الکترونی ($E(2)/kcal/mol$)، اختلاف انرژی اوربیتال‌های مولکولی دهنده و پذیرنده الکترون ($\Delta E = E(j) - E(i)$, a.u.)، مقدار همپوشانی اوربیتالی (F_{ij} , a.u.) برای داروی داکاربازین به تنهایی و داروی داکاربازین در حضور نانولوله بور نیتريدی را نشان می‌دهد.

برای داروی داکاربازین به تنهایی بیشترین مقدار انرژی رزونانسی مربوط به انتقال الکترونی $BD^*(2)N4-C10 \rightarrow BD^*(2)C8$ با $E2 = 76/27$ کیلوکالری بر مول، $LP(1)N3 \rightarrow BD^*(2)N5-N6$ با $E2 = 60/06$ کیلوکالری بر مول و $LP(1)N2 \rightarrow BD^*(2)N4-C10$ با $E2 = 48/69$ کیلوکالری بر مول می‌باشد. زمانی که داروی داکاربازین در حضور نانولوله بور نیتريدی (Mix2) قرار می‌گیرد، بیشترین مقدار انرژی رزونانسی مربوط به انتقال الکترونی $BD^*(2) O85-C95 \rightarrow BD^*(2) C92-C93$ با $E2 = 180/28$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی $BD^*(2)N88-C94 \rightarrow BD^*(2)C92-C93$ با $E2 = 82/01$ کیلوکالری بر مول و انتقال الکترونی $LP(1)N91 \rightarrow BD^*(2) O85-C95$ با $E2 = 70/62$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی $LP(1)N87 \rightarrow BD^*(2)N89-N90$ با $E2 = 66/77$ کیلوکالری بر مول

قرارگیری دارو بر روی نانولوله (ع۶) ایجاد می شود. با در نظر گرفتن Mix3، سطح انرژی اوربیتال ضدپیوندی پذیرنده الکترون BD*(2) O85-C95، سطح انرژی اوربیتال دهنده الکترون BD(2)C92- C93 (-۰/۲۵۷۳۴) نسبت به همین اوربیتال در دارو به تنهایی BD (2)C8-C9 (-۰/۲۵۳۰۱) افزایش یافته و برای Mix2، در اثر عدم استقرار الکترونی از اوربیتال دهنده الکترون LP (1)N87 به اوربیتال ضدپیوندی پذیرنده الکترون BD*(2)N89-N90، سطح انرژی اوربیتال دهنده الکترون BD(2)C92-C93 (-۰/۲۶۰۱۷) نسبت به همین اوربیتال در دارو به تنهایی افزایش داشته است و با در نظر گرفتن Mix3، همچنین در اثر عدم استقرار الکترونی از اوربیتال دهنده الکترون LP(2)O 85 به اوربیتال ضدپیوندی پذیرنده الکترون BD*(2)N91-C95، سطح انرژی اوربیتال دهنده الکترون LP(2)O 85 (-۰/۲۲۹۳۸) نسبت به همین اوربیتال در داکاربازین به تنهایی LP(2)O1 (-۰/۲۲۸۶۹) افزایش یافته است و در Mix2 و Mix3، در اثر عدم استقرار الکترونی از اوربیتال دهنده الکترون LP (1)N87 به اوربیتال ضدپیوندی پذیرنده الکترون BD*(2)C92-C93، سطح انرژی اوربیتال ضدپیوندی پذیرنده الکترون BD*(2)C92-C93 به ترتیب معادل (۰/۰۳۶۳۶) و (۰/۰۳۲۷۸) می باشد که نسبت به همین اوربیتال در دارو به تنهایی BD*(2)C8-C9 (۰/۰۳۸۲۹) افزایش یافته است (جدول ۶ و ۷).

در Mix2 و Mix3، داکاربازین- نانولوله بور نیتريد، با نامستقر شدن الکترونی BD*(2)N89-N 90→BD*(2)C92- C93 جمعیت الکترونی اوربیتال دهنده الکترون BD*(2)N89- N90 (۰/۳۹۲۵۸) و (۰/۳۹۲۹۷) نسبت به همین اوربیتال در دارو به تنهایی BD*(2)N5-N6 (۰/۳۷۲۴۷) کاهش یافته و همچنین، در ارتباط با انتقال الکترونی BD*(2)N89-N90→BD*(2)C92-C93، جمعیت الکترونی اوربیتال دهنده الکترون BD*(2)C92-C93 (۰/۳۹۹۲۱) و (۰/۴۰۵۲۰) نسبت به همین اوربیتال در داکاربازین به تنهایی BD*(2)N5-N6 (۰/۳۹۶۶۶) کاهش یافته است. با مقایسه ی مقادیر انرژی رزونانسی دارو به تنهایی و داور در مخلوط های Mix2 و Mix3 مشخص می شود، انتقال الکترونی BD*(2)N89-N90→BD*(2)C92-C93 بیشترین تغییر در بین انتقالات الکترونی است (جدول ۷).

BD (2) N88 – C 94	BD*(2) C 92 – C 93	22.45	0.33	0.083
BD (2) C92 – C 93	BD*(2) O 85 – C 95	20.93	0.28	0.071
BD (2) C92 – C 93	BD*(2) N 89 – N 90	16.58	0.22	0.056
LP (2) O85	BD*(1) N 91 – C 95	23.89	0.72	0.119
LP (2)O85	BD*(1) C 92 – C 95	19.45	0.69	0.105
LP (1) N86	BD*(2) N 88 – C 94	52.68	0.27	0.108
LP (1) N86	BD*(2) C 92 – C 93	33.57	0.30	0.009
LP (1) N87	BD*(2) N 89 – N 90	65.94	0.23	0.109
LP (1) N91	BD*(2) O 85 – C 95	65.58	0.27	0.122
BD*(2) N 88 – C 94	BD*(2) C 92 – C 93	71.60	0.03	0.062
BD*(2) N 89 – N 90	BD*(2) C 92 – C 93	28.27	0.07	0.063

جدول ۶: انرژی های رزونانسی، اختلاف انرژی اوربیتال ها، مقدار همپوشانی برای دارو به تنهایی

Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)/ kcal/mol	ΔE/ a.u.	F(i,j)/ a.u.
BD (2) N 4-C10	BD*(2) C 8 – C 9	22.47	0.34	0.083
BD (2)C8 -C9	BD*(2) O 1 – C 11	21.00	0.30	0.071
BD (2) C 8 – C 9	BD*(2) N 4 – C 10	14.52	0.27	0.057
BD (2) C 8 – C 9	BD*(2) N 5 – N 6	14.87	0.24	0.055
LP (2) O1	BD*(1) N 7 – C 11	26.7	0.65	0.119
LP (2) O1	BD*(1) C 8 – C 11	20.62	0.69	0.109
LP (1) N2	BD*(2) N 4 – C 10	48.69	0.28	0.106
LP (1) N2	BD*(2) C 8 – C 9	29.69	0.31	0.086
LP (1) N3	BD*(2) N 5 – N 6	60.06	0.24	0.107
BD*(2) N4-C10	BD*(2) C 8 – C 9	76.27	0.02	0.063
BD*(2) N5 – N 6	BD*(2) C 8 – C 9	40.07	0.05	0.065

جمعیت های الکترونی و انرژی اوربیتال های پیوندی و ضدپیوندی در مخلوط داروی داکاربازین-نانولوله (Mix2) و Mix3، نانولوله نیتريد بور و داروی داکاربازین محاسبه شده است. براساس محاسبات NBO، بیشترین مقدار انرژی های رزونانسی مربوط به نامستقر شدن الکترونی برای داروی داکاربازین در مخلوط دارو- نانولوله نیتريد بور (Mix2) انتقالات الکترونی، BD*(2)O85-C95→BD*(2)C92-C93، LP(1)N91→BD*(2)N88-C94→BD*(2)C92-C93، LP(1)N87→BD*(2)O 85 – C95 و BD*(2)N89، به خصوص انتقال الکترونی BD*(2)O85-N90 می باشد. به خصوص انتقال الکترونی BD*(2)O85-C93→BD*(2)C92-C93 با بارگذاری دارو روی نانولوله موجب ایجاد این انتقال با ۱۸۰/۲۸ کیلوکالری برمول با انرژی رزونانسی عدم استقرار الکترونی است که در بین انتقالات، انتقال الکترونی جالبی است که بین برهم کنش دارو با نانولوله اتفاق افتاده است. لازم به ذکر است که انتقالات مذکور در داروی داکاربازین به تنهایی وجود ندارند و این انتقالات تنها در صورت

BD*(2) O 85 - C 95	0.38187	0.01476	
LP (2) O 85	1.86196	-0.24600	0.74324
BD*(1) N 91 - C 95	0.05772	0.49724	
LP (2) O 85	1.86196	-0.24600	0.70884
BD*(1) C 92 - C 5	0.06330	0.46284	
LP (1) N 86	1.55726	-0.26389	0.27297
BD*(2) N 88 - C 94	0.37545	0.00908	
LP (1) N 86	1.55726	-0.26389	0.00372
BD*(2) C 92 - C 93	1.74146	-0.26017	

طبق قانون توزیع بولترمن، هر چه اختلاف جمعیت بین اوربیتالهای مولکولی دهنده و پذیرنده بیشتر باشد انتقال الکترونی بهتر انجام می‌شود، اگر اختلاف جمعیت کم و یا برابر باشد و انتقال الکترونی به خوبی انجام نمی‌شود. همچنین، می‌توان به نمود، انتقال الکترونی LP(2)O85 BD*(1)N50-H80 با انرژی رزونانسی ($E_2 = 7/44$ کیلوکالری بر مول) و در (Mix3) نیز می‌توان به انتقال الکترونی بین داروی داکاربازین و نانولوله LP(1) N88 → BD*(2) B28 - N30 با انرژی رزونانسی ($E_2 = 1/11$ کیلوکالری بر مول) در بین انتقال دارو با نانولوله دارای بیشترین مقدار بودند و می‌توان از مقادیر انرژی نتیجه‌گیری کرد که برهمکنش استریوالکترونی بین داروی داکاربازین در Mix2 بیشتر از Mix3 است.

در Mix2 اختلاف جمعیت الکترونی بین اوربیتالهای مولکولی دهنده LP(2)O85 ($1/86196$) و پذیرنده الکترون BD*(1) N50-H80 ($0/4171$)، زیاد است (جدول ۸).

۳-۳- پارامترهای ساختاری

۳-۳-۱- پارامترهای ساختاری در فاز گازی

پارامترهای ساختاری محاسبه شده با استفاده از روش محاسباتی، B3LYP/6-31G* برای ترکیبات داروی داکاربازین و در حضور نانولوله نیتريد بور (Mix2 و Mix3) در (جدول ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲) مشاهده می‌شود. مقایسه تغییرات پارامترهای ساختاری در داکاربازین و نانولوله بور نیتريد به تنهایی را با زمانیکه دارو بر روی نانولوله بارگذاری شود، نشان می‌دهد که تغییر پارامترهای ساختاری در ناحیه‌های درگیر برهمکنش قابل توجه است. مطابق با نتایج حاصل از محاسبات انجام شده، یک رابطه مستقیم بین تغییرات پارامترهای ساختاری و مقادیر انرژی‌های رزونانسی

در Mix3، اختلاف سطوح انرژی بین اوربیتالهای دهنده و پذیرنده الکترون Δ(E BD*(2)C92-C93- EBD*(2)N89- N90) برابر با ۰/۰۶۸۹ (a.u.) واحد اتمی است و در Mix2، اختلاف سطوح انرژی بین اوربیتالهای دهنده و پذیرنده الکترون برابر با ۰/۰۶۸۱ (a.u.) واحد اتمی است. لازم به ذکر است، این انتقال الکترونی به خوبی انجام می‌شود (جدول ۷).

جدول ۷: مقدار انرژی و جمعیت های اوربیتالی و اختلاف انرژی اوربیتال های دهنده و پذیرنده الکترون برای بیشترین مقدار انرژی های رزونانسی داکاربازین به تنهایی

داکاربازین			
Molecular orbital	Occupancy/ a.u.	Energy/ a.u.	ΔE(Accep- Donor)/ a.u.
BD (2) C 8 - C 9	1.74354	-0.25301	0.29894
BD* (2) O1 - C11	0.27881	0.04593	
LP (2) O 1	1.85966	-0.22869	0.65022
BD*(1) N 7 - C11	0.07817	0.42153	
LP (1) N 2	1.58579	-0.26904	0.28249
BD*(2) N 4 - C10	0.36124	0.01345	
LP (1) N 2	1.58579	-0.26904	0.26904
BD*(2) C 8 - C 9	0.39666	0.03829	
LP (1) N 3	1.62296	-0.25037	0.23782
BD*(2) N 5 - N 6	0.37247	-0.01255	
BD*(2) N 4 - C10	0.36124	0.01345	0.02484
BD*(2) C 8 - C9	0.39666	0.03829	
BD*(2) N 5 - N 6	0.37247	-0.01255	0.05084
BD*(2) C 8 - C 9	0.39666	0.03829	

جدول ۸: مقدار انرژی و جمعیت های اوربیتالی و اختلاف انرژی اوربیتال های دهنده و پذیرنده الکترون برای بیشترین مقدار انرژی های رزونانسی داکاربازین در حضور نانولوله نیتريد بور (در Mix2 و Mix3)

داکاربازین در Mix3			
Molecular orbital	Occupancy / a.u.	Energy/ a.u.	ΔE(Accep- Donor)/ a.u.
LP (2) O 85	1.86433	-0.22938	0.72295
BD*(1) N 91 - C 95	0.06420	0.49357	
LP (2) O 85	1.86433	-0.22938	0.69009
BD*(1) C 92 - C 95	0.06872	0.46071	
LP (1) N 86	1.55441	-0.26066	0.29702
BD*(2) C 92 - C 93	0.39921	0.03636	
LP (1) N 87	1.61551	-0.25851	0.22597
BD*(2) N 89 - N 90	0.39258	-0.03254	
LP (1) N 91	1.73504	-0.24554	0.2729
BD*(2) O 85 - C 95	0.35460	0.02736	

داکاربازین در Mix2			
Molecular orbital	Occupancy	Energy	ΔE(Accep- Donor)
BD (2) C 92 - C 93	1.74146	-0.26017	0.27493

ناشی از عدم استقرار الکترونی محاسبه شده وجود دارد. بطوریکه هر چه مقدار انرژی رزونانس ناشی از انتقال الکترونی در پیوندی بیشتر باشد، تغییر پارامترهای ساختاری آن پیوند نیز بیشتر خواهد شد. در Mix2 داروی داکاربازین- نانولوله نیتريد بور، طول پیوند $r_{N91-C95} = 1/354$ و $r_{N91-H106} = 1/105$ نسبت به همین پیوندهای به ترتیب در دارو به تنهایی $r_{N91-H106} = 1/105$ و $r_{N7-C11} = 1/242$ نسبت به همین پیوندها در دارو به تنهایی $r_{C91-N88} = 1/242$ و $r_{C11-O1} = 1/221$ کوتاهتر شده است.

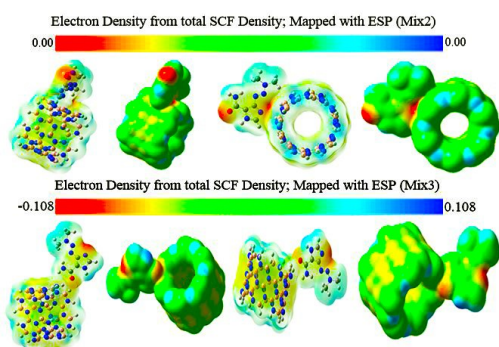
همچنین، در مخلوط داروی داکاربازین- نانولوله نیتريد بور، سایر پیوندها تغییر چشم گیری نداشتند. در داکاربازین- نانولوله نیتريد بور (Mix2)، زاویه های پیوندی $\theta_{N91-C95-C92} = 115/6$ ، $\theta_{N91-C95-C92} = 124/4$ و $\theta_{C95-C92-C93} = 135/5$ و $\theta_{N91-C95-C92} = 114/3$ و $\theta_{N89-N90-N87} = 114/3$ به ترتیب، نسبت به این زاویا در دارو $\theta_{N7-C11-O1} = 121/7$ و $\theta_{N7-C11-C8} = 113/82$ و $\theta_{N5-N6-N3} = 113/2$ و $\theta_{C11-C8-C9} = 132/8$ شده است. همچنین، زاویای پیوندی $\theta_{O85-C95-C92} = 120/2$ به این زاویه در داکاربازین به تنهایی $\theta_{O1-C92} = 124/4$ بزرگتر شده است. در Mix3 داروی داکاربازین- نانولوله نیتريد بور، طول پیوند $r_{N91-C95} = 1/360$ و $r = 1/376$ نسبت به همین پیوندهای به ترتیب در دارو به تنهایی $r_{NC8-N2} = 1/392$ و $r_{N7-C11} = 1/403$ طول پیوندها بدون تغییر مانده است و تغییر قابل توجهی نداشته است. در داکاربازین- نانولوله نیتريد بور (Mix3)، زاویه های پیوندی $\theta_{N91-C95-C92} = 115/0$ ، $\theta_{N91-C95-C92} = 124/3$ و $\theta_{C92-O85} = 136/1$ و $\theta_{C93-N89} = 114/7$ و $\theta_{C95-C92-C93} = 136/1$ و $\theta_{C90} = 113/8$ نسبت به این زاویا در دارو $\theta_{N7-C11-C8} = 132/8$ و $\theta_{N7-C11-O1} = 121/7$ و $\theta_{C11-C8} = 132/8$ و $\theta_{C9-N5-C6} = 113/7$ و $\theta_{C9} = 122/2$ و $\theta_{O85-C95-C92} = 120/6$ نسبت به این زاویه در داکاربازین به تنهایی $\theta_{C92-C93-N89} = 124/4$ و $\theta_{O1-C11-C8} = 123/1$ بزرگتر شده است. بنابراین، در جداول مربوط به پارامترهای ساختاری اختلاف در پارامترهای ساختاری دارو- نانولوله نیتريد بور با مواد اولیه نانولوله بور نیتريد و دارو کامل مشخص شده است.

قابل توجه است که در Mix2 انتقال الکترونی انرژی رزونانسی مربوط به انتقال الکترونی $LP(2)O85 \rightarrow BD^*(1)N91-C95$ با $E2 = 20/04$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی $LP(1)N$ $O85 - C95 - BD^*(2)O85 \rightarrow BD^*(2)C92$ با $E2 = 70/62$ کیلوکالری بر مول و انتقال الکترونی $BD^*(2)O85-C95 \rightarrow BD^*(2)C92$ با $E2 = 180/28$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی $BD^*(2)O85-C95 \rightarrow BD^*(2)C92-C93$ با $E2 = 82/01$ کیلوکالری بر مول مربوط به دارو در حضور تیوب موجب ایجاد تغییر در طول پیوندها، زاویای پیوندی هستند و در Mix3 انتقال الکترونی LP $N87 \rightarrow BD^*(2)N89-N90$ با $E2 = 65/94$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی $LP(1)N91 \rightarrow BD^*(2)O85-C95$ با $E2 = 65/58$ کیلوکالری بر مول و انتقال الکترونی $BD^*(2)N88 - C94 \rightarrow BD^*(2)C92-C93$ با $E2 = 71/60$ کیلوکالری بر مول، انتقال الکترونی $BD^*(2)N89-N90 \rightarrow BD^*(2)C92-C93$ با $E2 = 28/27$ کیلوکالری بر مول مربوط به دارو در حضور نانولوله موجب ایجاد تغییر در طول پیوندها، زاویای پیوندی می باشند و همچنین، در Mix2، بیشترین مقدار انرژی رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی از سوی نانولوله بور نیتريد به داروی داکاربازین $LP(1)N50 \rightarrow BD^*(1)N91$ $H107$ معادل $2/17$ کیلوکالری بر مول است و در Mix3، بیشترین مقدار انرژی رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی از سوی نانولوله نیتريد بور به داروی داکاربازین $BD(2)B20 - H101$ معادل $0/57$ کیلوکالری بر مول است. بنابراین، تغییرات پارامترهای ساختاری می تواند یکی از راه هایی برای توجیه انجام جذب فیزیکی از طریق نامستقر شدن الکترونی بین دو سیستم درگیر در این برهم کنش باشد.

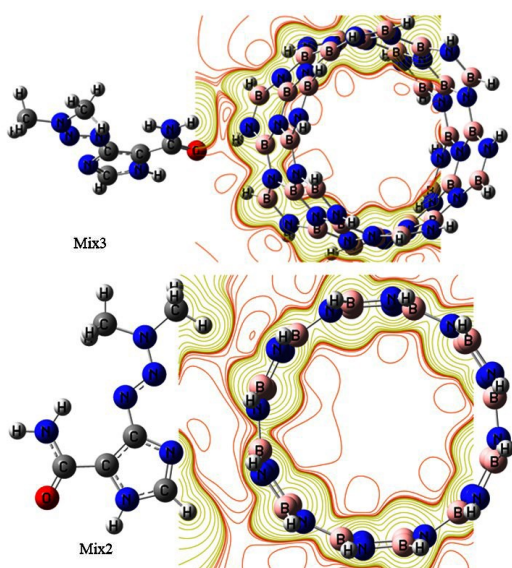
جدول ۹: مقادیر طول پیوندهای بهینه شده داروی داکاربازین به تنهایی و در حضور نانولوله نیتريد بور در مخلوط Mix2

Bonds	Bond lengths (Å)	داکاربازین در Mix2		اختلاف طول پیوند
		Bond	Bond lengths (Å)	
N7-C11	1.403	N91-C95	1.354	0.05
C11-O1	1.221	C95-O85	1.242	0.02
N7-H23	1.105	N91-H106	1.015	0.09

را به سمت مرکز واکنش (اتم اکسیژن و اتمهای نیتروژن بر داروی داکاربازین) هدایت می‌کنند و چگالی بار منفی بر روی اتم اکسیژن و اتم نیتروژن ۸۸ مربوط به حلقه ایمیدازولی است که درگیر با واکنش است و به این ترتیب مراکز واکنش‌پذیر در این کمپلکس مشخص می‌شود. جالب توجه است که نقشه‌ی پتانسیل الکترواستاتیکی در هر دو مخلوط (Mix2 و Mix3)، یکسان است و دقیقاً مراکز اتم اکسیژن مربوط به گروه کربونیلی و اتم نیتروژن ۸۸ مربوط به حلقه ی ایمیدازولی قرمز رنگ هستند که مراکز برای واکنش‌پذیری الکتروفیلی هستند و نواحی آبی رنگ مربوط به سایر اتم‌های مخلوط‌ها (اتم‌های هیدروژن و اتم‌های نیتروژن در دارو) می‌توانند مراکز واکنش‌پذیری نوکلئوفیلی باشند (اشکال ۶ و ۷).



شکل ۶: طرح‌واره از پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی (MEP) محاسبه شده با روش محاسباتی *B3LYP/6-31G برای داروی داکاربازین - نانولوله بور نیتريد، در مخلوط‌های Mix2 و Mix3 (در حالت پایه)



شکل ۷: خطوط عرضی (ESP) contours نشان دهنده محدوده اتم‌های درگیر در رزونانس الکترونی در جذب سطحی داروی داکاربازین بر روی نانولوله نیتريد بور (۶و۶) با طول آنگستروم

جدول ۱۰: مقادیر زاویه پیوندهای بهینه شده داروی داکاربازین به تنهایی و در حضور نانولوله نیتريد بور در مخلوط Mix2

داکاربازین		داکاربازین در Mix2		اختلاف زاویه پیوندی
Angle	Bond angle (°)	Angle	Bond angle (°)	
N7-C11-C8	113.8	N91-C95-C92	115.6	1.8
N7-C11-O1	121.7	N91-C95-O85	124.4	2.7
O1-C11-C8	124.4	O85-C95-C92	120.2	4.2
C11-C8-C9	132.8	C95-C92-C93	135.5	2.7
N5-N6-N3	113.2	N89-N90-N87	114.3	1.1

جدول ۱۱: مقادیر طول پیوندهای بهینه شده داروی داکاربازین به تنهایی و در حضور نانولوله نیتريد بور در مخلوط Mix3

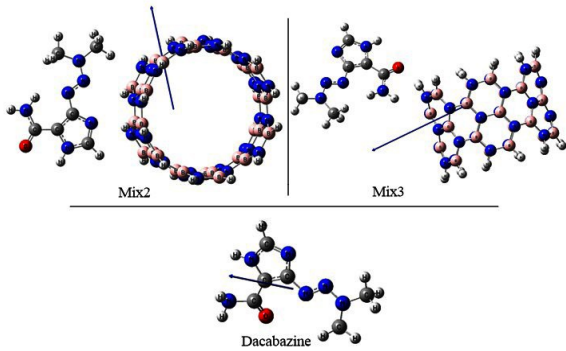
داکاربازین		داکاربازین در Mix3		طول پیوند
Bonds	Bond lengths (Å)	Bond	Bond lengths (Å)	
N7-C11	1.403	N91-C95	1.360	0.04
C8-N2	1.392	C92-N86	1.376	0.02
N7-H23	1.105	N91-H106	1.040	0.06

جدول ۱۲: مقادیر زاویه پیوندهای بهینه شده داروی داکاربازین به تنهایی و در حضور نانولوله نیتريد بور در مخلوط Mix3

داکاربازین		داکاربازین در Mix3		اختلاف زاویه پیوندی
Angle	Bond angle (°)	Angle	Bond angle (°)	
N7-C11-C8	113.8	N91-C95-C92	115.0	1.2
N7-C11-O1	121.7	N91-C95-O85	124.3	2.6
O1-C11-C8	124.4	O85-C95-C92	120.6	3.8
C11-C8-C9	132.8	C95-C92-C93	136.1	3.3
C8-C9-N5	123.1	C92-C93-N89	122.2	0.9
C9-N5-C6	113.7	C93-N89-C90	114.7	1.0

۳-۴- پتانسیل الکترواستاتیکی مولکول

یکی از خصوصیت‌های مفید برای مطالعه واکنش‌پذیری رسم نقشه ی پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی است. نقشه‌ی پتانسیل الکترواستاتیکی مولکولی به منظور نشان دادن اندازه مولکول، شکل مولکول به صورت مراکز با پتانسیل الکترواستاتیکی منفی و مثبت، به صورت یک گستره‌ای از گستره‌ی رنگی به کار می‌رود. به طور کلی، نواحی هسته دوست و الکترون دوست در یک ساختار پتانسیل الکترواستاتیکی مشخص می‌شود و می‌توان نواحی فعال برای شرکت در واکنش را پیش‌بینی کرد. در دو مخلوط (Mix2 و Mix3)، چگالی بار مثبت بر روی اتم‌هایی از داروی داکاربازین غالب است که با رزونانس الکترونی چگالی بار



شکل ۸: بردارهای گشتاور های دوقطبی برحسب دمای برای داروی داکاربازین و مخلوط داکاربازین- نانولوله نیتريد بور

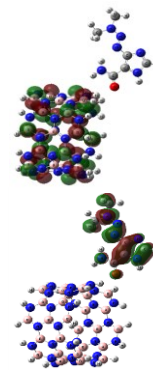
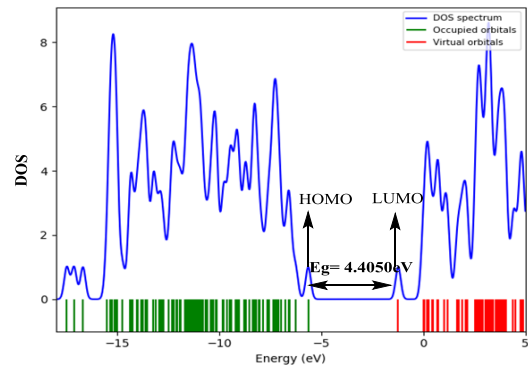
نتایج حاصل از آنالیز HOMO-LUMO با روش محاسباتی DFT: B3LYP نشان می‌دهد، زمانی که مولکول دارو بر روی نانولوله بور نیتريد بارگذاری می‌شود، گپ انرژی در Mix2 و Mix3 به ترتیب $(E_g = 4/40.50$ و $4/41.08$ eV الکترون ولت) که هر دو Mix2 و Mix3، نسبت به گپ انرژی در داروی داکاربازین به تنهایی $(E_g = 4/35.99$ eV الکترون ولت) کاهش یافته است (اشکال های ۹ و ۱۰). از طرفی واکنش پذیری یک مولکول به گپ انرژی آن مرتبط است [۲۸-۲۴]. با بررسی گپ انرژی اوربیتال‌های مولکولی ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$) نشان می‌دهد زمانیکه گپ انرژی کوچک باشد، مولکول نرم است و وقتی که گپ انرژی بزرگ باشد مولکول سخت می‌شود. بنابراین، برهمکنش های اوربیتالی پایدار کننده با کاهش سطح انرژی اوربیتال پذیرنده الکترون و افزایش سطح انرژی اوربیتال دهنده الکترون افزایش می‌یابد و با عدم استقرار الکترونی بوسیله تغییر جمعیت اوربیتال های دهنده و پذیرنده الکترون تایید می‌شود. با اندیس های واکنش پذیری در Mix2 و Mix3، با افزایش گپ انرژی (E_g)، مقدار پارامتر سختی اندکی بیشتر شده و در مقابل پارامتر نرمی کاهش یافته و مقدار انرژی یونش و انرژی الکترونخواهی و نیز مقادیر الکترونگاتیوی و الکتروفیلیسیتی افزایش می‌یابد. تغییرات مورد نظر مربوط به پارامترهای اندیس واکنش پذیری را می‌توان از طریق اثرات القایی الکترون کشندهی گروه C=O و اثرات رزونانسی الکترون دهنده ی اتمهای نیتروژن داروی داکاربازین در Mix2 و Mix3 توجیه پذیر است. در اثر واکنش جذب داروی داکاربازین بر سطح نانولوله بور نیتريد، اثرات رزونانسی و القایی منجر به چنین تغییراتی بر پارامترهای اندیس واکنش پذیری می‌شوند (شکل های ۹ و ۱۰).

همچنین، ممان دوقطبی های محاسبه شده برای دو مخلوط Mix2 و Mix3، نانولوله بور نیتريد و دارو در (شکل ۸) مشاهده می‌شود. نتایج محاسبات نشان می‌دهد که ممان دوقطبی نانولوله بور نیتريدی ($\mu = 0/0$ D) بوده و ممان دوقطبی دو مخلوط Mix2 و Mix3، به ترتیب $(\mu = 4/59.44$ و $3/78.45$) که کوچکتر از ممان دوقطبی داروی داکاربازین $(\mu = 2/37.35)$ است. براساس نتایج حاصل از محاسبات NBO، ممان دوقطبی ترکیبات به ترتیب از نانولوله بور نیتريد به داروی داکاربازین و از مخلوط Mix3 به مخلوط Mix2 افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر، بارگذاری و قرارگیری داروی داکاربازین بر بستر نانولوله بور نیتريد باعث می‌شود که دارو ممان دوقطبی بیشتری پیدا کند و واکنش پذیرتر شود. می‌توان نتیجه گرفت که اثرات رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی داروی داکاربازین به نانولوله نیتريد بور و نیز از نانولوله نیتريد بور به مولکول داکاربازین (جدول ۸) در Mix2 و Mix3 و همچنین، اثرات الکترواستاتیکی پیوندهای C=O، N=N، C=N و N-H می‌توانند بر قطبیت داروی داکاربازین و مخلوطهای Mix2 و Mix3 تاثیر داشته باشد. با توجه به مقادیر ممان دوقطبی می‌توان نتیجه گرفت که داروی داکاربازین قطبی است و یک گروه غنی از الکترون است و نانولوله بور نیتريد یک گروه با کمبود الکترون و غیر قطبی است. بنابراین، برهمکنش بین این دو با یکدیگر به صورت انتقال بار می‌باشد که انرژی های رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی موجود در Mix2 و Mix3 نیز نشان دهنده این حقیقت است و احتمالاً پیوندهایی از جنس کووالانسی و غیر کووالانسی در بین این دو سیستم ایجاد می‌شود. در ساختار داروی داکاربازین به تنهایی جهت بردار گشتاور دوقطبی در راستای گروه کربونیل (C=O) است. پس از اینکه دارو بر روی نانولوله نیتريد بور بارگذاری شد، راستای بردار گشتاور دوقطبی و مقدار آن دچار تغییر می‌شود، راستای بردار ممان دوقطبی در هر دو Mix2 و Mix3، حدوداً در جهت قطر نانولوله قرار دارد.

شکل اوربیتال‌های مولکولی نانولوله بور نیتريد نیز نشان می‌دهد که اوربیتال‌های LUMO بر روی اتم‌های بور متمرکز شده است و اوربیتال‌های HOMO با توزیع بیشتری بر اتم‌های نیتروژن قرار دارد. با بررسی قرارگیری و تمرکز اوربیتال‌های HOMO و LUMO در هر دو Mix2 و Mix3، مشخص می‌شود که بخش HOMO، مربوط به داروی بارگذاری شده بر روی سطح نانولوله است و در مقابل LUMO بروی نانولوله بور نیتريدی متمرکز شده است. به بیان دیگر، نتایج حاصل از آنالیز HOMO و LUMO نشان می‌دهد، بارگذاری داروی داکاربازین چه بروی دهانه‌ی نانولوله و چه بر وسط نانولوله انجام شود، کامل یکسان است (اشکال ۹ و ۱۰).

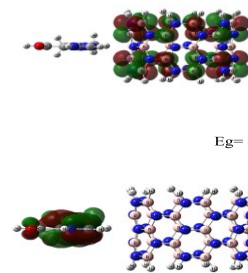
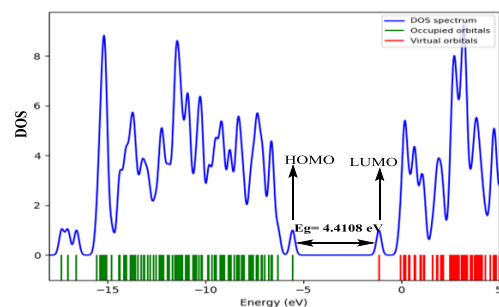
۴- نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از محاسبات مکانیک کوانتومی در سطوح نظری *B3LYP/6-31G، نشان دهنده ویژگی‌های ساختاری، پیوندی، انرژی‌تیکی و برهمکنش‌های الکترونی و مقدار واکنش پذیری داکاربازین ($C_6H_{10}N_6O$) در حضور نانولوله بور نیتريدی تک دیواره آرمچیر ($B_{30}H_{24}N_{30}$) است. در این پژوهش، به بررسی نظری برهمکنش ما بین داروی داکاربازین و نانولوله بور نیتريد پرداخته شد. نتایج حاصل از محاسبات روش آغازین (DFT) در سطح نظری *B3LYP/6-31G و محاسبات NBO، انجام شد. نتایج این بررسی در ارتباط با ویژگی‌های ساختاری، انرژی‌تیکی، پیوندی و اثرات استریوالکترونی از طریق انرژی رزونانسی الکترونی و مقدار واکنش پذیری داروی داکاربازین بر روی نانولوله بور نیتريد است. در این پژوهش برای دو ساختار الکترونی پایدار مخلوط Mix2 و Mix3، از طریق اسکن کردن زوایای پیوندی و فاصله پیوندی بین داروی داکاربازین و نانولوله بور نیتريد با استفاده از محاسبات در سطح نظری *B3LYP/6-31G تعیین شده است. مقادیر تغییرات اختلاف تغییرات آنتالپی (ΔH)، انرژی آزاد گیس (ΔG) و انرژی انتروپی (ΔS) بر اساس نتایج حاصل از محاسبات انجام شده در سطوح نظری *B3LYP/6-31G بدست آمد که انرژی جذب گرما و برهمکنش خودبخودی است، اثرات استریوالکترونی ناشی از عدم استقرار الکترونی نیز در تعیین افزایش پایداری Mix2 و Mix3، موفق است. با مقایسه مقدار عددی مقدار انرژی رزونانسی (E2) بدست آمده برای انتقالات الکترونی نشان می-



LUMO = -1.2270 eV
Eg = 4.4050 eV
HOMO = -5.6320 eV

شکل ۹: نمودار DOS مولکول داروی داکاربازین- نانولوله نیتريد بور (Mix2) مقدار گپ انرژی اوربیتال‌های مولکولی HOMO - LUMO و نمودار DOS در اشکال ۹ و ۱۰ نمایش داده شده است. در بررسی شکل اوربیتال‌های مولکولی داروی داکاربازین مشاهده می‌شود که اوربیتال HOMO بر روی حلقه‌ی ایمیدازولی و پیوند C=C متمرکز است و اوربیتال LUMO به طور جزئی بر روی ساختار داروی داکاربازین گسترش یافته است [۳۱-۲۹].



LUMO = -1.1329 eV
Eg = 4.4108 eV
HOMO = 4.4108 eV

شکل ۱۰: نمودار DOS مولکول داروی داکاربازین- نانولوله نیتريد بور (Mix3)

که مخلوط‌های (Mix2) و (Mix3) انرژی جذب از نظر ترمودینامیکی مساعد است و بیانگر برهمکنش مناسب داروی داکاربازین با نانولوله بور نیتريد است. با بررسی گپ‌های انرژی بین داروی داکاربازین و نانولوله در Mix2 و Mix3، نانولوله به صورت خالص و داروی داکاربازین به صورت خالص مشخص می‌شود که خصلت نیمه رسانایی نانولوله بور نیتريد تک دیواره آرمچیر (۶۰۶) در اثر برهمکنش با داروی داکاربازین در دو مخلوط مذکور نسبت به حالت خالص اولیه کاهش می‌یابد و خصلت رسانایی در آن تقویت می‌شود و این مساله می‌تواند تاثیر بسیار مناسبی برای کاربردهای بهینه از نانولوله‌ها و بهبود رفتار شیمیایی آنها داشته باشد.

مراجع

[1] M. A. Ratner, D. Ratner, "Nanotechnology: A gentle introduction to the next big idea," Prentice Hall Professional, 2003.

[2] C. S. Kumar, "Biological and pharmaceutical nanomaterials," Wiley-VCH, 2006.

[3] N. Nishiyama, K. Kataoka, "Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery," *Pharmacology & therapeutics*, 112, 630-648, 2006.

[4] L. Ricotti, T. Fujie, H. Vazao, G. Ciofani, R. Marotta, R. Brescia, C. Filippeschi, I. Corradini, M. Matteoli, V. Mattoli, L. Ferreira, A. Menciassi, "Boron nitride nanotube-mediated stimulation of cell co-culture on micro-engineered hydrogels," *PLoS One*, 8, 71707-71722, 2013.

[5] G. Ciofani, V. Raffa, A. Menciassi, P. Dario, "Preparation of boron nitride nanotubes aqueous dispersions for biological applications," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8, 6223-6231, 2008.

دهد، افزایش مقدار همپوشانی اوربیتالی، افزایش انرژی‌های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی را به خوبی توجیه می‌کند و یک رابطه مستقیم بین متغیرهای پارامترهای ساختاری و هندسی و مقادیر انرژی‌های رزونانسی (E2) محاسبه شده، برقرار است. بنابراین، تغییرات پارامترهای ساختاری می‌تواند یکی از راه‌های توجیه انجام واکنش جذب فیزیکی از طریق انتقالات الکترونی و نامستقر شدن الکترونی بین دو سیستم درگیر در برهم‌کنش باشد. همچنین، نتایج حاصل از بررسی NBO، با توجه به مقادیر ممان دوقطبی می‌تواند نتیجه گرفت که دارو قطبی است و گروهی غنی از الکترون است و نانولوله، ترکیبی غیر قطبی است. بنابراین، برهمکنش بین این دو با یکدیگر به صورت انتقال بار انجام می‌گیرد که انرژی‌های رزونانسی موجود در Mix2 و Mix3 نشان‌دهنده این حقیقت است و احتمالاً پیوندهایی از جنس پیوند هیدروژنی و غیر کووالانسی در بین این دو سیستم تشکیل می‌شود. همچنین، با بررسی نقشه ی پتانسیل الکترواستاتیکی در مخلوط (Mix2 و Mix3) داکاربازین-نانولوله بور نیتريد، چگالی بار مثبت بر اتم‌هایی از داروی داکاربازین غالب است که با رزونانس الکترونی چگالی بار را به سمت مرکز واکنش (اتم اکسیژن و اتم‌های نیتروژن بر روی داروی داکاربازین) هدایت می‌کنند و چگالی بار منفی بر اتم اکسیژن و اتم نیتروژن ۸۸ مربوط به حلقه ایمیدازولی است که درگیر واکنش بوده غالب است و به این ترتیب مراکز واکنش پذیر در این کمپلکس مشخص می‌شود. جالب توجه است که پتانسیل الکترواستاتیکی در هر دو مخلوط (Mix2 و Mix3)، یکسان است و دقیقاً مراکز اتم اکسیژن مربوط به گروه کربونیلی و اتم نیتروژن ۸۸ مربوط به حلقه ایمیدازولی قرمز رنگ هستند و مراکز برای واکنش پذیری الکتروفیلی هستند و نواحی آبی رنگ مربوط به سایر اتم‌های مخلوط‌ها (اتم‌های هیدروژن و اتم‌های نیتروژن در دارو) میتوانند مراکز واکنش پذیری نوکلئوفیلی انجام شود. با بررسی پارامترهای ترمودینامیکی مشخص شد که قرارگیری و بارگذاری داروی داکاربازین در Mix2 نسبت به Mix3، به مقدار ۴/۷ کیلوکالری برمول گرم‌آزایی بیشتری داشته است. هر چند این مقدار انرژی چندان چشمگیر نیست و تقریباً انرژی جذب دارو در دو مخلوط به یکدیگر نزدیک است. نتایج حاصل از مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی نشان می‌دهند

capacity,” *Journal of Polymers and the Environment*, 1-5, 2021.

12. S. N. Hosseini, S. Pirsa, J. Farzi, “Biodegradable nano composite film based on modified starch-albumin/MgO; antibacterial, antioxidant and structural properties,” *Polymer Testing*, 97, 107182, 2021.

[13] S. Nussbaumer, P. Bonnabry, J. L. Veuthey, S. Fleury-Souverain, Analysis of anticancer drugs: a review,” *Talanta*, 85, 2265-2289, 2011.

[14] M. A. Iradyan, N. S. Iradyan, G. M. Stepanyan, F.G. Arsenyan, B.T. Garidbzhanyan, “Antitumor activity of imidazole derivatives: dacarbazine and the new alkylating agent imidazene (Review),” *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 44, 175–182, 2010.

[15] M. Rooseboom, N.J. Commandeur, N.P. Vermeulen, Enzyme-catalyzed activation of anticancer prodrugs, *Pharmacol. Rev.* 56 (2004) 53–102.

[16] Y. F. Shealy, C. A. Krauth, J. A. Montgomery, “Imidazole I. Coupling reactions of 5-diazoimidazole-4-carboxamide,” *The Journal of Organic Chemistry*, 27, 2150-2154, 1962.

[17] M. J. Frisch, G. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. Cheeseman, “Antioxidant potential of glutathione: a theoretical study,” *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 115, 11269-11277, 2011.

[18] Z. Li, H. Wan, Y. Shi, P. Ouyang, “Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch,” *Journal of Chemical Information and Modeling*, 44, 1886-1890, 2004.

[6] G. Ciofania, V. Raffaa, A. Menciassia, “Cuschieria. Boron nitride nanotubes: An innovative tool for nanomedicine,” *Nano Today*, 4, 8-10, 2009.

7. M. Zandi, N. Dardmeh, H. Almasi, S. Pirsa, “Identification of cardamom encapsulated alginate–whey protein concentrates microcapsule release kinetics and mechanism during storage, stew process and oral consumption,” *Journal of Food Process Engineering*, 40, e12314- e12325, 2017.

8. K. A. Sharifi, S. Pirsa, “Biodegradable film of black mulberry pulp pectin/chlorophyll of black mulberry leaf encapsulated with carboxymethylcellulose/silica nanoparticles: Investigation of physicochemical and antimicrobial properties,” *Materials Chemistry and Physics*, 267, 124580, 2021.

9. I. K. Sani, S. P. Geshlaghi, S. Pirsa, A. Asdagh, “Composite film based on potato starch/apple peel pectin/ZrO₂ nanoparticles/microencapsulated Zataria multiflora essential oil; investigation of physicochemical properties and use in quail meat packaging,” *Food Hydrocolloids*, 117, 106719, 2021.

10. S. Pirsa, “Biodegradable film based on pectin/Nano-clay/methylene blue: Structural and physical properties and sensing ability for measurement of vitamin C,” *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 666-675, 2020.

11. A. Jabraili, S. Pirsa, M. Pirouzifard, S. Amiri, “Biodegradable nanocomposite film based on gluten/silica/calcium chloride: physicochemical properties and bioactive compounds extraction

- [27] R.G. Parr, L. von Szentpály, S. Liu, "Electrophilicity Index," *Journal of the American Chemical Society*, 121,1922-1924, 1999.
- [28] P.K. Chattaraj, S. Giri, "Stability, reactivity, and aromaticity of compounds of a multivalent superatom," *The Journal of Physical Chemistry A*, 111, 11116-11121, 2007.
- [29] R. Parthasarathi, J. Padmanabhan, M. Elango, V. Subramanian, P. K. hattaraj, "Intermolecular reactivity through the generalized philicity concept," *Chemical Physics Letters*, 394, 225-230, 2004.
- [30] M. Sheikhi, S. Shahab, M. Khaleghian, F.H. Hajikolaee, I. Balakhanava and R. Alnajjar, "Adsorption properties of the molecule resveratrol on CNT (8,0-10) nanotube: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations," *Journal of Molecular Structure*, 1160, 479-487, 2018.
- [31] S. N. Shakhab, L. Filippovich, M. Sheikhi, H. Yahyaei, M. Aharodnikoval, R. Kumar, M. A. Khaleghian, "Spectroscopic (polarization, excited state, FT-IR, UV/Vis and ¹H NMR) and thermophysical investigations of new synthesized azo dye and its application in polarizing film," *American Journal of Materials Synthesis and Processing*, 2, 17-23, 2017.
- [19] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, Gauss View, Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission 2009.
- [20] D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, "Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison," WI, NBO version 5.G, 2004.
- [21] J.M. Seminario and P. Politzer, Eds., *Modern Density Function Theory, a Tool for Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1995.
- [22] N. Masnabadi, "DFT study and NBO analysis of conformation properties of 2,5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaphosphinane 2-selenide and their dithia and diselena analogous," *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 31,137-46, 2020.
- [23] E. Danaie, S. Masoudi, N. Masnabadi, "A Computational Study of the Conformational Behavior of 2, 5-Dimethyl-1, 4-dithiane-2, 5-diol and Analogous S and Se: DFT and NBO Study," *Letters in Organic Chemistry*, 1, 17, 749-59, 2020.
- [24] L. A. Flippin, D. W. Gallagher, K. Jalali-Araghi, "A convenient method for the reduction of ozonides to alcohols with borane-dimethyl sulfide complex," *The Journal of Organic Chemistry*, 54, 1430-1432, 1989.
- [25] P.W. Ayers, R. G. Parr, "Variational Principles for Describing Chemical Reactions: The Fukui Function and Chemical Hardness Revisited," *Journal of the American Chemical Society*, 122, 2010-2018, 2000.
- [26] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. K. Chattaraj, "Electrophilicity-based charge transfer descriptor," *The Journal of Physical Chemistry A*, 111, 1358-1361, 2007.



Theoretical study of encapsulation of dacarbazine nanoparticles loaded on a biodegradable boron nitride nanotube substrate

M.Samadizadeh, N. Masnabadi*, M. Alirezayi

Abstract: The present study is an applied-developmental study that investigates the increase in efficiency and improvement of the properties of single-walled boron nitride nanotubes (6,6) as nanocarriers for dacarbazine. In this research, the loading of dacarbazine on boron nitride nanotube (6,6) was investigated theoretically and the electron delocalization effects, electrostatic interaction, steric repulsion effects on the structural, electronic properties, and reactivity of dacarbazine on the boron nitride nanotube substrate were studied using quantum mechanical calculations of DFT (Density Functional Theory) evaluated at the B3LYP/6-31G* level of theory. The molecular orbitals distribution was investigated to understand changes in the electronic structures, adsorption energies (E_{ad}), and electrical conductivity during the adsorption process. Frequency calculations were performed to determine the thermodynamic functions and vibrational frequencies in the gas phase. NBO (Natural Bond Orbital analysis) analysis was used to calculate the electronic transition effects as well as electrostatic interactions and other properties of the studied systems. The role of structural parameters, electron transfers, donor-acceptor orbital energies, orbital populations, and NBO charges on the boron nitride nanotube in interaction with dacarbazine were discussed. To determine the electrical conductivity and chemical properties of boron nitride nanotubes reacting by dacarbazine, electron energies, the dipolar moment was calculated and investigated.

Keywords: “Dacarbazine”, “Boron nitride nanotube (6,6)”, “Adsorption energy”, “Density functional theory (DFT)”, “Electrostatic interaction”.