



مطالعه تئوری رفتار دینامیکی و الکترونی نانوذرات لتروزول بارگذاری شده بر سطح بسپار پلی(۲-اتیل-۲-اکسازولین)

بهاره شکر چالاکی^۱، گیتا باقری^{۲*}، فاطمه آذرخشی^۳

^۱گروه شیمی دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهریار، شهریار، تهران
^۲گروه مهندسی شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهریار، شهریار، تهران
^۳گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین- پیشوا، ورامین، تهران

چکیده: در این پژوهش، اثرات نامستقر شدن الکترونی و برهمکنش‌های دوقطبی-دوقطبی بر ویژگی ساختاری و مقدار واکنش پذیری داروی لتروزول در حضور بسپار پلی(۲-اتیل-۲-اکسازولین)، با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع چگالی (Density Functional Theory) DFT، در سطوح نظری محاسباتی B3LYP و سری پایه *6-31G مورد بررسی قرار گرفت. از بین تمامی جهت‌های مورد بررسی برای برهم‌کنش دارو و بسپار، بهترین ساختار با انرژی کمینه به دست آمد. مقادیر انرژی جذب به دست آمده در فاز گازی $-6/836$ کیلوکالری بر مول و در فاز حلال $-6/500$ کیلوکالری بر مول است که نشان می‌دهد واکنش جذب گرمازا بوده و از نظر انرژی در هر دو فاز انجام پذیر است. مقادیر تغییرات اختلاف انرژی آزاد گیبس (ΔG)، تغییرات آنتالپی (ΔH) و تغییرات آنتروپی (ΔS) بین مخلوط دارو - بسپار با ترکیبات اولیه دارو و بسپار در فاز گازی به ترتیب عبارتند از: $-5/830$ ، $-4/687$ و $-0/035$ کیلوکالری بر مول. مقادیر تغییرات اختلاف انرژی آزاد گیبس ($\Delta G_{\text{reaction}}$) حلال پوشی، تغییرات آنتالپی ($\Delta H_{\text{reaction}}$) حلال پوشی و تغییرات آنتروپی ($\Delta S_{\text{reaction}}$) در واکنش دارو و بسپار در فاز محلول به ترتیب عبارتند از: $-6/794$ ، $-4/163$ و $-0/036$ کیلوکالری بر مول.

در ادامه، کار نتایج طیف‌های IR دارو، بسپار و کمپلکس دارو-بسپار بررسی و همگرایی مشاهده شده بین داده‌های تجربی و تئوری بیانگر دقت و درستی محاسبات بوده و می‌توان به روش تئوری به عنوان روشی معتبر استناد کرد.

واژگان کلیدی: لتروزول، انرژی جذب، بسپار پلی(۲-اتیل-۲-اکسازولین)، تئوری تابع چگالی الکترون، توابع ترمودینامیکی.

*bagheri.gita@yahoo.com

۱- مقدمه

سرطان سینه شایع ترین نوع سرطان در خانمها است که سالانه حدود ۱۰۰۰۰ نفر در کشور به آن مبتلا می‌شوند و حدود ۳۵۰۰ نفر نیز بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. حدود ۸۰٪ از کل سرطان‌های سینه بصورت ER مثبت (استروژن مثبت) هستند. [۲۰] پس از سرطان ریه شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود که عامل ۱۹٪ از مرگ و میرهای وابسته به سرطان در زنان می‌باشد [۴۳]. گروهی از داروها به‌عنوان مهارکننده‌های آروماتاز از تولید هورمون استروژن جلوگیری می‌کنند [۶۵] و این داروها شامل لتروزول، آناستروزول، اگزامستان و ... هستند. لتروزول یک داروی چربی‌دوست و مهارکننده انتخابی ضدالتهابی آنزیم آروماتاز و ضدسرطان سینه است، لتروزول دارای نام تجاری Femara است، لتروزول در اتصال با مکان‌های فعال آروماتاز موثرتر از سایر مهارکنندگان آروماتاز عمل می‌کند. ویژگی حلالیت در چربی بالای لتروزول عبور آن را از محیط مائی درون بدن مشکل کرده است و کارایی درمانی آن را کاهش می‌دهد. به‌تازگی هم-بسپارهای پلی(۲-اکسازولین) به طور گسترده‌ای به‌عنوان حامل های دارویی مورد توجه قرار گرفته اند. پیشرفت روش های سنتز و قابل اصلاح بودن ساختار شیمیایی آنها باعث شده که بتوان مقدار آبدوستی آنها را به نحو موثری کنترل کرد، همچنین، یکی از مزایای نانوذرات پلی اکسازولین‌ها حلالیت در آب و دفع سریع آن از بدن از طریق کلیه‌ها است. [۷-۹].

رضا بایراک و همکارانش مطالعات محاسباتی بر لتروزول، داروهای شیمی‌درمانی علیه سرطان پستان، انجام دادند. هدف از این مطالعه بررسی رابطه بین مکانیسم مهار آنزیم آروماتاز و ویژگی الکترونیکی لتروزول بود. برای این منظور، تعیین پارامترهای ساختاری، بررسی‌های ارتعاشی و مطالعات NMR به صورت محاسباتی انجام و نتایج با مقایسه با داده‌های تجربی حاصل از منابع تایید شدند. محاسبات بهینه‌سازی و فرکانس در مجموعه پایه‌ی B3LYP/6-31G (d) انجام و فرکانس‌های ارتعاشی اختصاص داده شد. محاسبات تک نقطه‌ای روش DFT با یک

مجموعه پایه‌ی B3LYP/6-311G (d, p) تابع هیبریدی انجام شد. یک پارامتر مهم دیگر NMR برای تجزیه و بررسی ساختاری ترکیبات، بصورت محاسباتی به روش DFT-B3LYP و در مجموعه پایه 6-311G++ (2d, p) محاسبه شد. نتایج داده‌های محاسباتی NMR توافق خوبی با منابع داشت. افزون بر این، این مطالعه بر چگالی الکترونی و پارامترهای واکنش‌پذیری ترکیبات تمرکز کرد تا درک بهتری از سازوکار غیرفعالسازی^۱ سیتوکروم P450 بدست آید. هنگام تشکیل یک کمپلکس با سیتوکروم P450، لتروزول به‌عنوان نوکلئوفیل عمل کرده و یک جفت الکترون از HOMO می‌دهد. بنابراین، انرژی HOMO عامل مهمی در تشکیل کمپلکس آنزیم-بازدارنده است. ساختار لتروزول دارای سه مرکز نوکلئوفیل است، تنها گروه تری‌آزول با سایت فعال سیتوکروم P450 تشکیل کمپلکس^۲ داده است. پس از بررسی واکنش‌های محلی؛ مشاهده شد که اتم‌های نیتروژن در گروه‌های تری‌آزول دارای ویژگی نوکلئوفیلی هستند، در حالی که اتم‌های کربن نیتریل دارای ویژگی الکترون‌دوست هستند. این وضعیت حاکی از آن است که حمله‌ی نوکلئوفیلی به سایت فعال سیتوکروم P450 از طریق نیتروژن‌های تری‌آزول لتروزول انجام می‌شود.

محاسبات NBO با استفاده از همان روش و مجموعه پایه‌ی محاسبات تک نقطه‌ای انجام شد. سپس، انرژی‌های HOMO و LUMO، نقشه‌ی پتانسیل الکترواستاتیک، پارامترهای واکنش-پذیری جهانی و محلی محاسبه شدند و تأثیر این پارامترها بر مکانیسم مهار آنزیم آروماتاز مورد بررسی قرار گرفت. پارامترهای واکنش‌پذیری جهانی و محلی؛ شاخص‌های فوکویی (f) سختی شیمیایی (η)، نرمی شیمیایی (S)، پتانسیل شیمیایی (μ)، الکترون-خواهی (χ) و شاخص الکترون‌دوستی (ω) محاسبه شدند. تمام پارامترهای محاسباتی با نتایج تجربی حاصل از منابع مقایسه شد [۱۰]. لوکسن هوفر و همکارانش در سال ۲۰۱۱، در پژوهش کاربردهای پزشکی پلی (۲-اکسازولین) (POx) که در این پژوهش سمیت نسبی POx آزمایش شد و نتایج نشان داد که این بسپارها حتی در غلظت‌های بالا نیز سمی نیستند. همچنین، نشان

¹Inactivation

²Complex

واکنش پذیری این ترکیبات بررسی شد. بررسی NBO^۳ اوربیتال-های مولکولی و نمودارهای چگالی سطح DOS^۴ با محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G* برای ترکیبات یاد شده با استفاده از برنامه NBO 5.0 انجام شد [۱۴].

۳- نتایج و بحث

۳-۱- بهینه سازی و انرژی جذب

ساختار هندسی داروی لتروزول (C₁₇H₁₁N₅) و بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) (C₃₁H₅₈N₆O₇) با استفاده از برنامه Gaussian 09 و با روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G* بهینه شد (شکل ۱). هدف اصلی از این پژوهش، بررسی نظری مقدار واکنش پذیری داروی لتروزول (C₁₇H₁₁N₅) در حضور میدان بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) (C₃₁H₅₈N₆O₇) از طریق واکنش جذب بر روی سطح بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) بوده است. داروی لتروزول در جهات متفاوتی از بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) قرار گرفته و انرژی الکترونی ساختارهای حاصل از واکنش به روش محاسبات نیمه تجربی PM6 محاسبه شد. از بین تمامی جهت های مورد بررسی برای برهمکنش داروی لتروزول و بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین)، بهترین ساختار با انرژی کمینه به دست آمد (شکل ۲). سپس، ساختار الکترونی پایدار (با انرژی کمینه) حاصل از واکنش، با استفاده از محاسبات تئوری تابع چگالی الکترون (DFT) در سطح نظری B3LYP/6-31G* بهینه شد. انرژی جذب مولکول لتروزول (C₁₇H₁₁N₅) با بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) (C₃₁H₅₈N₆O₇) برابر ۶/۸۳۶- کیلوکالری بر مول بدست آمد، که نشان می دهد واکنش جذب گرمازا بوده و از نظر انرژی در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و فشار ۱ اتمسفر انجام پذیر است (جدول ۱). انرژی جذب از رابطه (۱) محاسبه شده است.

طبق این رابطه E(Drug - PEtOx) انرژی الکترونی مخلوط دارو- بسپار پس از واکنش جذب محاسبه شده و E(Drug) و E(PEtOx) به ترتیب انرژی های الکترونی دارو و بسپار در پایدارترین سطح انرژی الکترونی هستند [۱۵ و ۱۶]. مقادیر انرژی های الکترونی و انرژی جذب محاسبه شده برای جذب دارو

داد جذب سلولی با ویژگی آب گریزی بسپارها افزایش می یابد. همچنین، نتیجه گرفت که با توجه به تنوع ساختاری این طبقه از بسپارها، سهولت نسبی آماده سازی و پایداری آنها، پتانسیل POx را به عنوان یک انتخاب پلت فرم امیدوار کننده برای تهیه داروهای نسل بعد خواهد بود [۱۰]. نظریه کاربردی تابع چگالی الکترون تبدیل به یک ابزار قدرتمند و آموزنده برای مطالعه واکنش پذیری مولکولهای آلی و برای توصیف برهم کنش های بین مولکولی شده است. انرژی یک مولکول تنها با تابعی از چگالی الکترون مشخص شده است. هدف از این بررسی، شناختن مکان ها یا اتم های مسئول برای جذب مولکول های دارو بر سطح بسپار است.

۲- بخش تجربی

۲-۱- محاسبات

این پژوهش یک مطالعه ی کاربردی است که به بررسی کارایی بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) (C₃₁H₅₈N₆O₇) برای جذب داروی لتروزول (C₁₇H₁₁N₅) پرداخته است. با بدست آوردن یک سری پارامترها در محاسبات، مقدار واکنش پذیری بین دارو و بسپار بررسی شده است. محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع چگالی الکترونی و محاسبات اوربیتال مولکولی در سطوح نظری B3LYP/6-31G* به منظور کمینه کردن انرژی ساختارهای دارو و بسپار به تنهایی و در حضور یکدیگر با استفاده از برنامه GAUSSIAN 09 انجام شد [۱۱].

ساختار هندسی مولکول های داروی لتروزول و بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) به ترتیب با برنامه Chem Draw Ultra 8.0 [۱۱] ترسیم شد و با روش B3LYP و سری پایه 6-31G* از نظر انرژی بهینه شد. ساختار الکترونی بسپار پایدار حاصل از واکنش این ترکیبات، از طریق اسکن کردن زوایای دووجهی و پیوندی و فاصله پیوندی با استفاده از برنامه Hyperchem 6.0 [۱۲]، بین دارو و بسپار تعیین شد.

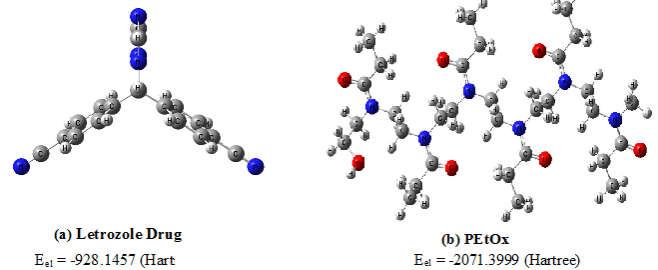
در ادامه، بر ساختارهای الکترونی پایدار این ترکیبات، محاسبات فرکانس به منظور تعیین توابع ترمودینامیکی برای مولکولهای دارو و بسپار و همچنین، مخلوط دارو - بسپار در فاز گازی و حلال با روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G* انجام شد. بررسی نتایج طیفی IR با برنامه GaussView 5.0 انجام شد [۱۳]. اثرات حلال پوشی با حلال قطبی (آب) و نقش آن در مقدار

³Natural Bond Orbital (NBO)

⁴Density of State (DOS)

به سطح بسیار در فاز گازی در جدول (۱) آورده شده است.

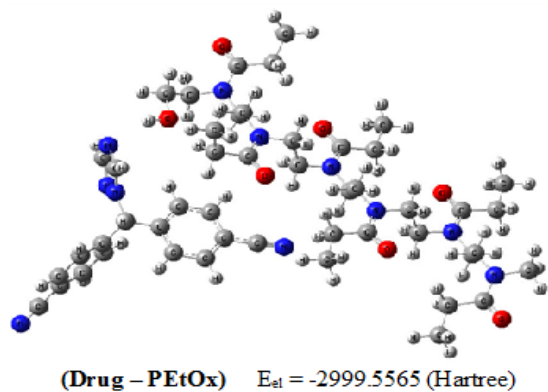
$$E_{\text{adsorption}} = E_{(\text{Polymer} - \text{Drug})} - [E_{(\text{Drug})} + E_{(\text{Polymer})}] \quad (1)$$



شکل ۱: ساختارهای بهینه (a) داروی لتروزول (C₁₇H₁₁N₅) و (b) بسیار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) (C₃₁H₅₈N₆O₇)

جدول ۱: مقادیر انرژی های الکترونی و انرژی جذب محاسبه شده دارو بر سطح بسیار در فاز گازی

Compounds	Electronic Energy (Hartree)	Electronic Energy (kcal/mol)	E _(Adsorption Energy) (kcal/mol)
Drug	-928.145	-582420.717	-
Polymer	-2071.399	-1299824.182	-
Drug-Polymer	-2999.556	-1882251.735	-6.836



شکل ۲: ساختار بهینه حاصل از برهم کنش داروی لتروزول با بسیار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) با کمینه ترین انرژی الکترونی

۳-۲- محاسبات فرکانس

۳-۲-۱- محاسبات توابع ترمودینامیکی در فاز گازی

محاسبات فرکانس برای ساختارهای داروی لتروزول و بسیار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) و همچنین، مخلوط دارو - بسیار در فاز گازی با روش B3LYP و مجموعه پایه 6-31G* انجام شده است. مجموع انرژی الکترونی و انرژی ارتعاشی نقطه صفر (انرژی آستانه E₀) (E_{el}+ZPE)، مجموع انرژی الکترونی و انرژی گرمایی ناشی از حرکات انتقالی، ارتعاشی و چرخشی ذرات (E_{el}+T)، مجموع انرژی الکترونی و آنتالپی (E_{el}+H)، مجموع انرژی الکترونی و انرژی آزاد گیبس (E_{el}+G) و آنتروپی (S) برای مولکول های دارو و بسیار به تنهایی و مخلوط دارو - بسیار در فاز گازی در (جدول ۲) آورده شده است. مقادیر تغییرات پارامترهای ترمودینامیکی ΔG، ΔH، ΔS، ΔE₀ و ΔE_{Thermal} برای واکنش دارو-بسیار در فاز گازی نشان داده شده است (جدول ۳). برای تعیین تغییرات انرژی آزاد گیبس و تغییرات آنتالپی واکنش از روابط (۳ و ۲) استفاده شده است [۱۵ و ۱۶]:

$$\Delta G_{\text{adsorption}} = G_{(\text{Polymer} - \text{Drug})} - [G_{(\text{Drug})} + G_{(\text{Polymer})}] \quad (2)$$

$$\Delta H_{\text{adsorption}} = H_{(\text{Polymer} - \text{Drug})} - [H_{(\text{Drug})} + H_{(\text{Polymer})}] \quad (3)$$

جدول ۲- مقادیر توابع ترمودینامیکی حاصل از محاسبات فرکانس برای مولکول های دارو، بسیار و مخلوط دارو - بسیار در فاز گازی در سطح نظری B3LYP/6-31G*

ترکیب	Kcal/mol		
	G+E _{el}	H+E _{el}	E _{Thermal} +E _{el}
دارو	-582294.275	-582254.161	-582254.753
بسیار	-1299319.722	-1299223.491	-1299224.083
دارو-بسیار	-1881608.167	-1881482.339	-1881482.931
Δ	-5.830	-4.687	-4.095

جدول ۵: مقادیر توابع ترمودینامیکی حاصل از محاسبات فرکانس برای مولکولهای دارو، بسیار و مخلوط دارو - بسیار در فاز محلول (حلال آب) با استفاده از محاسبات در سطح نظری *B3LYP/6-31G*

ترکیب	Kcal/mol		
	G+E _{el}	H+E _{el}	E _{Thermal} +E _{el}
دارو	-582309.673	-582254.161	-582267.960
بسیار	-1299337.373	-1299223.491	-1299243.969
دارو-بسیار	-1881640.252	-1881482.339	-1881515.500
Δ	-6.794	-582267.367	-3.571

ترکیب	Kcal/mol			Kcal/Kmol
	E ₀	-1881514.907	E _{el}	S
دارو	-582278.981	155.588594	-582434.570	0.141894
بسیار	-1299276.808	566.175290	-1299842.983	0.315265
دارو-بسیار	-1881560.918	723.135621	-1882284.054	0.420409
Δ	-5.129	1.371737	-6.500	-0.03675

ترکیب	Kcal/mol			(kcal/kmol)
	E ₀	ZPE	E _{el}	S
دارو	-582265.192	155.525216	-582420.717	0.134545
بسیار	-1299257.514	566.668513	-1299824.182	0.322764
دارو-بسیار	-1881528.466	723.269281	-1882251.735	0.422029
Δ	-5.760	1.075552	-6.836	-0.03528

جدول ۳: تغییرات توابع ترمودینامیکی در فاز گازی برای دارو - بسیار

ΔG	ΔH	ΔS	ΔE ₀	ΔE _{Thermal}
-5.830	-4.687	-0.035	-5.760	-4.095

۳-۳ محاسبات توابع ترمودینامیکی در فاز محلول

(جداول ۴ و ۵) مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی و تغییرات این توابع ΔG، ΔH، ΔS، و ΔE₀ و ΔE_{Thermal} را برای واکنش جذب دارو بر سطح بسیار در فاز محلول (حلال آب) نشان می‌دهد. مقدار اختلاف تغییرات آنتالپی در فاز محلول و فاز گازی از رابطه (۴) به دست می‌آید:

$$\Delta\Delta H_{\text{Reaction}} = [\Delta H_{(\text{in aqueous})} - \Delta H_{(\text{in gas phase})}] \quad (4)$$

$$= (-4.163) - (-4.687) = 0.524$$

جدول ۴: مقادیر انرژی‌های الکترونی و انرژی جذب محاسبه شده برای جذب دارو بر سطح بسیار در فاز محلول

Compounds	Electronic Energy (Hartree)	Electronic Energy (kcal/mol)	E _(Adsorption Energy) (kcal/mol)
Drug	-928.167	-582434.570	-
Polymer	-207.429	-1299842.983	-
Drug-Polymer	-2999.608	-1882284.054	-6.50

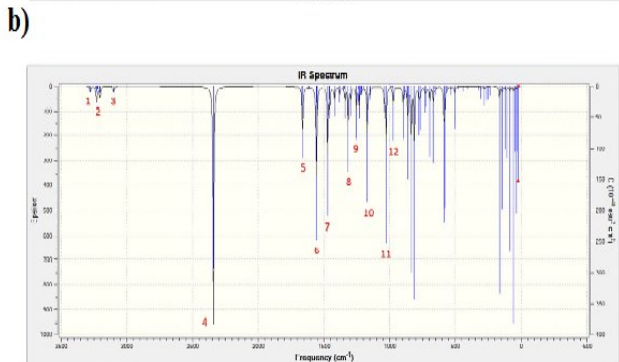
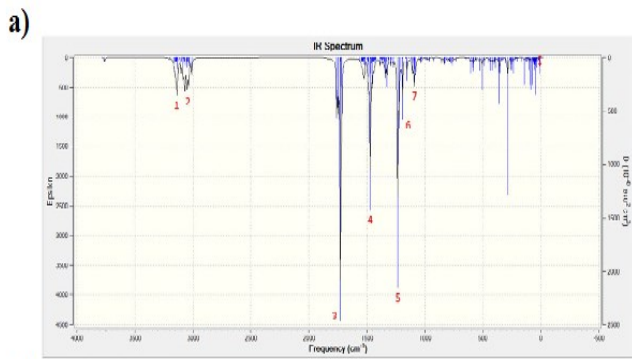
بر اساس نتایج بدست آمده از محاسبات توابع ترمودینامیکی، واکنش جذب دارو بر سطح بسیار در فاز گازی و فاز محلول گرماده بوده و در هر دو فاز انجام‌پذیر است. همچنین، انرژی حلال‌پوشی ΔE_{solvation} مخلوط واکنش دارو-بسیار از رابطه (۵) به دست می‌آید [۱۷ و ۱۸]:

$$\Delta E_{\text{Solvation}} = [E_{(\text{Solvation})} - E_{(\text{Gas})}]$$

$$= (-1882284.054) - (-1882251.735) \quad (5)$$

$$= 32.319$$

E_{Solvation} انرژی مخلوط واکنش (کمپلکس دارو-بسیار) برحسب کیلوکالری بر مول در فاز حلال آب و E_{Gas} انرژی مخلوط واکنش برحسب کیلوکالری بر مول در فاز گازی و ΔE_{Solvation} انرژی



شکل ۳: طیف IR مربوط به دارو در فاز گازی (a) فاز حلال آب (b)

حلال پوشی مخلوط واکنش دارو- بسپار و نشان دهنده پایداری کمپلکس در فاز حلال آب است (جدول ۷).

جدول ۷: مقادیر انرژی های الکترونی و انرژی حلال پوشی محاسبه شده برای مخلوط واکنش دارو- بسپار در فاز گازی (حلال آب)

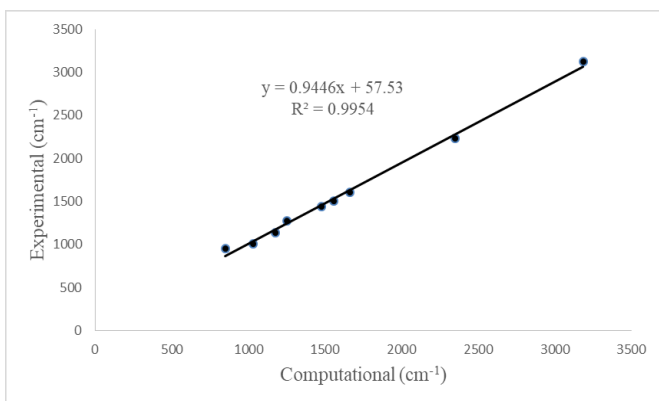
drug- polymer	Electronic Energy (Hartree)	Electronic Energy (kcal/mol)
Gas phase	-2999.556	-1882251.735
Solution phase	-2999.608	-1882284.054
$\Delta E_{Solvation}$	0.0515	32.319

۳-۴- بررسی نتایج طیف سنجی فروسرخ تبدیل فوریه IR

از نتایج محاسبات فرکانس های ارتعاشی، طیف های IR ترکیبات دارو، بسپار و دارو-بسپار بدست آمده و در شکل های (۳-۸) آورده شده است. بررسی نتایج طیفی IR توسط برنامه GaussView 5.0 [۱۹] انجام شده و در طیف IR مربوط به دارو در فاز گازی، در نواحی ($\nu = 3186 \text{ cm}^{-1}$) و ($\nu = 3222 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش کششی متقارن و نامتقارن پیوندهای C-H آروماتیک ظاهر شده است.

در ناحیه ($\nu = 3089 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش کششی پیوند C-H آلیفاتیک ظاهر شده است. در ناحیه ($\nu = 2350 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش کششی گروه $\text{C}\equiv\text{N}$ ظاهر شد. نوار ناحیه ($\nu = 1664 \text{ cm}^{-1}$) ظاهر شده مربوط به ارتعاشات کششی پیوند دوگانه C=C است. نواهی که در ناحیه ($\nu = 1559 \text{ cm}^{-1}$) ظاهر شده مربوط به ارتعاشات کششی پیوندهای دوگانه C=N است.

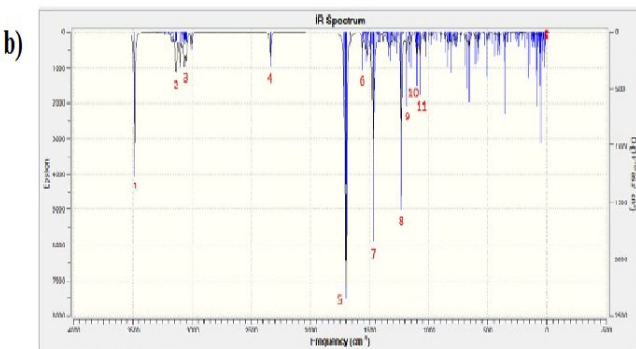
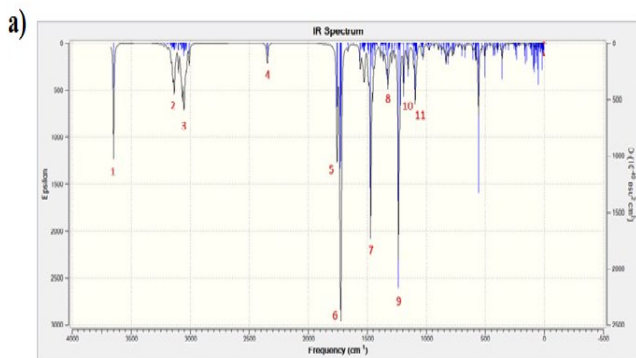
در نواحی ($\nu = 1478 \text{ cm}^{-1}$) و ($\nu = 1318 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش خمشی C-H هیدروکربن های آروماتیک ظاهر شده است. فرکانس ارتعاشی کششی پیوندهای C-N در ناحیه ($\nu = 1254 \text{ cm}^{-1}$) ظاهر شده است. نوارهایی که در نواحی ($\nu = 971 \text{ cm}^{-1}$) و ($\nu = 1030 \text{ cm}^{-1}$) ظاهر شده مربوط به ارتعاش کششی پیوندهای C-C است. نوار شارپی در ناحیه ($\nu = 850 \text{ cm}^{-1}$) ظاهر شده که مربوط به فرکانس های ارتعاش خمشی خارج از صفحه ای C-H در (C=C-H) هیدروکربن های آروماتیک است (شکل ۳).



شکل ۴: نمودار مقایسه اطلاعات طیف IR داروی لتروزول بصورت تئوری و تجربی [۲۰]

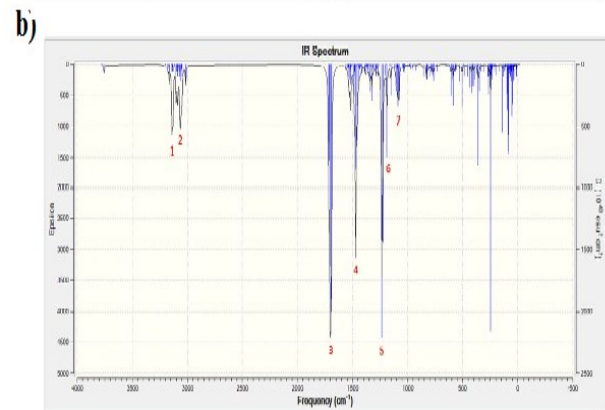
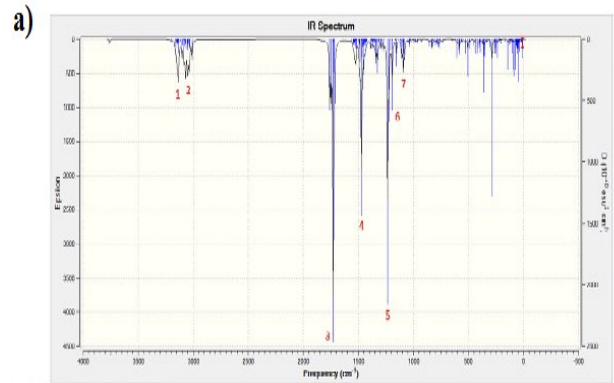
با توجه به شکل ۴، همگرایی داده های تجربی و تئوری کاملاً مشاهده می شود که نشان دهنده دقت و درستی محاسبات است. در طیف IR مربوط به بسپار در فاز گازی، در ناحیه ($\nu = 3236 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش کششی پیوند O-H ظاهر شده است. در ناحیه ($\nu = 3165 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش کششی پیوند C-H در ناحیه ($\nu = 1728 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش کششی گروه کربونیل C=O آمیدی ظاهر شده است. در ناحیه ($\nu = 1472 \text{ cm}^{-1}$) فرکانس ارتعاش خمشی C-H وجود دارد. فرکانس ارتعاش کششی

ارتعاش کششی مربوط به پیوند O-H ظاهر شد. در ناحیه (cm^{-1}) 3136 ($\text{U} = 3136$) فرکانس ارتعاش کششی پیوند C-H آرماتیک ظاهر شد. پیک ناحیه (cm^{-1}) 3050 ($\text{U} = 3050$) فرکانس ارتعاش کششی پیوند C-H آلیفاتیک است. در ناحیه (cm^{-1}) 2350 ($\text{U} = 2350$) فرکانس ارتعاش کششی گروه $\text{C}\equiv\text{N}$ ظاهر شد. نوار ناحیه (cm^{-1}) 1665 ($\text{U} = 1665$) ظاهر شده مربوط به ارتعاشات کششی پیوند $\text{C}=\text{C}$ است. در ناحیه (cm^{-1}) 1723 ($\text{U} = 1723$) فرکانس ارتعاش کششی گروه کربونیل $\text{C}=\text{O}$ آمیدی ظاهر شد. در نواحی (cm^{-1}) 1472 ($\text{U} = 1472$) و (cm^{-1}) 1326 ($\text{U} = 1326$) فرکانس ارتعاش خمشی C-H ظاهر شد. فرکانس ارتعاش کششی پیوند های C-O و C-N در ناحیه (cm^{-1}) 1095 ($\text{U} = 1095$) ظاهر شد. نواحی (cm^{-1}) 1192 ($\text{U} = 1192$) و (cm^{-1}) 1236 ($\text{U} = 1236$) مربوط به ارتعاش کششی پیوندهای C-C است (شکل ۸).

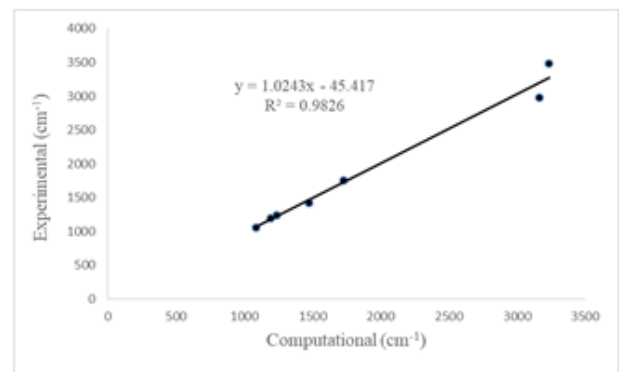


شکل ۷: طیف IR مربوط به مخلوط دارو - بسیار در فاز گازی (a) فاز حلال آب (b)

پیوندهای C-O و C-N در ناحیه (cm^{-1}) 1235 ($\text{U} = 1235$) ظاهر شده است. باند نواحی (cm^{-1}) 1087 ($\text{U} = 1087$) و (cm^{-1}) 1192 ($\text{U} = 1192$) مربوط به ارتعاش کششی پیوندهای C-C است (شکل ۵).



شکل ۵: طیف IR مربوط به بسیار در فاز گازی (a) فاز حلال آب (b)



شکل ۶: نمودار مقایسه اطلاعات طیف IR بسیار پلی(۲-اتیل-۲-اکسازولین) بصورت تئوری و تجربی [۲۱]

با توجه به شکل ۶ همگرایی داده های تجربی و تئوری کاملا مشاهده می شود و همگرایی خوبی با یکدیگر دارند که نشان دهنده دقت و درستی محاسبات است. در طیف IR مربوط به مخلوط دارو - بسیار، در ناحیه (cm^{-1}) 3648 ($\text{U} = 3648$) فرکانس

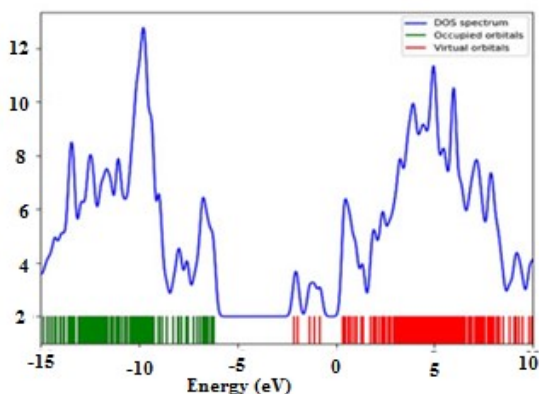
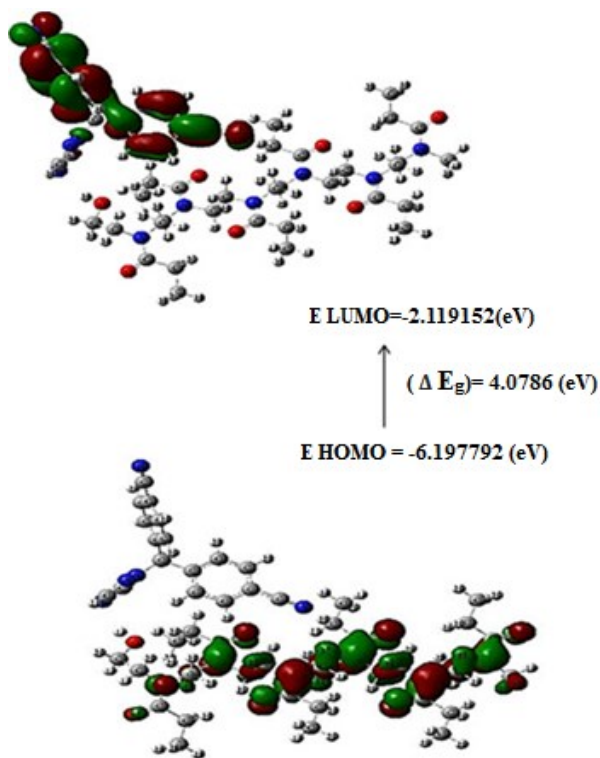
۳-۵- پارامترهای ساختاری

۳-۵-۱- پارامترهای ساختاری در فاز گازی

پارامترهای ساختاری با استفاده از محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G* برای ترکیبات دارو به تنهایی و در حضور بسیار در فاز گازی محاسبه شد.

بیشترین انرژی رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی بر کیلوکالری بر $E_2 = 5/17$ LP(1)N105 \rightarrow BD*(1)O53-H54 (مول) و $E_2 = 2/54$ BD(2)N105-C115 \rightarrow BD*(1)O53-H54 کیلوکالری بر مول) است که مربوط به انتقالات الکترونی از سوی دارو به بسیار است، زمانی که دارو تحت واکنش با سطح بسیار قرار دارد. بنابراین، تغییرات پارامترهای ساختاری می‌تواند یکی از راه‌های توجیه انجام واکنش جذب فیزیکی از طریق انتقالات الکترونی بین دو سامانه درگیر در واکنش باشد [۲۰ و ۲۱].

نتایج حاصل از محاسبات B3LYP/6-31G* نشان می‌دهد زمانی که دارو در حضور بسیار قرار می‌گیرد، گپ انرژی در دارو - بسیار $E_g = 4/0786$ (الکترون ولت) نسبت به بسیار $E_g = 6/6664$ (الکترون ولت) و نسبت به دارو $E_g = 5/2449$ (الکترون ولت) کاهش یافته است. از طرفی، واکنش‌پذیری یک مولکول با گپ انرژی آن مرتبط است. برهم‌کنش‌های اوربیتالی پایدار کننده با افزایش سطح انرژی اوربیتال دهنده الکترون و کاهش سطح انرژی اوربیتال پذیرنده الکترون افزایش می‌یابد. همچنین، نامستقر شدن الکترونی بوسیله تغییر جمعیت اوربیتال‌های دهنده و پذیرنده الکترون تایید می‌شود. کاهش جمعیت اوربیتال‌های پیوندی و افزایش جمعیت اوربیتال‌های ضدپیوندی در نانولوله‌ها را می‌توان به واسطه کاهش سطح انرژی بین اوربیتال‌های دهنده و پذیرنده الکترون و عدم استقرار الکترون بین اوربیتال‌های مولکولی توجیح کرد [۲۲ و ۲۳]. در بررسی شکل اوربیتال‌های مولکولی دارو مشاهده می‌شود که اوربیتال‌های HOMO در قسمت بالایی ساختار و بر بخش تری‌آزول قرار گرفته و اوربیتال‌های LUMO بر حلقه‌های آروماتیک جانبی ساختار دارو گسترده شده است.



شکل ۸: دیاگرام اوربیتال مولکولی و نمودار DOS دارو - بسیار

شکل اوربیتال‌های مولکولی بسیار نشان می‌دهد که اوربیتال‌های LUMO بر اتم‌های کربن قرار گرفته و اوربیتال‌های HOMO با توزیع بیشتری بر سطح بسیار گسترده شده است. پیش‌بینی می‌شود، امکان واکنش بسیار با گونه‌های الکترون‌دوست در قسمتی است که توزیع اوربیتال‌های HOMO بیشتر است و امکان واکنش با گونه‌های هسته‌دوست در سمتی است که اوربیتال‌های LUMO توزیع بیشتری دارد [۲۴ و ۲۵]. در بررسی شکل اوربیتال‌های مولکولی مخلوط دارو - بسیار مشاهده می‌شود که اوربیتال‌های HOMO بر بسیار و LUMO بر دارو گسترده شده است. (شکل ۸)

۴- نتیجه گیری

نتایج حاصل از محاسبات مکانیک کوانتومی در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ ، نشان دهنده ویژگی‌های ساختاری، انرژی، پیوندی و برهم‌کنش‌های الکترونی و مقدار واکنش پذیری داروی لتروزول ($C_{17}H_{11}N_5$) در حضور بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) ($C_{31}H_{58}N_6O_7$) است. ساختار الکترونی بسیار پایدار این ترکیبات، از طریق اسکن کردن زوایای دووجهی و پیوندی و فاصله پیوندی داروی لتروزول ($C_{17}H_{11}N_5$) و بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) ($C_{31}H_{58}N_6O_7$) با استفاده از محاسبات در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ بدست آمده است. از بین تمامی جهت‌های مورد بررسی برای برهم‌کنش دارو و بسپار، بهترین ساختار با انرژی کمینه در فاز گازی با انرژی جذب $-6/836$ کیلوکالری بر مول و در فاز حلال با انرژی جذب $-6/501$ کیلوکالری بر مول است که نشان می‌دهد واکنش جذب گرمازا بوده و از نظر انرژی در هر دو فاز انجام پذیر است. مقادیر تغییرات اختلاف انرژی آزاد گیس (ΔG)، تغییرات آنتالپی (ΔH) و تغییرات آنتروپی (ΔS) بین مخلوط دارو- بسپار با ترکیبات اولیه دارو و بسپار در فاز گازی به ترتیب عبارتند از: $-5/830$ ، $-4/687$ و $-0/035$ کیلوکالری بر مول. بر اساس نتایج حاصل از محاسبات انجام شده در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ ، مقادیر تغییرات اختلاف انرژی آزاد گیس ($\Delta G_{\text{reaction}}$) حلال پوشی، تغییرات آنتالپی ($\Delta H_{\text{reaction}}$) حلال پوشی و تغییرات آنتروپی ($\Delta S_{\text{reaction}}$) در واکنش دارو و بسپار در فاز محلول به ترتیب عبارتند از: $-6/794$ ، $-4/163$ و $-0/036$ کیلوکالری بر مول. مقدار تغییرات آنتالپی در فاز محلول و فاز گازی $-0/524$ می‌باشد و نشان می‌دهد واکنش جذب دارو بر سطح بسپار در فاز گازی و فاز محلول (حلال قطبی آب) از نظر انرژی انجام‌پذیر می‌باشد. با توجه به اینکه مقدار تغییرات انرژی آزاد گیس ΔG و تغییرات آنتالپی واکنش ΔH محاسبه شده در فاز گازی و فاز محلول، گرمازا بودن واکنش را توجیه می‌کند، اثرات نامستقر شدن الکترونی نیز در تعیین افزایش پایداری ناشی از رزونانس دارو- بسپار موفق است. رابطه مستقیمی بین تغییرات پارامترهای ساختاری و مقادیر عدم استقرار الکترونی بین بسپار و مولکول دارو وجود دارد. بنابراین، تغییرات پارامترهای ساختاری می‌تواند یکی از راه‌های توجیه انجام واکنش جذب فیزیکی از طریق انتقالات الکترونی بین دو سیستم درگیر در واکنش باشد. بنابراین،

امکان اصلاح بسپار پلی (۲-اتیل-۲-اکسازولین) به عنوان یک جاذب موثر برای جذب مولکول داروی لتروزول در فاز گازی و محلول وجود دارد. این نتایج دریچه‌ای به سوی اصلاح شیمیایی پلی اکسازولین‌ها به منظور گسترش کاربرد آنها در پزشکی و دارورسانی فراهم می‌کند.

۵- مراجع

- [1] R. Misra, S. Acharya, SK. Sahoo, "Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy," *Drug. Discovery. Today*; 15, 842-850, 2010.
- [2] A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, T. Murray, M.J. Thun. "Cancer statistics," *Cancer Journal for Clinicians*, 58, 71-96, 2008.
- [3] P. Thongsuksai, V. Chongsuvivatwong, H. Sriplung. "Delay in breast cancer care: a study in Thai women," *Medical care*, 38, 108-114, 2000.
- [4] O. Koshkina, T. Lang, R. Thiermann, D, "Tuning the Surface of Nanoparticles: Impact of Poly (2-ethyl-2-oxazoline) on Protein Adsorption in Serum and Cellular Uptake," *Macromolecula*, 16, 1287-1300, 2016.
- [5] B. Thürlimann, A. Keshaviah, AS. Coates, H. Mouridsen. N, "Temperature-triggered protein adsorption on polymer-coated nanoparticles in serum," *Langmuir*, 31, 8873-8881. 2015.
- [6] HC. Würth, U. Resch-Genger, U. Braun, "Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98," *Journal of Clinical*, 25, 486-492, 2017.
- [7] H.T. Akçay, R. Bayrak, "Computational studies on the anastrozole and letrozole, effective chemotherapy drugs against breast cancer. *Spectrochim.*" *Acta A* , 122, 142-152, 2014.
- [8] R. Luxenhofer, G. Sahay, A. Schulz, D. Alakhova, "Poly (2-oxazoline) s as Polymer Therapeutics," *Macromolecular Rapid Communications*, 33, 1613-1631, 2012.
- [9] S. Sundaram, R. Jayaprakasam, M. Dhandapani, T. S. Senthil, V. N. Vijayakumar , "Theoretical (DFT)and Experimental studies on Multiple Hydrogen Bonded Solvent Crystals comprising between Aliphatic and Aromatic Acids," *Journal of Molecular Liquid*, 243,14-21, 2017.

Sulfur Silicon Relat Elem, 187, 305-320, 2012.

[20] P. K. Chattaraj, A. Poddar, "Chemical reactivity and excited-state density functional theory," *The Journal of Physical Chemistry A*, 103, 1274-1275, 1999.

[21] X. Blase, A. Rubio, S. G. Louie and M. L. Cohen, "Stability and Band Gap Constancy of Boron Nitride Nanotubes." *Europhysics Letters*, 28, 335-340, 1994.

[22] F. Azarakhshi, D. Nori-Shargh, N. Masnabadi, H. Yahyaei, N. Mousavi, "Conformational behaviors of 2-substituted cyclohexanone oximes: An ab initio, hybrid Dft study and NBO interpretation," *Phosphorus, Sulfur Silicon*, 87, 276-293, 2012.

[23] N. Masnabadi, A. Taghva Manesh, F. Azarakhshi, "Ab Initio Calculations of the Conformational Preferences of 1, 3-Oxathiane S-Oxide and its Analogs Containing S and SE Atoms—Evidence for Stereoelectronic Interactions Associated with the Anomeric Effects," *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188, 1053-1063, 2013.

[10] A. M. Mashhadzadeh, A. M. Vahedi, M. Ardjmand, and M. G, "Investigation of heavy metal atoms adsorption onto graphene and graphdiyne surface: a density functional theory study," *Superlattices and Microstructures*, 100, 1094-1102, 2016.

[11] 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.

[12] 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.

[13] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, Gauss View, Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission 2009.

[14] 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.

[15] J.M. Seminario and P. Politzer, "Modern Density Function Theory, a Tool for Chemistry," Elsevier, Amsterdam 1995.

[16] Y. Wang, X. Cheng, X. Yang, X. Yang, "Surface functionalized alumina nanoparticle filled polymeric nanocomposites with enhanced mechanical properties," *Journal of material chemistry*, 16, 2800-2808, 2006.

[17] N. L. Hadipour, A. Ahmadi Peyghan, H. Soleymanabadi, "Theoretical study on the Al-doped ZnO nanoclusters for CO chemical sensors," *Journal of Physical Chemistry C*, 119, 6398-6404, 2015.

[18] F. Azarakhshi, D. Nori-Shargh, H. Attar, N. Masnabadi, H. Yahyaei, N. Mousavi and E. Boggs, "Conformational behaviours of 2-substituted cyclohexanones: a complete basis set, hybrid-DFT study and NBO interpretation," *Molecular Simulation*, 37, 1207-1220, 2011.

[19] N. Masnabadi, D. Nori-Shargh, F. Azarakhshi, H. Zamani Ganji, M. Abbasi and A. Kasaei, "Hybrid-Density Functional Theory, MO Study, and NBO Interpretation of Conformational Behaviors of 2-Halo-1, 3-Dioxanes and Their Dithiane and Diselenane Analogs," *Phosphorus*



Theoretical Study of the Dynamic and Electronic Behavior Letrozole Nanoparticles Loading on Poly (2-Ethyl-2-Oxazoline) Surface

B. Shokr Chalaki¹, G. Bagheri*², F. Azarakhshi³

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Shahryar Branch, Islamic Azad University, Shahryar, Iran.

^{2,*}Department of Chemical Engineering, Shahryar Branch, Islamic Azad University, Shahryar, Iran.

³Department of Chemistry, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

Abstract: In this study, the effects of electronic asymmetry and bipolar-bipolar interactions on the structural properties and reactivity of letrozole in the presence of polymer polymer (2-ethyl-2-oxazoline), using quantum mechanical calculations of Density Functional Theory DFT was studied at the computational theoretical levels of B3LYP and the 6-31G * base series. Of all the directions studied for drug-polymer interaction, the best structure with minimal energy was obtained. The amounts of adsorption energy obtained in the gas phase are -63.86 kcal per mole and in the solvent phase is -5.600 kcal/mole, which indicates that the adsorption reaction is thermal and can be performed in terms of energy in both phases. The values of changes in the free energy of Gibbs (ΔG), enthalpy changes (ΔH) and entropy changes (ΔS) between the drug-polymer mixture with the drug and polymer primary compounds in the gas phase are: -5.830, -4.687 and 0.035 kcal /mol. The values of changes in the free energy of Gibbs of reaction ($\Delta G_{\text{reaction}}$), enthalpy changes of reaction ($\Delta H_{\text{reaction}}$) and entropy changes of reaction ($\Delta S_{\text{reaction}}$) in the reaction of drug and polymer in the solution phase are respectively; -6.794, -4.163 and -0.036 kcal /mol. In the following, the results of IR drug, polymer and drug-polymer complex spectra were examined and the observed convergence between experimental and theoretical data indicates the accuracy of the calculations and the theoretical method can be cited as a valid method.

Keywords: “Letrozole”, “Adsorption energy”, “Poly (2-ethyl-2-oxazoline)”, “Density functional theory (DFT)”, “Thermodynamic functional”.