

## بررسی مکانیک کوانتومی رفتار الکترونی داروی ضد سرطان سیتارابین در برهمکنش با نانولوله نیتريدبور

مهسا پیگر حبیب زاده ۱، مهنوش خالقیان ۲\*، حسین عطار ۳، فاطمه آذرخشی ۴

۱- کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران، ایمیل: m.habibzade25@yahoo.com

۲- استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران، ایمیل:

mehr\_khaleghian@yahoo.com

۳- استادیار، عضو دپارتمان مهندسی شیمی- نفت، عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران، ایمیل:

attar.h@srbiau.ac.ir

۴- استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد واحد ورامین-پیشوا، ورامین، ایران، ایمیل:

fa\_azarakhshi@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: مهنوش خالقیان استادیار، عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران، ایمیل:

mehr\_khaleghian@yahoo.com

### چکیده

سیتارابین یک داروی ضد سرطان آنتی متابولیت است و در چرخه سلولی بطور اختصاصی در مرحله تقسیم سلولی عمل کرده و موجب مهار سنتز DNA و به مقدار کمی RNA و پروتئین می گردد. نانولوله نیتريد بور برای کپسوله کردن این دارو استفاده می شود. هدف اصلی این مقاله بررسی مکانیک کوانتومی رفتار الکترونی داروی ضد سرطان سیتارابین در برهمکنش با نانولوله نیتريدبور است. در این راستا برهمکنش غیر پیوندی نانولوله نیتريد بور تک دیواره (۸,۸) با طول ۷ آنگستروم با داروی ضد سرطان سیتارابین بررسی و اثرات نامستقر شدن الکترونی، برهمکنش های دوقطبی- دوقطبی و دافعه های فضایی بر روی خواص ساختاری و الکترونی با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع دانسیته (DFT)، در سطح نظری محاسباتی B3LYP و سری پایه \*6-31G بررسی شد. تحلیل اوربیتالهای پیوندی طبیعی (NBO) برای محاسبه اثرات انتقالات الکترونی ناشی از برهمکنش های استریوالکترونی و همچنین برهمکنش های دوقطبی- دوقطبی و سایر خواص سیستم های مورد نظر بکار برده شد. به منظور تعیین خاصیت رسانایی الکترونی و رفتار شیمیایی مرکاپتوپورین در واکنش با نانولوله نیتريد بور تک دیواره (۸,۸)، انرژی های الکترونی، ممان های دوقطبی، گپ انرژی (bond gap)، سختی شیمیایی ( $\eta$ )، پتانسیل شیمیایی الکترونی ( $\mu$ ) و الکترون گاتیویته مولیکن ( $\chi$ ) محاسبه شد. توزیع اوربیتال های مولکولی برای فهم تغییرات الکترونی ساختار، هدایت الکترونی و انرژی جذب (EAd) در طی فرآیند جذب بررسی شد. نتایج نشان داد ممان دوقطبی سیتارابین در غیاب میدان نانو (7.875 Debye) و بیشتر از ممان دوقطبی سیتارابین در حضور میدان نانو (7.801 Debye) بود. همچنین با کاهش جزئی گپ انرژی نانولوله در مخلوط خاصیت رسانایی آن به مقدار جزئی تقویت یافته است. در مخلوط سیتارابین - نانو لوله با افزایش گپ انرژی سیتارابین، میزان پارامتر سختی آن بیشتر شده، پارامتر نرمی کاهش یافته است.

کلید واژه: داروی ضد سرطان؛ سیتارابین؛ نانولوله نیتريدبور؛ رفتار الکترونی

## مقدمه

با توجه به مزایای زیاد نانو ساختارها مانند توانایی حمل چند دارو به طور همزمان و کاهش سمیت با هدف دارو رسانی به سلول سرطانی، این ساختارها توانسته اند توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نمایند. این سیستم‌های دارورسانی جدید باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض جانبی آن و تأمین رضایت و راحتی بیمار را به دنبال خواهند داشت. عبارات دیگر در طراحی و توسعه حامل‌های سیستم دارو رسانی، رسیدن به سیستمی با بارگذاری مناسب دارو مورد نظر است. داروی سیتارابین یک آنتی متابولی ضد سرطان است و در چرخه سلولی بطور اختصاصی در مرحله تقسیم سلولی عمل کرده و موجب مهار سنتز DNA و به مقدار کمی RNA و پروتئین می‌گردد [۱]. نانوله‌های کربنی یکی از مهمترین گروه مواد در مقیاس نانو می‌باشند که اولین بار توسط سومیو ایجیما<sup>۱</sup> در سال ۱۹۹۱ به صورت کاملاً اتفاقی کشف شدند. در واقع، ایجیما در حال مطالعه سطوح الکترودهای کربنی با استفاده از روش تخلیه قوس الکتریکی بود که با نانوله‌های کربنی مواجه شد. این مواد ساختارهایی استوانه‌ای توخالی هستند که می‌توان آنها را به شکل صفحه‌های گرافنی لوله شده تصور نمود [۲ و ۳]. پس از کشف نانوله‌های کربنی در سال ۱۹۹۱ [۴] محققین به سرعت جستجو برای یافتن مواد دیگری را آغاز نمودند که دارای ساختار لوله ای مانند با خواص مکانیکی بهتری باشند. نیتريد بور یکی از این مواد بود و احتمال تولید نانو تیوب های نیتريد بور در سال ۱۹۹۴ پیش بینی شد [۵]. سپس، این مواد به طور موفقیت آمیز در سال ۱۹۹۵، سنتز شد [۶]. مشابه نانو تیوب های کربنی، این نانو تیوب ها نیز دارای ویژگی های مکانیکی فوق العاده ای می باشند. علت این موضوع، ساختار لوله ای شکل و وجود پیوندهای مستحکم  $sp^2$  در دیواره ی این تیوب هاست [۷]. نانو تیوب های نیتريد بور همچنین دارای ویژگی های شیمیایی پایدارتری هستند. برای مثال، آنها دارای مقاومت بیشتری در برابر اکسیداسیون در دمای بالا هستند. نانو تیوب های نیتريد بور که با استفاده از روش بال میل -آنیلینگ تولید شده اند، تنها در دماهای بالا اکسید می شوند. برخی BNNT ها که دارای ساختارهای نانو کریستالی کامل هستند، می توانند تا دمای ۹۰۰ درجه سانتی گراد نیز تحمل حرارتی داشته باشند. این درحالی است که نانو تیوب های کربنی به سهولت در محیط اکسید می شوند. این نانو تیوب ها در دمای بالا به طور کامل می سوزند البته در صورت محیا بودن مقادیر مناسبی از اکسیژن. به دلیل داشتن ویژگی مقاومت بالا در برابر اکسیداسیون، BNNT ها برای تولید مواد کامپوزیتی مناسب می باشند. اگرچه BNNT ها دارای ویژگی های قابل توجهی در مقایسه با نانو تیوب های کربنی می باشند، چند ویژگی های این ماده مانند ذخیره سازی انرژی، ویژگی نوری، پیزوالکتریک و اثرات پلاریزاسیون الکتریکی در این ماده مورد بررسی کامل قرار داده نشده است [۸]. نانو تیوب های نیتريد بور می توانند به عنوان صفحات هگزاگونالی از نیتريد بور در نظر گرفته شوند که از نقطه ای ثابت در ساختارشان، خم شده اند. این ساده ترین روش جهت ساخت یک نانو تیوب است. نیتريد بور بالک در ساختار کریستالی خود دارای پلیمرهایی است که حداقل ۴ شکل کریستالوگرافی مختلف دارد. نکته حائز اهمیت آن است که کربن بالک نیز دارای ۴ ساختار مشابه می باشد. این مسئله از این حقیقت ریشه می گیرد که نیتريد بور و کربن مواد هم الکترون هستند. در واقع تعداد متوسط الکترون های والانس در اتم در این دو ماده یکسان است [۹]. با توجه به مطالعات میکروسکوپ الکترونی عبوری در زمینه ی کایرالیته نانو تیوب های نیتريد بور، این نتیجه قابل برداشت است که با تعیین کایرالیته و قطر یک نانو تیوب تک لایه، پیکربندی اتمی به طور کامل تعیین می شود. میکروسکوپ الکترونی عبوری یک ابزار ضروری برای اندازه گیری قطر و کایرالیته نانو تیوب هاست. در حالی که اندازه گیری قطر راحت است، تعیین کایرالیته BNNT یک کار بدیهی نیست. تفرق الکترونی (ED) برای روشن نمودن ساختارهای مارپیچی نانو تیوب های کربنی و نیتريد بور مورد استفاده قرار می گیرد. در ادامه به برخی از پژوهش های انجام گرفته در این حوزه اشاره می شود: پژوهشی توسط روحی و باقری (۲۰۰۸) بر روی ساختار های اتمی و الکترونیکی نانوله های BN تک دیواره محدود با محاسبات DFT انجام شد. در این مقاله، خواص ساختاری و الکترونی در BNNTs تک دیواره در دو مدل زیگزاگ و دسته صندلی در سطح B3LYP/6-31G(d) مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر انرژی شکاف نوار، ممان دوقطبی، گرمای تشکیل و پتانسیل یونش (IP) در نانوله های BN53zz و BN43zz ، BN43ac ، BN33ac محاسبه شد.

نحوه توزیع بار طبیعی اتم ها و ماهیت پیوندهای B-N در نانولوله ها به ترتیب با روش های AIM و NBO مورد بررسی قرار گرفت [۱۰]. در پژوهشی دیگر بهشتیان و همکاران (۲۰۱۲) راجع به مطالعه DFT در تشخیص فسژن توسط نانولوله های BN دوپ شده با Sc انجام دادند که نتایج نشان داد یک سنسور جدید برای تشخیص مولکول های فسژن سمی و برهم کنش پرستین و نانو لوله های نیتريد بور (BNNT) دوپ شده با Sc و فسژن با استفاده از محاسبات نظری بررسی شده است. مشاهده شد که برخلاف BNNT های اولیه، نانولوله های دوپ شده با Sc می تواند برهمکنشی موثر با مولکول فسژن داشته باشند. بنابراین ویژگی های الکترونیکی و توابع کار پس از قرارگیری در معرض این مولکول تغییر قابل توجهی می یابد [۱۱]. سلطانی و همکاران (۲۰۱۲) تحقیقی در بررسی جذب یون سیانید<sup>-</sup> OCN روی نانولوله های نیتريد بور انجام نمودند که از محاسبات قواعد مبتنی بر نظریه چگالی الکترونی (DFT) برای بررسی ویژگی های جذب یون سیانید<sup>-</sup> OCN روی نانولوله های BN تک دیواره زیگزاگ و صندلی استفاده شد. نتایج حاصل مبنی بر آنست که OCN<sup>-</sup> قویا به سطح خارجی BNNT های زیگزاگ (۶۰) در مقایسه با BNNT صندلی (۵۵) متصل می شود. علاوه بر این، چگالی محاسبه شده و حالات (DOS) نشان می دهد که یک هیبریداسیون اوربیتالی معنادار بین دو گونه در فرآیند جذب وجود دارد که شاهدهی بر برهم کنش قوی می باشد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که BNNT ها نقش مهمی به عنوان یک حسگر مناسب ایفا می نمایند [۱۲]. در پژوهشی بهشتیان و همکاران (۲۰۱۳) به مطالعه DFT روی واکنش یک نانولوله BN با سولفامید پرداختند که نتایج نشان داد ویژگی های الکترونیکی BNNT پس از اصلاح شیمیایی اندکی تغییر می نماید. حفظ خواص الکترونیکی BNNT همراه با حلالیت پذیری بهتر نشان می دهند که اصلاح شیمیایی BNNT ها با سولفامید می تواند روشی موثر برای خالص سازی آنها باشد [۱۳]. شاکرزاده و نوری زاده (۲۰۱۴)، واکنش نانولوله های نیتريد بور و نانولوله های نیتريد بور با آلومینیوم دوپ شده آن را با داروهای ضد سرطان دارای پلاتین مورد بررسی قرار دادند. نتایج دال بر آن است که جذب به روی اتم آلومینیوم به خوبی انجام شده است. بنابراین، نانولوله های نیتريد بور با آلومینیوم دوپ شده به عنوان حامل های دارویی مناسبی می باشند [۱۴]. در پژوهشی نجف پور و همکاران (۲۰۱۴) به مطالعه رابطه بین مغناطیس پذیری و جابه جایی شیمیایی در نانولوله های کربنی با اتصالاتی از نوع PNP یا NPN برای نانولوله های کربنی صندلی (۳ و ۳)، کایرال (۴ و ۳) و زیگزاگ (۶ و ۰) پرداختند. در این مطالعه محاسبات ab initio و DFT به ترتیب در سطوح RHF و B3LYP همراه با مجموعه پایه های 3-21G انجام شده تا مشخص شود که چگونه ترانزیستور مولکولی PNP طراحی شده عمل می کند [۱۵]. در پژوهشی سلطانی و همکاران (۲۰۱۵) روی مطالعه نظری جذب ۵-فلورواوراسیل روی نانولوله های BN خالص و دوپ شده، متمرکز شدند. نتایج بدست آمده حاکی از آنست که نانولوله های دوپ شده با Ga، حساسیت بالا و جذب قوی با مولکول FU-۵ در مقایسه با BNNT های خالص دارند. بنابراین می توان آن را به عنوان حامل برای کاربرد های رسانش دارو معرفی کرد [۱۶]. در این تحقیق، از نانولوله نیتريد بور برای کپسوله کردن داروی ضد سرطان سیتارابین (سیتارابین یک آنتی متابولیت است و در چرخه سلولی بطور اختصاصی در مرحله تقسیم سلولی عمل کرده و موجب مهار سنتز DNA و به مقدار کمی RNA و پروتئین می گردد) استفاده می شود. هدف اصلی این مقاله بررسی مکانیک کوانتومی رفتار الکترونی داروی ضد سرطان سیتارابین در برهمکنش با نانولوله نیتريد بور است.

#### روش تحقیق

هدف اصلی از این پژوهش، سنجش و ارزیابی اثرات نامستقر شدن الکترونی، دافعه های فضایی و برهمکنش های دوقطبی-دوقطبی بر روی خواص ساختاری و الکترونی و میزان واکنش پذیری ساختار سیتارابین<sup>۲</sup> و نانولوله نیتريد بور (۸،۸) تک دیواره با طول ۷ آنگستروم<sup>۳</sup> می باشد. روش های به کار گرفته شده، ابزاری جهت تعیین خصوصیات ساختاری در محیط آب می باشد.

تحلیل NBO<sup>۴</sup> توسط محاسبات DFT در سطح نظری B3LYP/6-31G\* برای ترکیبات مذکور انجام شده است. بنابراین، جمعیت های الکترونی<sup>۵</sup>، انرژی اوربیتال های پیوندی، ضدپیوندی<sup>۶</sup> و غیر پیوندی<sup>۷</sup>، اختلاف انرژی اوربیتال های واکنش دهنده<sup>۸</sup> برای سیتارابین و نانولوله نیتريد بور (۸،۸)، به تنهایی و در حضور یکدیگر، با استفاده از تحلیل NBO محاسبه شده است. علاوه بر این، مقادیر انرژی رزونانسی<sup>۹</sup> ( $E_2$ )، ناشی از عدم استقرار الکترونی، عناصر غیرقطری در ماتریس سکولار<sup>۱۰</sup> ( $F_{i,j}$ )، برهمکنش های دوقطبی-دوقطبی و پارامترهای ساختاری و دانسیته بار<sup>۱۱</sup>، دانسیته سطح<sup>۱۲</sup>، گپ انرژی اوربیتال های مولکولی مرزی<sup>۱۳</sup>، اندیس های واکنش پذیری شامل سختی شیمیایی<sup>۱۴</sup> ( $\eta$ )، الکترونگاتیویته مولیکن<sup>۱۵</sup> ( $\chi$ )، الکتروفیلیسیتی<sup>۱۶</sup> ( $w$ )، نرمی شیمیایی ( $S$ )<sup>۱۷</sup>، پتانسیل شیمیایی الکترونی<sup>۱۸</sup> ( $\mu$ ) و ماکسیمم میزان انتقال بار الکترونی ( $\Delta N_{\max}$ )<sup>۱۹</sup> برای ساختار سیتارابین به تنهایی، برای نانولوله نیتريد بور (۸،۸) به تنهایی و برای سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور، با استفاده از تحلیل NBO به صورت کمی محاسبه شده است.

یافته های تحقیق

### تحلیل NBO

در تحلیل NBO، توابع موج الکترونی برحسب یک دسته از اوربیتال های اشغال شده لوویس و یک دسته از اوربیتال های مستقر اشغال نشده لوویس تفسیر می شود. در اثر انتقال الکترون بین اوربیتال های اشغال شده لوویس (دهنده) و اوربیتال های اشغال نشده لوویس (پذیرنده)، اوربیتال های مولکولی جدید ایجاد می شوند که بسیار پایدارتر از اوربیتال های لوویس خالص می باشند که همچنین با پایدار کردن توابع موج الکترونی همراه است. از آنجائی که اثر عدم استقرار غیرکووالانسی با برهمکنش بین اوربیتال های (دهنده-پذیرنده) مجتمع می شوند، طبیعی است که برای توضیح آن ها به صورت (دهنده-پذیرنده)، انتقال بار با نوع اسید لوئیس- باز لوئیس تعمیم یافته، آورده شود.

(جدول ۱) نتایج بدست آمده از انرژی های رزونانسی، اختلاف انرژی اوربیتال ها و عناصر غیرقطری از نانولوله نیتريد بور به سیتارابین با استفاده از محاسبات DFT در سطح نظری B3LYP/6-31G\* را نشان می دهد.

- 
- 4 Natural Bond Orbital
  - 5 Occupancies
  - 6 Orbital Energies
  - 7 Lone Pair
  - 8 Energy Differences
  - 9 Resonance Energy
  - 10 Off-Diagonal Elements
  - 11 Charge Density
  - 12 Density of State (Dos)
  - 13 HOMO-LUMO Energy Bond Gaps
  - 14 Hardness
  - 15 Electronegativity
  - 16 Electrophilicity Index
  - 17 Chemical Softness
  - 18 Electronic Chemical Potential
  - 19 Maximum Amount of Electronic Charge Index

**جدول ۱:** انرژی های رزونانسی ( $E(2)/\text{kcal/mol}$ )، اختلاف انرژی اوربیتال ها ( $\Delta E = E(j) - E(i)$ , a.u.)، عناصر غیرقطری ( $F_{ij}$ , a.u.)، از نانولوله نیتريد بور به سیتارابین با استفاده از محاسبات DFT در سطح نظری B3LYP/6-31G\*

Second Order Perturbation Theory Analysis of Fock Matrix in NBO Basis				
from unit 2(BNNT) to unit 1(Cytarabine)				
Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)/kcal/mol	E(j)-E(i)/a.u.	F(i,j)/a.u.
BD ( 2) N 52 - B 60	BD*( 1) O 4 - H 20	1.95	0.74	0.035
BD ( 2) B 109 - N 117	BD*( 1) O 3 - H 19	1.27	0.72	0.028
BD ( 2) B 58 - N 59	BD*( 1) N 8 - H 21	0.1	0.76	0.008
LP ( 1) N 103	BD*( 1) C 9 - H 23	0.1	0.7	0.008
BD ( 2) B 48 - N 55	BD*( 1) O 4 - H 20	0.07	0.72	0.007
BD ( 2) B 58 - N 59	BD*( 1) C 16 - H 30	0.06	0.77	0.006
Sum of E2		3.55		

پر واضح است که تحلیل NBO، برهمکنش های پیوندی - ضدپیوندی - غیرپیوندی، براساس محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\*، این مطلب را روشن می سازد که بیشترین انرژی رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی از سوی نانولوله نیتريد بور به سیتارابین مربوط انتقال از پیوند BD (2) N52 - B60 به BD\*(1) O 4 - H20 با  $E2 = 1.95$  کیلوکالری بر مول و کمترین انرژی رزونانسی مربوط به انتقال از پیوند BD (2) B58 - N59 به BD\*(1) C16 - H30 با  $E2 = 0.06$  کیلوکالری بر مول می باشد.

هم چنین، نتایج حاصل از تحلیل NBO براساس محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\* این مفهوم را می رساند که بیشترین انرژی رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی از سوی مولکول سیتارابین به نانولوله نیتريد بور مربوط به انتقال از LP (1) O5 به BD\*(2) B96 - N97 با  $E2 = 1.5$  کیلوکالری بر مول و کمترین انرژی رزونانسی مربوط به انتقال از LP (2) O1 به BD\*(2) N118 - B125 با  $E2 = 0.05$  کیلوکالری بر مول می باشد.

در ضمن، مجموع انرژی های رزونانسی از سوی نانولوله نیتريد بور به سیتارابین و بالعکس به ترتیب برابر 3.55 و 8.11 کیلوکالری بر مول می باشد.

بنابراین می توان استنباط نمود که،  $E2$  در انتقالات از نانو لوله به سیتارابین کمتر از  $E2$  در انتقالات از سیتارابین به نانولوله است. این موضوع دال بر آنست که نانو لوله حکم گیرنده یا کشنده الکترون در کنار سیتارابین در مخلوط عمل می کند. انرژی های رزونانسی، اختلاف انرژی اوربیتال ها، عناصر غیرقطری، سیتارابین به تنهایی و سیتارابین در سیستم سیتارابین - نانولوله نیتريد بور محاسبه شد.

با مقایسه مقدار عددی  $F(i, j)$  (میزان همپوشانی اوربیتالی) بدست آمده برای انتقالات الکترونی، می توان کاهش میزان همپوشانی اوربیتالی، کاهش انرژی های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی را به درستی توجیه نمود.

بر اساس این نتایج، از آنجایی که در اثر برهم کنش یک اوربیتال پیوندی  $\sigma$  با یک اوربیتال ضدپیوندی  $\sigma^*$ ، اوربیتال های مولکولی جدید که بسیار پایدارتر از اوربیتال های لوویس خالص می باشند، ایجاد می شود. لذا با قرار گرفتن سیتارابین در میدان

نانولوله، نانولوله در حکم گیرنده الکترون از سیتارابین عمل می کند، در نتیجه سطح انرژی غالب اوربیتال های مولکولی جدید ناشی از انتقال الکترون بین اوربیتال های اشغال شده لوویس (donor) و اوربیتال های اشغال نشده لوویس (acceptor) در حالت سیستم سیتارابین - نانولوله نسبت به حالت سیتارابین تک پایدارتر می شود. به عبارتی عامل گیرنده یا کشنده الکترون (نانولوله) باعث پایین تر آمدن سطح اوربیتال های مولکولی جدید و پایدارتر شدن سیتارابین و افزایش انرژی رزونانس سیتارابین در حضور میدان نانولوله نیتريد بور می شود.

برای سیتارابین به تنهایی، بیشترین انرژی رزونانسی مربوط به انتقال از پیوند LP (1) N 8 به BD\*(2) N 7 - C 17 با  $E2 = 54.93$  کیلوکالری بر مول و کمترین انرژی رزونانسی مربوط به انتقال از BD (1) C 12 - C 13 به BD\*(1) C 10 - C 12 با  $E2 = 0.53$  کیلوکالری بر مول می باشد.

همچنین، برای سیتارابین در سیستم سیتارابین نانولوله نیتريد بور، بیشترین انرژی رزونانسی مربوط به انتقال از پیوند LP (1) N 8 به BD\*(2) N 7 - C 17 با  $E2 = 58.12$  کیلوکالری بر مول و کمترین انرژی رزونانسی مربوط به انتقال از BD (1) C 12 - C 13 به BD\*(1) C 10 - C 12 با  $E2 = 0.52$  می باشد.

پر واضح است که زمانیکه سیتارابین و نانو لوله تحت تاثیر میدان مغناطیسی یکدیگر قرار می گیرند، انرژی یک سری از انتقال الکترونی در اوربیتال های مولکولی در سیتارابین به تنهایی نسبت به حالت مخلوط، تغییرات قابل ملاحظه ای (افزایش و کاهش) دارند که نشان می دهد این اوربیتال های مولکولی در مخلوط نسبت به حالت خالص سیتارابین بیشتر درگیر واکنش می باشند، (شکل ۲) و (شکل ۳) بیانگر ناحیه درگیر واکنش می باشد.

با قرار گرفتن سیتارابین در میدان نانولوله، نانولوله در حکم گیرنده الکترون از سیتارابین عمل می کند، در نتیجه به عنوان مثال سطح انرژی LP (1) N 8 سیتارابین در مخلوط سیتارابین-نانولوله مثبت تر و جمعیت آن کمتر شده است. طبق قانون توزیع بولتزمن، هر چه اختلاف جمعیت بین اوربیتال های مولکولی دهنده و پذیرنده بیشتر باشد، انتقال الکترونی بهتر انجام می پذیرد. از سوی دیگر، اگر اختلاف جمعیت کم و یا برابر باشد، حالت اشباع شدگی روی می دهد و از این رو انتقال الکترونی به خوبی انجام نمی شود. قانون بولتزمن با فرض یکسان بودن چندگانگی انرژی ها:

$$\frac{N_j}{N_i} = e^{\frac{-(\epsilon_j - \epsilon_i)}{kT}}, \quad \epsilon_j > \epsilon_i \quad (1)$$

که در آن:

$N_j$  ✓ : جمعیت اوربیتال پذیرنده،

$N_i$  ✓ : جمعیت اوربیتال دهنده می باشد.

با عنایت به اینکه میزان تغییرات انرژی آزاد گیبس  $\Delta G$  و تغییرات آنتالپی واکنش  $\Delta H$  محاسبه شده در محیط آبی، گرمازا بودن واکنش را توجیه می نماید، اثرات استریو الکترونی ناشی از نامستقر شدن الکترونی نیز در تعیین افزایش پایداری سیستم سیتارابین - نانولوله نیتريد بور موفق می باشد (جدول ۱).

توزیع بار اتمی مولیکن

در نتایج حاصل از تحلیل NBO، با انجام محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\* میزان توزیع بار اتمی مولیکن بر روی سیتارابین و نانولوله نیتريد بور، به تنهایی و در حضور یکدیگر، محاسبه شده که در پی آن نتایج حاصل، نشان می دهد که دانسیته بار بر روی اتم های درگیر واکنش تغییر می کند، همانطور که در (جدول ۲) آورده شده است.

جدول ۲. توزیع بار اتمی مولیکن محاسبه شده برای سیتارابین به تنهایی و در حضور نانولوله نیتريد بور.

Mulliken atomic charge / B3LYP/6-31G*			
Atomic number	Charge		$\Delta q$
	Within (Cytarabine)	Within (Cytarabine) in Cytarabine-BNNT	
1 O	-0.53251	-0.5325	0.000
2 O	-0.64285	-0.65093	0.008
3 O	-0.65442	-0.66822	0.014
4 O	-0.64165	-0.65458	0.013
5 O	-0.60811	-0.58342	0.025
6 N	-0.48745	-0.49281	0.005
7 N	-0.61993	-0.6252	0.005
8 N	-0.77089	-0.78048	0.010
9 C	0.081959	0.060602	0.021
10 C	0.091319	0.090054	0.001
11 C	0.279523	0.271859	0.008
12 C	0.0915	0.086427	0.005
13 C	-0.06352	-0.06367	0.000
14 C	0.102368	0.093935	0.008
15 C	0.714107	0.726092	0.012
16 C	-0.24598	-0.24993	0.004
17 C	0.52575	0.537052	0.011
18 H	0.166363	0.434362	0.268
19 H	0.167961	0.425655	0.258
20 H	0.17903	0.427159	0.248
21 H	0.167325	0.373594	-0.206
22 H	0.159037	0.364253	0.205
23 H	0.151382	0.184463	0.033
24 H	0.429419	0.169757	0.260
25 H	0.42068	0.186674	0.234
26 H	0.218563	0.170657	0.048
27 H	0.423174	0.159508	0.264
28 H	0.168322	0.153144	0.015
29 H	0.369289	0.224358	0.145
30 H	0.360227	0.177155	0.183

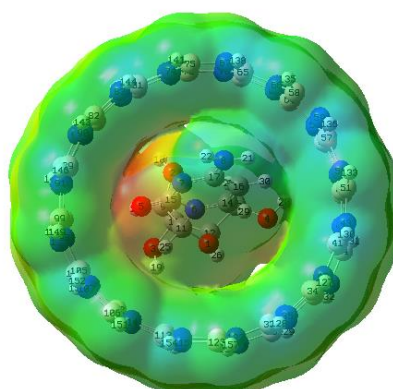
پتانسیل الکتروستاتیکی مولکول<sup>۲۰</sup>

تعیین پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی، یکی از خصوصیت های مفید برای مطالعه واکنش پذیری می باشد. پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEP) نشان می دهد که ناحیه ای با بیشترین بار منفی، به رنگ قرمز بوده که محل مناسبی برای حمله مولکول الکترون دوست می باشد. همچنین ناحیه ای با بیشترین بار مثبت، به رنگ آبی بوده و محل مناسبی برای حمله مولکول هسته دوست می باشد.

از این حیث، MEP حائز اهمیت است که به منظور نشان دادن اندازه مولکول، شکل مولکول به صورت مراکز با پتانسیل الکتروستاتیکی منفی و مثبت، به صورت یک محدوده رنگی به کار می رود. به طور کلی سایت های هسته دوست و الکترون دوست در یک مولکول توسط MEP مشخص می شود و می توان سایت های فعال برای شرکت در واکنش را پیش بینی نمود. در سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور بر روی اتم های نیتروژن نانولوله بورنیتريد، دانسیته بار مثبت غالب است و بر روی اتم های اکسیژن سیتارابین، دانسیته بار منفی غالب است و به این ترتیب مراکز واکنش پذیر در این سیستم مشخص می شود (شکل ۱).

### Electron Density from total SCF Density; Mapped with ESP

-0.155e0 0.155e0

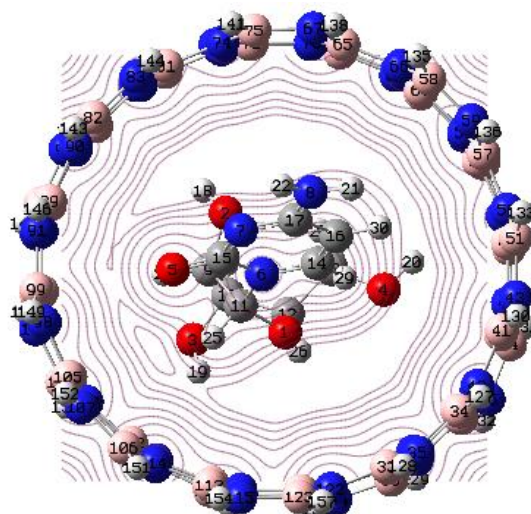


شکل ۱: شمایی از پتانسیل الکتروستاتیکی مولکولی (MEP) محاسبه شده توسط تئوری میدان خودسازگار (SCF) سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور، سیستمی با ۱۵۸ اتم و ۷۳۶ الکترون، به فرم خنثی و در حالت پایه.

در (شکل ۲)، خطوط عرضی نشان داده شده و دال بر آنست که در نانو کپسوله کردن سیتارابین، در چه بخشی از سیتارابین و نانولوله بورنیتريد، برهمکنش و رزونانس الکترونی در حال انجام است.

<sup>20</sup> Molecular Electrostatic Potential, MEPS





شکل ۲. خطوط عرضی contours نشان دهنده محدوده اتم های درگیر در رزونانس الکترونی در نانو کپسوله کردن سیتارابین توسط نانو لوله نیتريد بور (۸,۸) با طول ۷ آنگستروم

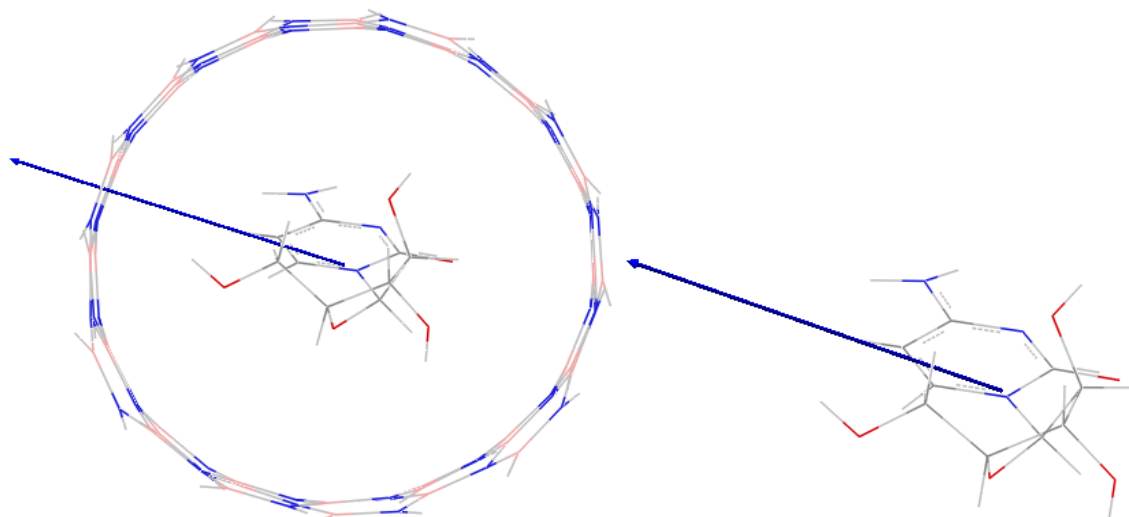
ممان های دوقطبی (گشتاور دوقطبی)

در بسیاری از ترکیبات هتروسیکل شامل الکترون های  $\pi$  مزدوج، انتقال دانسیته الکترونی درون مولکولی از جفت الکترون اوربیتال دهنده  $\pi$  (پیوندی یا غیر پیوندی) به اوربیتال های ضدپیوندی پذیرنده الکترون، از طریق پیوند های مزدوج یگانه - دوگانه، موجب تغییراتی در قطبش پذیری و ممان دوقطبی مولکول می شود. اساساً، ممان دوقطبی یک مقیاسی از عدم تقارن در پخش بار مولکول می باشد.

ممان دوقطبی ( $\mu$  بر حسب دبا<sup>۲۱</sup>)، یکی از عوامل مؤثر بر روی انرژی و پایداری صورت بندی های متفاوت ترکیبات شیمیایی می باشد. در این پژوهش، ممان دوقطبی های محاسبه شده برای ترکیبات سیستم سیتارابین - نانولوله بورنیتريد، سیتارابین و نانولوله نیتريد بور در (جدول ۳) مشاهده می شود.

دو فاکتور مهم اثرات القایی الکترون کشندگی و اثرات رزونانسی، تأثیر زیادی بر روی ممان دوقطبی پیوندهای  $C-X$  ( $X = O, S, Se, F, Cl, Br$ ) و نیز پیوندهای  $F-H, N-H, O-H$  دارند. نتایج حاصل از محاسبات دال بر آنست که ممان دوقطبی سیستم سیتارابین - نانولوله نیتريد بور، (8.036 Debye) می باشد. ممان دوقطبی سیتارابین در غیاب میدان نانو (7.875 Debye) و بیشتر از ممان دوقطبی سیتارابین در حضور میدان نانو (7.801 Debye) می باشد. و ممان دوقطبی نانولوله نیتريد بور (0.001 Debye) و کمتر از ممان دوقطبی نانولوله نیتريد بور در حضور سیتارابین (0.206 Debye) می باشد. این مسأله با استفاده از اثرات رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی، از نانولوله نیتريد بور به مولکول سیتارابین و از سیتارابین به نانولوله نیتريد بور در سیستم سیتارابین - نانولوله بورنیتريد قابل توجیه می باشد.

<sup>21</sup> Debye



**شکل ۳.** بردار گشتاور های دوقطبی بر حسب دمای برای سیتارابین و سیستم سیتارابین - نانولوله بورنیتريد با توجه به (شکل ۳)، زمانی که سیتارابین در میدان نانولوله نیتريد بور قرار می گیرد، راستای بردار گشتاور دوقطبی و میزان آن تغییر چندانی نمی کند. اندیس های واکنش پذیری مولکول روش DFT، راهکار مناسبی جهت بررسی ویژگی های ساختار های شیمیایی براساس اندیس واکنش پذیری مولکول ها می باشد. به طوریکه برای یک سیستم n الکترونی با در نظر گرفتن انرژی کل ( $E$ )، پتانسیل شیمیایی خارجی ( $v(r)$ )، میزان سختی شیمیایی ( $\eta$ )، الکتروفیلیسیتی ( $W$ )، الکترونگاتیوی ( $\chi$ )، نرمی شیمیایی ( $S$ )، پتانسیل شیمیایی الکترونی ( $\mu$ ) و میزان انتقال بار الکترونی ( $\Delta N_{max}$ ) در حالت تعادلی در دمای ( $T$ ) براساس معادلات ذیل محاسبه می شود.

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r),T} = -\mu \quad (2)$$

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r),T} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r),T} \quad (3)$$

$$S = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu}\right)_{v(r),T} \quad (4)$$

طبق نظریه پاولینگ، مفهوم الکترونگاتیوی ( $\chi$ ) به عنوان توانایی یک اتم در مولکول برای جذب الکترون و الکتروفیلیسیتی ( $W$ ) به عنوان مقیاسی از قدرت الکتروفیلی (الکترون دوستی) مولکول ها بیان می شود. لیکن، پتانسیل شیمیایی ( $\mu$ ) مولکول به توسط تئوری Koopmans محاسبه می شود. معادلات (۵) تا (۷) به ترتیب از معادلات (۲) تا (۴) بدست آمده اند.

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} = -\chi \quad (5)$$

$$\eta = \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \quad (6)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (7)$$

$$w = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (8)$$

$$, \quad A = \text{Nanotube} \quad , \quad B = \text{Cytarabine} \quad \Delta N_{max} = \frac{(\mu_B - \mu_A)}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad (9)$$

$$EI = -E_{HOMO} \quad (10)$$

$$EA = -E_{LUMO} \quad (11)$$

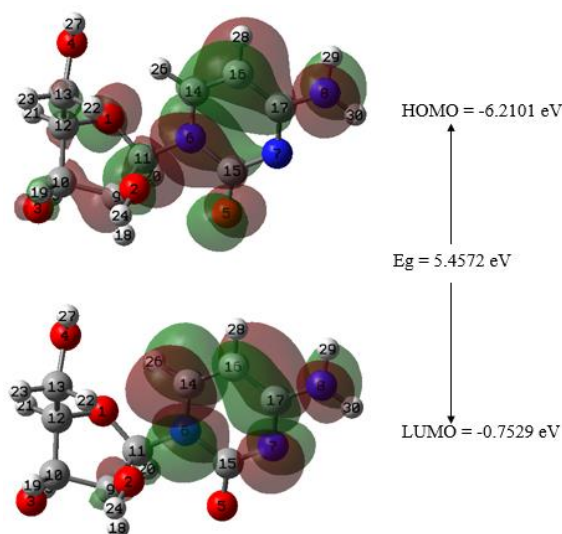
بنابراین، میزان گشتاور دوقطبی (برحسب دبابی)، پتانسیل شیمیایی الکترونی، سختی شیمیایی، الکتروفیلیسیتی، الکترونگاتیویتی و نرمی شیمیایی، میزان انتقال بار الکترونی، گپ انرژی اوربیتال های مولکولی، انرژی الکترونخواهی و انرژی یونش برحسب الکترون ولت به وسیله روش DFT/B3LYP در سطح \*6-31G محاسبه شده و نتایج بدست آمده در (جدول ۳) آورده شده است. علاوه بر این، کمیت ( $\Delta N$ )، میزان انتقال بار در سیستم را نشان می دهد. اگر ( $\Delta N > 0$ ) و مثبت باشد، حاکی از انتقال الکترون از نانولوله به مولکول مورد نظر و اگر ( $\Delta N < 0$ ) و منفی باشد، حاکی از انتقال الکترون از مولکول به نانولوله می باشد. لازم به ذکر است که میزان کمیت ( $\Delta N$ ) (انتقال بار) در سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور، -0.019 است، که این نشان دهنده جریان الکترون ها از سمت سیتارابین به سمت نانولوله نیتريد بور می باشد.

**جدول ۳.** اندیس های واکنش پذیری برای سیتارابین ، نانو لوله نیتريد بور و سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور.

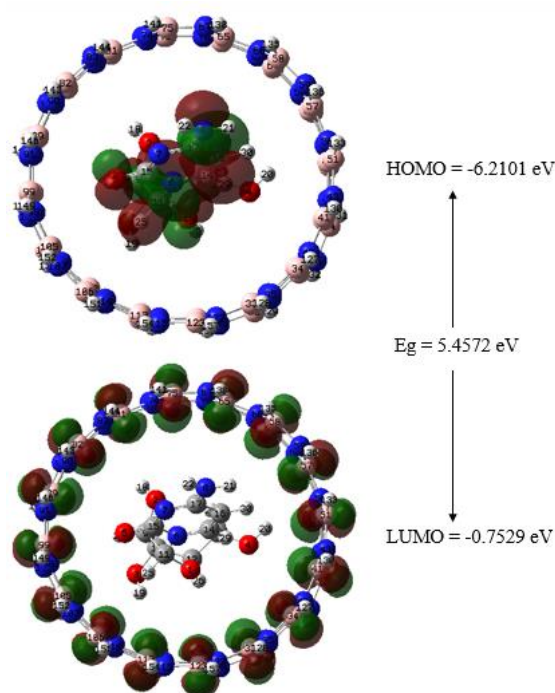
*Property / B3LYP/6-31g	Compounds				
	Cytarabine	BNT	Cytarabine-BNNT	Cytarabine-BQ	BNNT-BQ
ELUMO / (eV)	-0.753	-	-0.814	-0.735	-0.110
EHOMO / (eV)	-6.210	-	-6.272	-6.203	-6.411
Ionization potential (EI) / (eV)	6.210	6.414	6.272	6.203	6.411
Electron affinity (EA) / (eV)	0.753	0.109	0.814	0.735	0.110
Energy gap (Eg) / (eV)	5.457	6.305	5.458	5.468	6.301
Chemical potential ( $\mu$ ) / (eV)	-3.482	-	-3.543	-3.469	-3.261
Electronegativity ( $\chi$ ) / (eV)	3.482	3.261	3.543	3.469	3.261
Global hardness ( $\eta$ ) / (eV)	2.729	3.153	2.729	2.734	3.151
Global electrophilicity ( $\omega$ ) / (eV)	2.221	1.687	2.300	2.200	1.687
Chemical softness (S) / (eV <sup>-1</sup> )	0.183	0.159	0.183	0.182	0.159
Dipole Moment / (Debye)	7.875	0.001	8.036	7.801	0.206
$\Delta N_{max}$					-0.019

نتایج حاصل از محاسبات B3LYP/6-31G\*، تایید می کند که گپ انرژی سیتارابین در سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور نسبت به سیتارابین تنها افزایش یافته است. از طرفی، واکنش پذیری یک مولکول به گپ انرژی آن مرتبط است. همچنین با افزایش گپ انرژی،  $E_g$ ، سیتارابین در سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور، میزان پارامتر سختی افزایش یافته، پارامتر نرمی و الکتروفیلیسیتی کاهش یافته است.

گپ انرژی اوربیتال ها و سختی شیمیایی، نشان می دهند که یک مولکول نرم، گپ انرژی کوچکی دارد در حالیکه یک مولکول سخت دارای گپ انرژی بزرگی می باشد.



شکل ۴: دیاگرام اوربیتال مولکولی سیتارابین



شکل ۵: دیاگرام اوربیتال مولکولی سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور

شایان ذکر است که (شکل ۴) و (شکل ۵)، میزان گپ انرژی اوربیتال های مولکولی HOMO و LUMO را نشان می دهند. در بررسی شکل اوربیتال های مولکولی سیتارابین، پیش بینی می شود که واکنش با گونه های الکترون دوست در سمتی امکان پذیر است که توزیع اوربیتال های HOMO بیشتر باشد؛ به همین ترتیب، امکان واکنش با گونه های هسته دوست در سمتی وجود دارد که اوربیتال های LUMO توزیع بیشتری دارند.

در بررسی شکل اوربیتال های مولکولی سیستم سیتارابین - نانو لوله نیتريد بور، مشاهده می شود که اوربیتال های HOMO، روی مولکول سیتارابین و اوربیتال های LUMO، روی نانو لوله نیتريد بور گسترده شده اند که بیانگر انرژی رزونانسی از نانو لوله به مولکول برابر 3.55 و از مولکول به نانو لوله برابر 8.11 می باشد.

#### نتیجه گیری

با عنایت به آنالیزهای صورت گرفته در این مطالعه و با استناد به نتایج حاصل از محاسبات مکانیک کوانتومی در سطح نظری B3LYP/6-31G\* و تحلیل NBO، NMR و Freq ویژگی های ساختاری، انرژی تیکی، پیوندی و برهمکنش های استریوالکترونی میزان واکنش پذیری ساختار سیتارابین (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) و نانولوله نیتريد بور (8,8) تک دیواره با طول ۷ آنگستروم (B48H32N48) مورد بررسی قرار گرفت.

در این پژوهش نانولوله نیتريد بور (8,8) با طول ۷ آنگستروم که متشکل از ۳۲ حلقه ۶ ضلعی می باشد انتخاب شده است. ساختار الکترونی پایدار این ترکیبات، از طریق بهینه کردن با استفاده از محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G\* برای سیتارابین و نانولوله نیتريد بور به تنهایی و همچنین در حضور یکدیگر در مخلوط تعیین شده است.

انرژی های پایداری ناشی از نامستقر شدن الکترونی سیتارابین به تنهایی و در مخلوط سیتارابین - نانولوله نیتريد بور و همچنین انتقالات از سوی نانولوله نیتريد بور به سیتارابین و بالعکس ارائه شده بیانگر این مطلب بود که نانو لوله در برهمکنش غیر پیوندی با سیتارابین در حکم گیرنده الکترون از سیتارابین عمل می کند. و توزیع بار اتمی مولیکن محاسبه شده برای سیتارابین به تنهایی و در حضور نانولوله نیتريد بور تاییدی بر این مطلب است.

نتایج محاسبات NBO در سطح B3LYP/6-31G\* دال بر آنست که ممان دوقطبی سیستم سیتارابین - نانولوله نیتريد بور، (8.036 Debye) می باشد. ممان دوقطبی سیتارابین در غیاب میدان نانو (7.875 Debye) و بیشتر از ممان دوقطبی سیتارابین در حضور میدان نانو (7.801 Debye) می باشد. و ممان دوقطبی نانولوله نیتريد بور (0.001 Debye) و کمتر از ممان دوقطبی نانولوله نیتريد بور در حضور سیتارابین (0.206 Debye) می باشد.

نتایج اندیس های واکنش پذیری حاصل از محاسبات NBO در سطح B3LYP/6-31G\* نشان می دهد گپ انرژی برای سیتارابین در غیاب نانولوله برابر 5.457 eV و در حضور نانولوله برابر 5.468 eV و گپ انرژی برای نانولوله کربن در غیاب سیتارابین 6.305 eV و در حضور سیتارابین برابر 6.301 eV بوده و می توان گفت با کاهش جزئی گپ انرژی نانولوله در مخلوط خاصیت رسانایی آن به مقدار جزئی تقویت یافته است. همچنین در مخلوط سیتارابین - نانو لوله با افزایش گپ انرژی سیتارابین، میزان پارامتر سختی آن بیشتر شده، پارامتر نرمی کاهش یافته است.

#### منابع

- [1] A. K. Geim and K. S. Novoselov, "The rise of graphene," Nat. Mater., vol. 6, no. 3, pp. 183-191, Mar. 2007.
- [2] G. Hong, S. Diao, A. L. Antaris, and H. Dai, "Carbon Nanomaterials for Biological Imaging and Nanomedicinal Therapy," Chem. Rev., vol. 115, no. 19, pp. 10816-10906, Oct. 2015.
- [3] M. Zhang and J. Li, "Carbon nanotube in different shapes," Mater. Today, vol. 12, no. 6, pp. 12-18, Jun. 2009.
- [4] S. Iijima, "Helical microtubules of graphitic carbon," Nature, vol. 354, no. 6348, p. 56, Nov. 1991.
- [5] Rubio, Corkill, and Cohen, "Theory of graphitic boron nitride nanotubes.," Phys. Rev. B. Condens. Matter, vol. 49, no. 7, pp. 5081-5084, Feb. 1994.
- [6] N. G. Chopra, R. J. Luyken, K. Cherrey, V. H. Crespi, M. L. Cohen, S. G. Louie, and A. Zettl, "Boron Nitride Nanotubes," Science (80-. ), vol. 269, no. 5226, pp. 966-967, Aug. 1995.

- [7] V. Verma, V. K. Jindal, and K. Dharamvir, "Elastic moduli of a boron nitride nanotube," *Nanotechnology*, vol. 18, no. 43, p. 435711, Oct. 2007.
- [8] H. F. Bettinger, T. Dumitrică, G. E. Scuseria, and B. I. Yakobson, "Mechanically induced defects and strength of BN nanotubes," *Phys. Rev. B*, vol. 65, no. 4, p. 41406, Jan. 2002.
- [9] Y. Lin, C. E. Bunker, K. A. S. Fernando, and J. W. Connell, "Aqueously Dispersed Silver Nanoparticle-Decorated Boron Nitride Nanosheets for Reusable, Thermal Oxidation-Resistant Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) Devices," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 4, no. 2, pp. 1110–1117, Feb. 2012.
- [10] H. Roohi and S. Bagheri, "Atomic and electronic structures of finite single-walled BN nanotubes: Hybrid DFT calculations," *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 856, no. 1–3, pp. 46–58, May 2008.
- [11] J. Beheshtian, A. A. Peyghan, and Z. Bagheri, "Detection of phosgene by Sc-doped BN nanotubes: A DFT study," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 171–172, pp. 846–852, Aug. 2012.
- [12] A. Soltani, N. Ahmadian, A. Amirazami, A. Masoodi, E. T. Lemeski, and A. V. Moradi, "Theoretical investigation of OCN- adsorption onto boron nitride nanotubes," *Appl. Surf. Sci.*, vol. 261, pp. 262–267, Nov. 2012.
- [13] J. Beheshtian, A. A. Peyghan, M. B. Tabar, and Z. Bagheri, "DFT study on the functionalization of a BN nanotube with sulfamide," *Appl. Surf. Sci.*, vol. 266, pp. 182–187, Feb. 2013.
- [14] E. Shakerzadeh and S. Noorizadeh, "A first principles study of pristine and Al-doped boron nitride nanotubes interacting with platinum-based anticancer drugs," *Phys. E Low-dimensional Syst. Nanostructures*, vol. 57, pp. 47–55, Mar. 2014.
- [15] J. Najafpour, M. Monajjemi, and H. Aghaie, "The Magnetizability and Chemical Shift Relationship in Carbon Nanotubes with PNP or NPN Junction," *J. Comput. Theor. Nanosci.*, vol. 11, no. 9, pp. 2005–2016, Sep. 2014.
- [16] A. Soltani, M. T. Baei, E. Tazikeh Lemeski, S. Kaveh, and H. Balakheyli, "A DFT study of 5-fluorouracil adsorption on the pure and doped BN nanotubes," *J. Phys. Chem. Solids*, vol. 86, pp. 57–64, Nov. 2015.