



بررسی برهم کنش داروی ضد سرطان ۵-فلوئوراسیل متصل شده به نانو خوشه بور فسفید (B₁₂P₁₂) خالص و جایگزین شده با تیتانیوم با نوکلئو باز آدنین: به روش نظریه تابعی چگالی

مهدی رضایی صامتی* و عاطفه رضایی

گروه شیمی کاربردی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر

پست الکترونیکی: mrsameti@malayeru.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۸/۸؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۱/۳/۳۱)

چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی جذب داروی ۵-فلوئوراسیل متصل شده به نانو خوشه (B₁₂P₁₂) خالص و جایگزین شده با تیتانیوم بر روی نوکلئو باز آدنین با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) است. در این کار ابتدا مدل‌های مختلفی برای جذب دارو بر روی نانو خوشه و آدنین در نظر گرفته شدند و سپس ساختار تمام مدل‌ها مورد نظر با استفاده از روش WB97XD /Lanl2DZ توسط نرم افزار گوسین (۰۹) بهینه‌سازی شدند. با استفاده از ساختارهای بهینه شده، پارامترهای ساختار فضایی مانند طول و زاویه پیوند، پارامترهای ترمودینامیکی، پارامترهای نظریه اتم در مولکول (AIM)، گرادیان کاهش چگالی (RDG)، طیف مرئی-فرابنفش (Uv-visible)، اوربیتال‌های هومو و لومو و نمودارهای چگالی حالت‌ها (DOS) محاسبه و نتایج آنها مورد تجزیه تحلیل قرار گرفته‌اند. نتایج محاسبات نشان دادند که با جایگزینی اتم تیتانیوم در ساختار نانو خوشه B₁₂P₁₂ گاف انرژی و سختی شیمیایی کاهش قابل توجهی می‌یابند و این عامل سبب افزایش رسانایی سامانه می‌شود. از این خاصیت می‌توان برای ساخت نانو حسگرهای دارویی استفاده کرد. مقدار انرژی جذب و آنتالپی در کلیه مدل‌های مورد نظر منفی بوده که نشان دهنده مساعد بودن فرایند جذب و پایداری آنها از نظر ترمودینامیکی است. نتایج RDG و AIM تأیید کردند که جذب داروی ۵-فلوئوراسیل متصل به سطح نانو خوشه با آدنین از نوع غیر کووالانسی است. بررسی نتایج حاصل از این مطالعه ثابت کرد که نانو خوشه بور فسفید خالص و جایگزین شده با اتم تیتانیوم، می‌تواند گزینه مناسبی برای استفاده از این ترکیب به عنوان جاذب و یا حسگر داروی ۵-فلوئوراسیل در فرایندهای زیستی باشد.

واژه‌های کلیدی: ۵-فلوئوراسیل، نانو خوشه بور فسفید، آدنین، نظریه تابعی چگالی، تیتانیوم، پارامترهای کوانتومی

۱. مقدمه

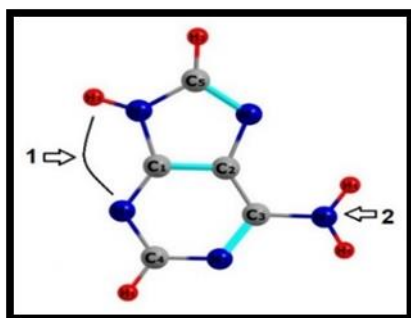
ساختارهای احتمالی فولرن‌های ساخته شده از عناصر مختلف،

به جای کربن، به دلیل خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خاص

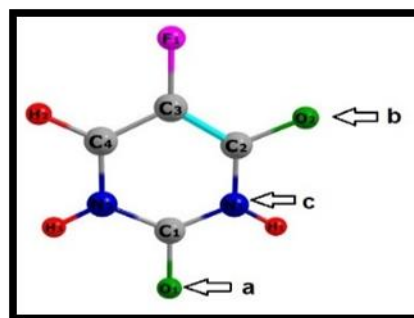
در سال‌های اخیر، مطالعات بی‌شماری در ارتباط با

سرطان کولورکتال است که مانند سایر داروهای شیمی درمانی ضمن جذب بر روی مولکول‌های نوکلئوتید، باعث تغییر ساختارهای RNA یا DNA سلول‌های مورد نظر می‌شود [۱۶] و [۱۷]. رسانش هدفمند این دارو به سلول‌های هدف در بدن باعث جلوگیری از اثر آن بر سلول‌های سالم شده و اثر درمانی دارو را بیشتر می‌کند [۱۸]. در بررسی‌های اخیر نشان داده شده است که جایگزین کردن عناصر متنوع در نانو خوشه‌ها باعث افزایش رسانایی و خاصیت حسگری این ترکیبات می‌شود [۱۹ - ۲۱]. با این هدف در این کار در نظر داریم که برای اولین بار برهم کنش و جذب داروی ضد سرطان ۵-فلوئوراسیل با نانو خوشه بور فسفید $B_{12}P_{12}$ در حالت خالص و جایگزین شده با اتم تیتانیوم بر روی نوکلئو باز آدنین را، مورد بررسی قرار دهیم و اثر نانو خوشه بور فسفید در برهم کنش دارو با نوکلئو باز آدنین را بررسی کنیم و میزان کارایی آن را مورد سنجش قرار دهیم. علت استفاده از فلز واسطه تیتانیوم در این بررسی آن است که تیتانیوم در دزهای بالا سمی نیست و در بدن هیچ گونه اختلالی ایجاد نمی‌کند. از این رو امکان استفاده آن در محیط‌های زیستی وجود دارد. برای سادگی کار، نانو خوشه بور فسفید خالص و جایگزین شده با اتم تیتانیوم با نمادهای A و B و موقعیت‌های جذبی داروی ۵-فلوئوراسیل بر روی نانو خوشه بور فسفید با نماد-های a، b و c معرفی شده اند (شکل ۱. الف). همچنین اتصال مجموعه نانو و دارو به آدنین از سمت NH_2 مولکول آدنین را با عدد ۱ و اتصال به آدنین از سر N و NH بین دو حلقه اتفاق با عدد ۲ نمایش داده شده است (شکل ۱. ب). همان طور که می‌دانیم آدنین یکی از پنج نوکلئوباز موجود در ساختار DNA انسان است و برهم کنش داروی متصل شده به نانو خوشه به آدنین می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را در خصوص عملکرد دارو ارائه دهد. با این هدف پس از بهینه سازی ساختارهای اولیه مورد نظر، پارامترهای انرژی جذب، پارامترهای کوآتومی، بار طبیعی اربیتال NBO ، نمودارهای RDG، طیف‌های مرئی-فرابنفش (UV)، پارامترهای

آنها انجام شده‌اند [۱]. مطالعات نظری بر روی نانو خوشه‌های $(XY)_n$ نشان دادند که قفس‌های شبه فولرنی $X_{12}Y_{12}$ پایدارترین ساختار آنها است [۲ و ۳]. از این میان، ترکیبات ساخته شده از نیتريدها و فسفیدهای گروه سوم جدول تناوبی مانند بور نیتريد (BN)، بور فسفید (BP)، آلومینیوم نیتريد (AlN) و غیره به دلیل داشتن ویژگی‌های متنوع مغناطیسی و اپتیکی، همچون شکاف انرژی بزرگ و پایداری شیمیایی بالا در محیط، بسیار حائز اهمیت هستند. نانو خوشه‌های بور فسفید که از خانواده قفس‌های شبه فولرنی هستند، ساختارهای متنوعی دارند که پایدارترین آنها به صورت $B_{12}P_{12}$ است [۴]. نانو خوشه $B_{12}P_{12}$ یک ترکیب نیمه هادی با ساختار مقاوم، شکاف انرژی بزرگ و اتصالات کووالانسی قوی است که بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است. این ترکیب به دلیل خواص ویژه به عنوان جاذب ترکیبات دارویی و گازهای آلاینده، همچنین به عنوان کاتالیزیت در محیط‌هایی با شرایط سخت مورد استفاده قرار گرفته است. از این رو می‌توان از آن در طراحی‌های صنعتی، پزشکی و غیره نیز استفاده کرد [۵ - ۷]. در طی سال‌های اخیر به منظور بهبود خواص الکترونی، ساختاری و افزایش کارایی این ترکیبات از جایگزینی اتم‌های فلزی مختلف استفاده شده است [۸ و ۹]. بررسی‌های اخیر نشان دادند که جایگزین کردن اتم‌های فلزی در نانو خوشه‌های بور فسفید، باعث تغییر قطبش اسپین، خواص الکترونیکی و مغناطیسی آن می‌شوند [۱۰ و ۱۱]. نانو خوشه بور فسفید می‌تواند به عنوان حامل گاز هیدروژن در صنعت نیز استفاده شود. نکته جالب توجه آن است که ضمن جذب و حمل گاز هیدروژن، شکاف نوار انرژی نانو خوشه به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. از این رو می‌توان از این نانو خوشه به عنوان حسگر شیمیایی نیز استفاده کرد [۱۲ و ۱۳]. امروزه در علم پزشکی به منظور رسانش هدفمند دارو به سلول‌های سرطانی و پیشگیری از آسیب به سلول‌های سالم از ترکیبات حامل بی اثر از جمله نانو لوله‌ها و نانو خوشه‌ها و نانو صفحه‌ها استفاده می‌شود [۱۴ و ۱۵]. داروی ۵-فلوئوراسیل معروف‌ترین داروی شیمی درمانی در درمان



ب



الف

شکل ۱. جایگاه‌های جذبی (الف) مولکول ۵-فلوئوراسیل (موقعیت a, b, c) و (ب) آدنین (موقعیت ۱ و ۲).

$$\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2, \quad (2)$$

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2, \quad (3)$$

$$\Delta N = -\mu / \eta, \quad (4)$$

انرژی جذب نیز با استفاده از معادله زیر محاسبه شده-

است:

$$E_{ads} = E_{\Delta FU-nanocage\ adenine} - (E_{\Delta FU-nanocage} + E_{adenine}), \quad (5)$$

در این معادله $E_{\Delta FU-nanocage/adenine}$ انرژی کل برهمکنش مجموعه نانو خوشه بور فسفید و مولکول فلوئوراسیل با نوکلئوباز آدنین است، $E_{\Delta FU-nanocage}$ انرژی کل مجموعه نانو خوشه و مولکول فلوئوراسیل و $E_{adenine}$ انرژی کل مولکول آدنین است. برای بررسی انجام پذیر بودن یا نبودن فرایند جذب، پارامترهای ترمودینامیکی از جمله تغییرات آنتالپی، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس با استفاده از معادله (۶) محاسبه شده‌اند.

$$\Delta M = M_{\Delta FU-nanocage\ adenine} - (M_{\Delta FU-nanocage} + M_{adenine}) \quad (6)$$

$$M = S, H, G,$$

در اینجا ΔM تغییرات پارامترهای ترمودینامیکی ΔS , ΔH , ΔG است.

۳. نتایج و بحث

۳.۱. بررسی ساختاری و انرژی جذب

ساختارهای بهینه شده مدل‌های جذبی A-a-1 تا B-c-2 در شکل ۲ ارائه شده‌اند. بررسی نتایج ساختارهای بهینه شده نشان

ترمودینامیکی و پارامترهای نظریه اتم‌ها در مولکول‌ها (AIM)، با استفاده از روش WB97XD و با استفاده از سری پایه Lanl2DZ بر پایه نظریه تابعی چگالی، محاسبه شده و نتایج حاصل مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌اند.

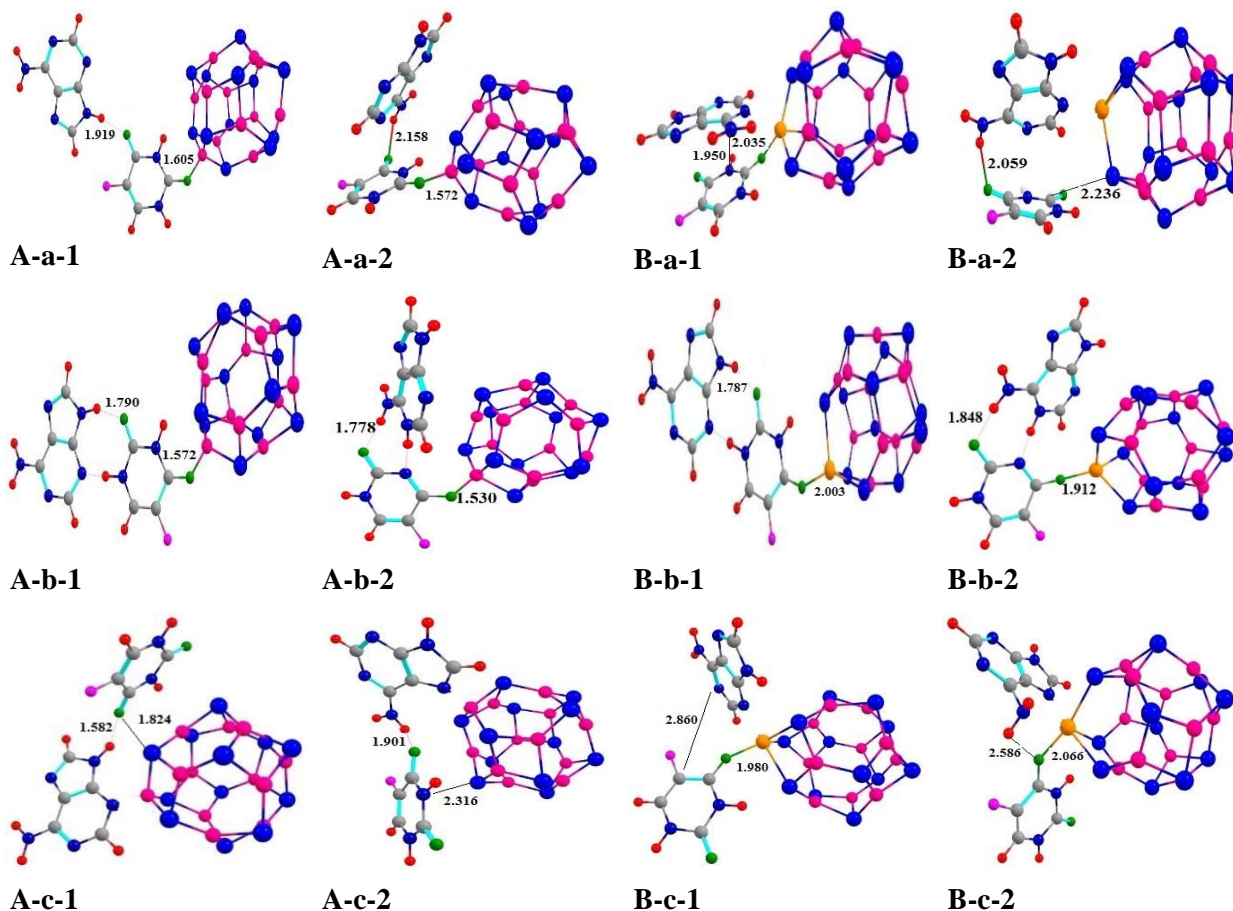
۲. روش محاسباتی

تمام محاسبات ساختاری و کوانتومی نانو خوشه بور فسفید در حضور مولکول ۵-فلوئوراسیل و نوکلئوباز آدنین با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) با روش WB97XD و با استفاده از سری پایه Lanl2DZ و با به کارگیری نرم افزار گوسین (۰۹) انجام شده‌اند [۲۲]. برای این منظور، ابتدا حالت‌های مختلفی از نحوه جذب دارو بر روی نانو خوشه بور فسفید و مولکول آدنین در نظر گرفته شده و پس از بهینه سازی ساختارهای اولیه، ۱۲ مدل با ساختار پایدار برای محاسبات سایر خواص انتخاب شدند. با استفاده از نظریه کوپمن^۲ و ساختارهای بهینه شده و انرژی‌های هومو و لومو و پارامترهای μ (پتانسیل شیمیایی)، η (سختی کروی)، ΔN (بیشینه عدد انتقال بار الکترون)، E_{gap} (گاف انرژی) بر اساس روابط (۱) تا (۴) محاسبه شده‌اند. در اینجا منظور از E_{HOMO} انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده و E_{LUMO} انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی خالی است [۲۳-۲۶].

$$E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO}, \quad (1)$$

۲. Atom in molecule

۳. Koopmans's theorem



شکل ۲. ساختارهای بهینه شده مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، در این شکل رنگ‌های آبی، صورتی، طوسی، قرمز، نارنجی و سبز نشان دهنده اتم‌های P، Ti، H، C، B و F (مدل‌های A-a-1 تا B-c-2).

ترین و بلندترین طول پیوند را دارند. علت این پدیده را می‌توان به اثرات فضایی جذب داروی متصل شده به نانو خوشه بر روی آدنین و همچنین حضور فلز واسطه نسبت داد. هرچقدر طول پیوند بلندتر باشد، پیوند مورد نظر ضعیف‌تر است و استحکام کمتری دارد. نکته جالب توجه آن است که با جایگزین کردن تیتانیوم با آزایی دارو و آدنین در فضا باعث می‌شود، آدنین به نانو خوشه نزدیک‌تر شده و از دارو فاصله بیشتری بگیرد که این عامل در ساختارهای بهینه شده قابل مشاهده است. با استفاده از ساختارهای بهینه شده انرژی جذب، کلیه مدل‌های مورد مطالعه با استفاده از رابطه (۵) محاسبه شده و نتایج در جدول ۱ گردآوری شده‌اند.

نتایج انرژی جذب جدول ۱ نشان می‌دهند در تمام

می‌دهد که طول پیوند بین C-N، C-F و C-O در ۵ فلوراسیل به ترتیب ۱/۳۹، ۱/۳۵ و ۱/۲۳ آنگستروم است که با نتایج سایر گزارش‌های ارائه شده همخوانی خوبی دارد [۱۷ - ۱۵]. همچنین میانگین طول پیوند B-P در نانوخوشه بورفسفید خالص و جایگزین شده با تیتانیوم به ترتیب ۳/۱۹ و ۲/۷۳ آنگستروم است که با نتایج گزارش‌های سایر محققین همخوانی خوبی دارند [۲۶ - ۲۹]. میانگین طول پیوند بین نانو خوشه بور فسفید و دارو در مدل‌های A-b-2 و A-c-2 به ترتیب ۱/۵۳ و ۲/۳۱۶ آنگستروم بوده و در واقع کوتاه‌ترین و بلندترین فاصله جذبی حالت در موقعیت ۲ را دارند. در موقعیت جذبی ۱، میانگین طول پیوند بین دارو و آدنین در مدل‌های A-c-1 و B-c-1 به ترتیب ۱/۵۸۲ و ۲/۸۶۰ آنگستروم بوده به ترتیب کوتاه-

جدول ۱. پارامترهای انرژی جذب و گشتاور دوقطبی مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانو خوشه با آدنین، (مدلهای A-a-1 تا c-1). (B2).

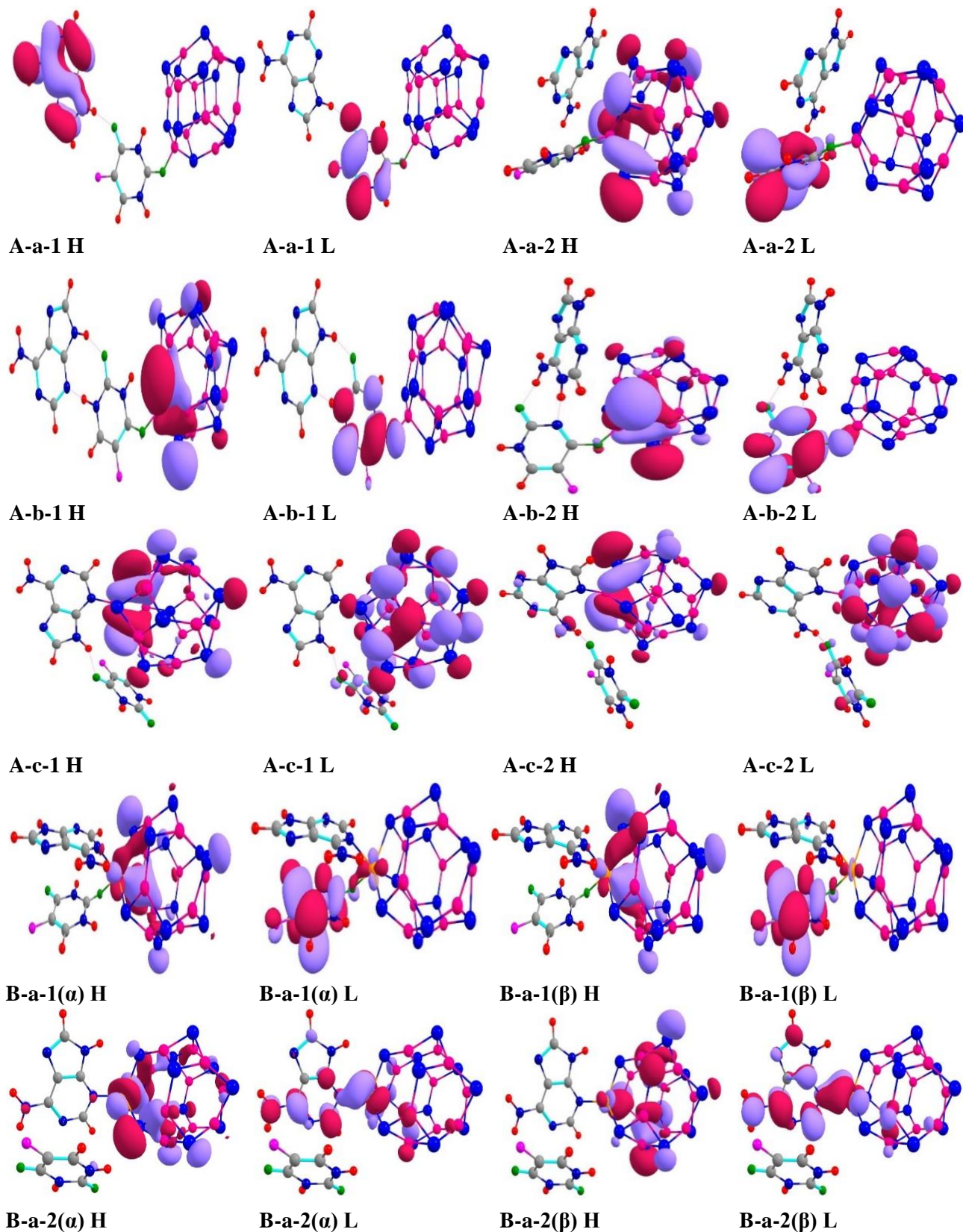
	A-a-1	A-a-2	A-b-1	A-b-2	A-c-1	A-c-2
E _{ads} (Kcal/mol)	-۵/۷۲	-۱۹/۳۱	-۲۹/۹۱	-۳۳/۵۵	-۶۰/۸۶	-۴۷/۱۹
μ(Debye)	۱۳/۱۴	۸/۹۱	۱۵/۸۰	۱۵/۷۷	۱۰/۲۰	۹/۰۲
	B-a-1	B-a-2	B-b-1	B-b-2	B-c-1	B-c-2
E _{ads} (Kcal/mol)	-۳۴/۱۱	-۲۴/۲۰	-۲۶/۵۵	-۳۷/۶۴	-۴۳/۱۴	-۴۰/۰۱
μ(Debye)	۱۶/۱۸	۸/۱۹	۱۸/۳۵	۱۷/۰۹	۲۰/۴۸	۲۰/۴۱

۳.۲. پارامترهای کوانتومی

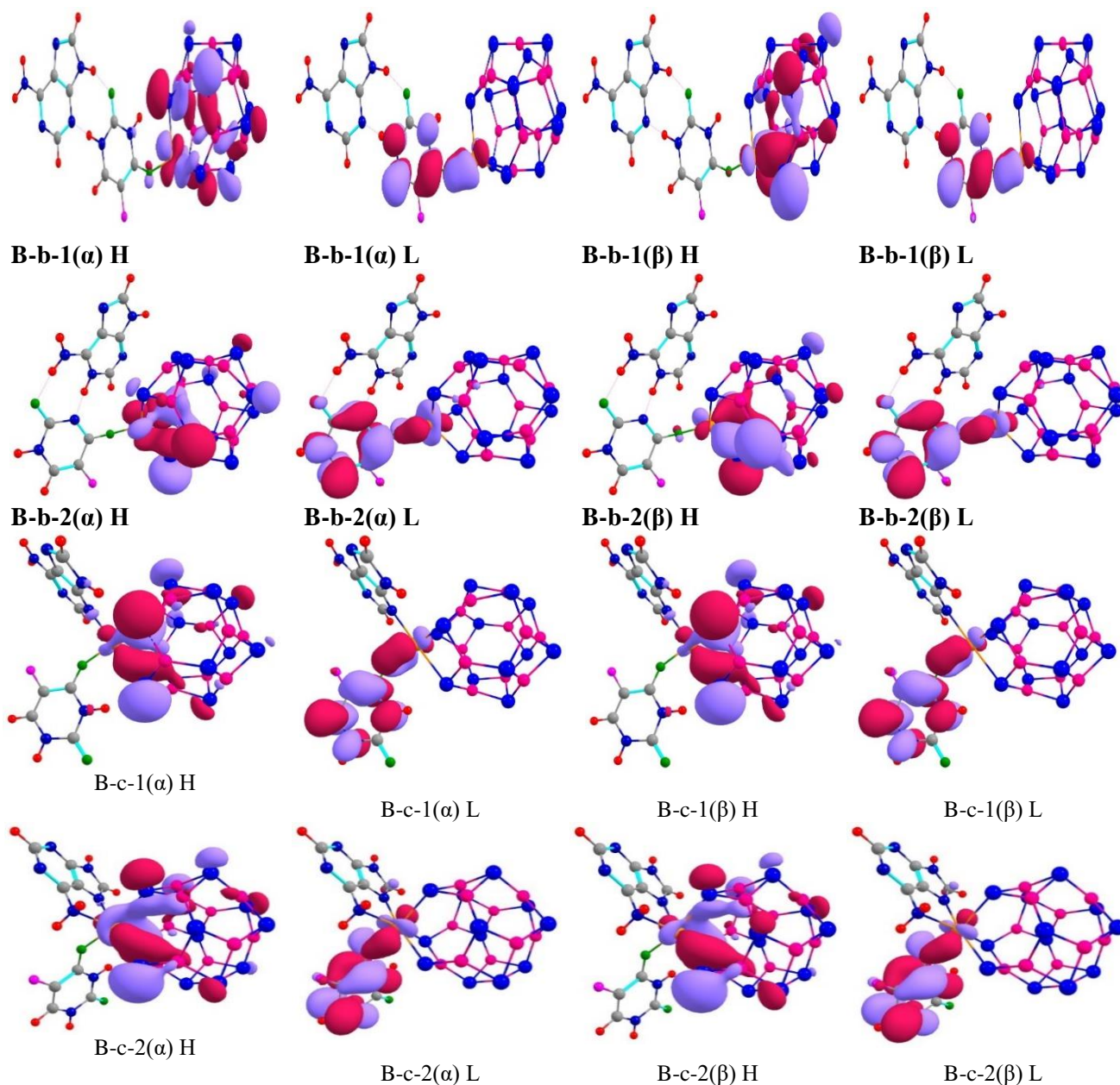
نتایج مربوط به ساختارهای الکترونی اوربیتال‌های هومو و لومو^۱ در شکل ۳ ارائه شده‌اند. همان‌طور که می‌دانیم موقعیتی که تمرکز اوربیتال‌های هومو بیشتر باشد آن ناحیه برای حمله گونه‌های الکترون دوست مناسب‌تر و برعکس؛ موقعیتی که تمرکز اوربیتال‌های لومو بیشتر باشد برای حمله گونه‌های هسته دوست مساعدتر است. بررسی و تحلیل نتایج مربوط به تراکم اوربیتال‌های هومو و لومو شکل ۳ نشان می‌دهد که اوربیتال‌های لومو در همه مدل‌ها به جز A-c-1، A-c-2 و B-a-2 بر روی مولکول دارو متمرکز هستند. این در حالی است که در مدل‌های A-c-1 و A-c-2 تجمع اوربیتال‌های لومو بر روی نانو خوشه بیشتر هستند. در مدل B-a-2 در دو حالت آلفا و بتا، این تراکم بر روی مولکول آدنین کشیده شده است. این موضوع بیانگر آن است که این نقاط برای حمله ترکیبات هسته دوست مناسب‌تر هستند. تجمع چگالی اوربیتال‌های مولکولی هومو به جز در مدل A-a-1 بر روی نانو خوشه بور فسفید و بیشتر بر روی محل جذب نانو خوشه و دارو متمرکز هستند. در مدل‌های B این اوربیتال‌ها به سمت اتم تیتانیوم جایگزین شده، در ساختار نانو خوشه گسترش یافته‌اند. از این‌رو این موقعیت‌ها محل‌های مناسبی برای حمله گونه‌های الکترون دوست هستند. بنابراین در مدل B-a-1 تمرکز ابر الکترونی هومو بر روی مولکول آدنین بوده و این مولکول محل مناسبی برای حمله گونه الکترون

مدل‌های مورد مطالعه، مقادیر انرژی جذب در محدوده ۵/۷۲- تا ۶۰/۸۶- کیلو کالری بر مول بوده که نشان دهنده ماهیت فسفید حامل دارو بر روی مولکول آدنین است. مدل جذبی A-c-1 با انرژی جذب ۶۰/۸۶- کیلو کالری بر مول در بین سایر مدل‌ها بیشترین انرژی جذب را داشته و با داشتن کوتاه‌ترین طول پیوند، مساعدترین مدل برای اتصال دارو به آدنین است. هر چقدر انرژی جذب بیشتر باشد، موقعیت‌های جذبی پایدارتر بوده و ساختارهای جذبی مساعدتر هستند [۳۳-۳۰]. لذا مدل جذبی A-c-1 از سایر مدل‌ها پایدارتر است. از طرف دیگر، مدل A-a-1 با کمترین میزان انرژی جذب یعنی ۵/۷۲- کیلو کالری بر مول ناپایدارترین حالت جذبی است و ضعیف‌ترین پیوند تا ۲۰/۴۸ دبای است. بررسی این نتایج نشان می‌دهد که با تغییر موقعیت اتصال دارو بر روی نانو خوشه و جذب این مجموعه بر روی مولکول آدنین، میزان گشتاور دوقطبی تغییر قابل توجهی پیدا می‌کند. در بین مدل‌های مورد مطالعه، مدل B-c-1 که در آن اتم تیتانیوم (گشتاور دو قطبی تیتانیوم در حالت خالص صفر است) جایگزین شده، بیشترین گشتاور دوقطبی را دارد که این امر در فرایند از حالت خالص نانو خوشه بور فسفید، فرایند جذب قوی‌تری را به همراه دارد. مقایسه مقادیر گشتاور دوقطبی نشان می‌دهد که در مدل‌های جذبی با حالت جایگزین شده با تیتانیوم، مقدار گشتاور دوقطبی در محدوده ۸/۱۹ دبای بوده و انرژی جذب از حالت خالص بیشتر است، که این عامل می‌تواند در نتایج درمانی دارو موثر باشد. بررسی نتایج نشان درمانی دارو نقش مهمی دارد.

۳. Highest Occupied Molecular Orbital(HOMO) – Lowest Unoccupied Molecular Orbital(LUMO)



شکل ۳. ساختار اوربیتال‌های هومو و لومو برای مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا B-c-2).



ادامه شکل ۳.

بررسی نتایج جدول ۲ حاکی از آن است که در مدل‌های جذبی B که در آن اتم تیتانیوم به جای یک بور جایگزین شده، نسبت به مدل‌های خالص با تغییرات انرژی هومو و لوموی بیشتری روبرو هستند که نتایج این تغییرات در میزان گاف انرژی و سختی به وضوح قابل مشاهده است. بنابراین در مدل‌های B، کاهش گاف انرژی و سختی کروی قابل توجه

دوست است. همان‌طور که مشاهده می‌شود در دو مدل B-c-1 و B-c-2، نانو خوشه موقعیت مناسبی برای حمله هر دو گونه الکترون دوست و هسته دوست هستند. برای بررسی دقیق‌تر با استفاده از سطح انرژی اوربیتال‌های هومو و لومو پارامترهای کوانتومی مربوطه، بر اساس روابط (۱) تا (۴) محاسبه شده و نتایج حاصل در جدول ۲ جمع‌آوری شده‌اند.

جدول ۲. پارامترهای کوانتومی مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانو خوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا B-c-2)

Model	$E_{(HOMO)}$ eV	$E_{(LUMO)}$ eV	E_{gap} eV	μ eV	Π eV	ΔE_g %	ΔN
-------	--------------------	--------------------	-----------------	-------------	-------------	-------------------	------------

A-a-1	-۷/۹۶	-۱/۹۳	۶/۰۳	-۴/۹۵	۳/۰۱	۱۲/۵۱	-۰/۱۴
A-a-2	-۸/۱۷	-۱/۲۰	۶/۹۷	-۴/۶۸	۳/۴۸	-۱/۰۸	-۰/۱۴
A-b-1	-۸/۰۰	-۰/۱۶۵	۶/۳۵	-۴/۸۲	۳/۱۷	-۳/۷۸	-۰/۱۷
A-b-2	-۷/۵۸	-۰/۸۸	۶/۷۰	-۴/۲۳	۳/۳۵	-۹/۵۴	-۰/۱۷
A-c-1	-۸/۰۱	-۱/۰۶	۶/۹۵	-۴/۵۳	۳/۴۷	۴/۸۰	-۰/۱۷
A-c-2	-۷/۸۶	-۱/۰۱	۶/۸۵	-۴/۴۴	۳/۴۳	۶/۱۰	-۰/۱۷
B-a-1(α)	-۷/۵۷	-۱/۵۹	۵/۹۷	-۴/۵۸	۲/۹۹	۸/۸۸	-۰/۱۵
B-a-1(β)	-۷/۵۴	-۱/۵۸	۵/۹۶	-۴/۵۶	۲/۹۸	۱۲/۳۸	-۰/۱۴
B-a-2(α)	-۸/۱۹	-۱/۷۳	۶/۴۷	-۴/۹۶	۳/۲۳	۱/۳۶	-۰/۱۵
B-a-2(β)	-۸/۲۴	-۱/۴۶	۶/۷۸	-۴/۸۵	۳/۳۹	۰/۳۲	-۰/۱۴
B-b-1(α)	-۷/۶۴	-۱/۹۳	۵/۷۱	-۴/۷۹	۲/۸۶	-۳/۵۸	-۰/۱۹
B-b-1(β)	-۷/۹۳	-۱/۸۵	۶/۰۷	-۴/۸۹	۳/۰۴	-۶/۸۱	-۰/۱۹
B-b-2(α)	-۷/۵۳	-۱/۴۹	۶/۰۳	-۴/۵۱	۳/۰۱	-۹/۳۵	-۰/۱۹
B-b-2(β)	-۷/۵۹	-۱/۴۲	۶/۱۶	-۴/۵۱	۳/۰۸	-۸/۳۷	-۰/۱۹
B-c-1(α)	-۷/۳۹	-۲/۱۹	۵/۲۰	-۴/۷۹	۲/۶۰	۴/۴۰	-۰/۲۰
B-c-1(β)	-۷/۳۷	-۲/۱۳	۵/۲۴	-۴/۷۵	۲/۶۲	۵/۲۸	-۰/۲۰
B-c-2(α)	-۷/۲۲	-۱/۸۳	۵/۳۹	-۴/۵۲	۲/۶۹	۱/۰۴	-۰/۲۰
B-c-2(β)	-۷/۲۰	-۱/۷۹	۵/۴۱	-۴/۴۹	۲/۷۰	۲/۲۰	-۰/۲۰

به کاهش پایداری و افزایش واکنش پذیری نانو خوشه می‌انجامد. مقدار پتانسیل شیمیایی تمام مدل‌های مورد مطالعه منفی بوده و علامت منفی آن نشان دهنده پایداری ترکیب است. هر چقدر قدرمطلق پتانسیل شیمیایی (μ) بیشتر باشد گونه مورد نظر از نظر ترمودینامیکی پایدارتر است. در بین مدل‌های مورد مطالعه مدل B-a-2 در حالت آلفا بیشترین قدرمطلق پتانسیل شیمیایی را داشته و پایدارترین ساختار از نظر ترمودینامیکی است.

۳.۳. بررسی گرادیان چگالی کاهش یافته RDG

بررسی گرادیان چگالی کاهش یافته (RDG) برای درک بهتر عملکرد سامانه‌ها و بررسی دقیق برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی از اهمیت بالایی برخوردار است. برای این منظور بررسی‌هایی که صرفاً به نقاط بحرانی محدود می‌شوند مناسب نیستند چرا که برهم‌کنش‌های بسیار ضعیف را در نظر نمی‌گیرند، به همین دلیل برای تجزیه و تحلیل دقیق‌تر از شیب کاهش چگالی که تابعی از چگالی الکترونی است، استفاده می‌شود. بر این اساس برای تمام مدل‌های جذبی نمودارهای دو بعدی RDG محاسبه شده و نتایج

بوده، در نتیجه میزان رسانایی، فعالیت شیمیایی و قطبش پذیری در این مدل‌ها جالب توجه هستند. کمترین مقدار گاف انرژی و در نتیجه بیشترین رسانایی مربوط به مدل B-c-1(α) است. با استفاده از درصد تغییرات انرژی گاف می‌توان در خصوص رسانایی ترکیب نظر داد. بر این اساس، زمانی که درصد تغییر انرژی گاف منفی باشد به این معناست که انرژی گاف مدل جذبی نسبت به قبل از فرایند جذب، کاهش پیدا کرده و زمانی که درصد تغییر انرژی گاف مثبت باشد بدین معناست که انرژی گاف مدل جذبی نسبت به حالت اولیه افزایش یافته است. بررسی نتایج نشان می‌دهد که میزان کاهش انرژی گاف در مدل A-b-2 برابر ۹/۵۴٪ است که از سایر مدل‌های مورد مطالعه بیشتر بوده در نتیجه میزان رسانایی نانو خوشه در این مدل بیشتر از سایر مدل‌ها است. پارامتر انتقال بار (ΔN) بین جذب شونده (نانو خوشه و دارو) و جاذب (آدنین) برای تمامی مدل‌های جذبی مقداری منفی است که نشان دهنده انتقال بار در تمام مدل‌ها از جاذب به سمت جذب شونده است. به عبارت دیگر نانو خوشه بور فسفید و داروی متصل به آن نقش الکترون گیرنده را بازی می‌کنند. نکته جالب توجه آن است که در مدل‌های جایگزین شده با تیتانیوم بیشترین انتقال بار رخ می‌دهد که

کووالانسی قطبی و ناقطبی است. اگر $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0$ باشد نشان دهنده برهم‌کنش از نوع غیرکووالانسی (واندروالسی، یونی یا هیدروژنی) است. در این موقعیت‌ها هر چه مقدار چگالی الکترونی بیشتر باشد پیوند، خصلت یونی بیشتری دارد و هر چه مقدار چگالی الکترونی کمتر باشد خصلت واندروالسی پیوند بیشتر است. مقدار G_{BCP} چگالی انرژی جنبشی را نشان می‌دهد که همواره مقدار آن مثبت است و V_{BCP} چگالی پتانسیل است که اغلب مقداری منفی دارد و H_{BCP} نیز چگالی کل انرژی جنبشی و پتانسیل در نقطه بحرانی پیوند است. در نقطه بحرانی پیوند اگر $H_{BCP} > 0$ و $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0$ باشد پیوند در محل جذب از نوع یونی ضعیف است. اگر $H_{BCP} < 0$ و $\nabla^2 \rho_{BCP} < 0$ باشد پیوند از نوع کووالانسی قوی است. همچنین اگر علامت $H_{BCP} < 0$ و $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0$ باشد پیوند در محل جذب از نوع کووالانسی ضعیف است [۳۹]. نکته جالب توجه آن است که در همه مدل‌های مورد مطالعه مقدار $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0$ است، در حالی که علامت سایر پارامترها متفاوت است. در مدل‌های A-a-1، A-a-2، A-b-1، B-b-1 و B-b-2 علامت H_{BCP} و $\nabla^2 \rho_{BCP}$ مثبت است، بنابراین پیوندی که در محل جذب است از نوع یونی ضعیف است. در سایر مدل‌ها که علامت H_{BCP} منفی و $\nabla^2 \rho_{BCP}$ مثبت بوده و پیوند در ناحیه جذب از نوع کووالانسی ضعیف است. پارامترهای دیگری که برای توصیف ماهیت پیوندهای شیمیایی به کار می‌روند دو تابع تمرکز الکترونی (ELF) و موقعیت اوربیتال‌های متمرکز (LOL) هستند [۴۰]. با توجه به جدول ۳، تمامی مقادیر محاسبه شده برای این دو تابع برای پیوندها در

در شکل ۴ ارائه شده‌اند. این نمودارها شامل سه ناحیه اصلی هستند که با رنگ‌های آبی، سبز و قرمز نمایش داده شده‌اند. رنگ آبی نشان دهنده جاذبه از نوع پیوند هیدروژنی یا الکترواستاتیکی، رنگ سبز نشان دهنده جاذبه ضعیف از نوع واندروالسی است و رنگ قرمز اثرات فضایی را که به صورت دافعه‌اند نشان می‌دهند [۳۴]. بر اساس نمودارهای RDG تمام مدل‌های جذبی، مشاهده می‌شود که در برهم‌کنش دارو و نانوخوشه خالص با آدنین، بیشترین تراکم گرادیان چگالی کاهش یافته در ناحیه $\text{sign}(\lambda_2)=0$ است که مربوط به پیوند واندروالسی است. بنابراین برهم‌کنش دارو با آدنین از نوع واندروالسی ضعیف است در حالی که با جایگزین شدن فلز تیتانیوم بیشترین گرادیان چگالی کاهش یافته در ناحیه $\text{sign}(\lambda_2)\rho < 0$ است که مربوط به پیوندهای هیدروژنی و الکترواستاتیک متمرکز شده است و این نشان می‌دهد پیوند بین دارو با آدنین در این حالت محکم‌تر بوده و استحکام بیشتری دارد. این عامل در اثرات درمانی دارو حائز اهمیت است. بنابراین حضور تیتانیوم در کنار نانو خوشه بورفسفید، باعث می‌شود دارو به صورت گزینشی‌تر به آدنین متصل شده و فعالیت رشد و تکثیر بی‌رویه آن را در سلول‌های سرطانی کنترل کند.

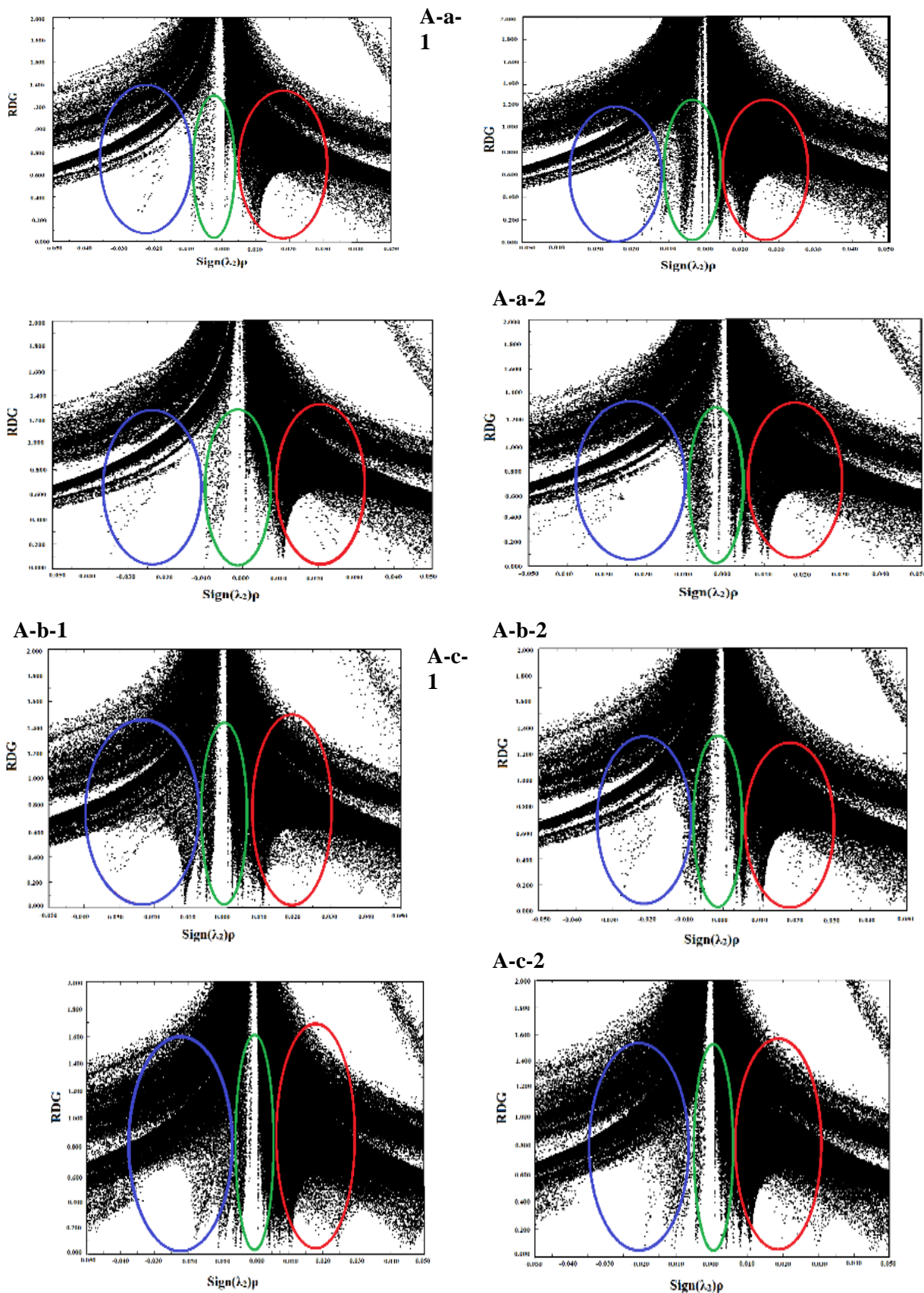
۳.۴. نظریه کوانتومی اتم در مولکول

به منظور بررسی ماهیت پیوندهای غیر کووالانسی در محل جذب نانو خوشه بور فسفید حامل دارو با مولکول آدنین، از نظریه اتم‌ها در مولکول‌های ریچارد بدر [۳۵-۳۷] استفاده شده است. برای این منظور مولفه‌های توپولوژی در نقطه بحرانی پیوند (BCP) که در آن چگالی الکترونی نسبت به سایر قسمت‌های فضا کاهش یافته، محاسبه شده‌اند [۳۸]. این مولفه‌ها شامل $\nabla^2 \rho_{BCP}$ ، ρ_{BCP} ، V_{BCP} ، H_{BCP} و G_{BCP} هستند. نتایج حاصل از محاسبات این پارامترها در جدول ۳ گردآوری شده‌اند. بررسی چگالی الکترونی ρ_{BCP} و لاپلاسیان آن $\nabla^2 \rho_{BCP}$ نیز برای توصیف نوع پیوندها بسیار کاربردی است. اگر مقادیر لاپلاسیان کوچک‌تر از صفر باشد ($\nabla^2 \rho_{BCP} < 0$) نشان دهنده برهم‌کنش‌های

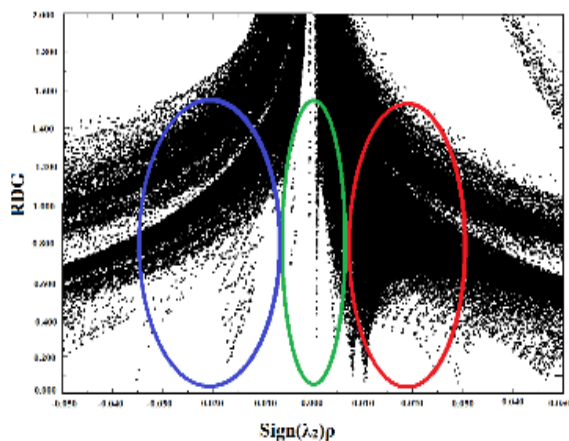
۲. Electron localization function

۳. Localized orbital locator

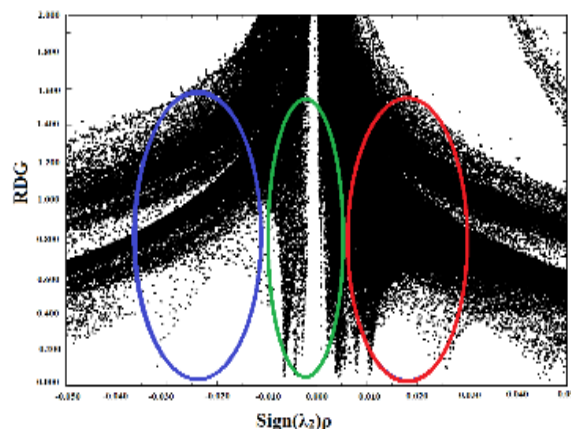
۱. R. W. F. Bader



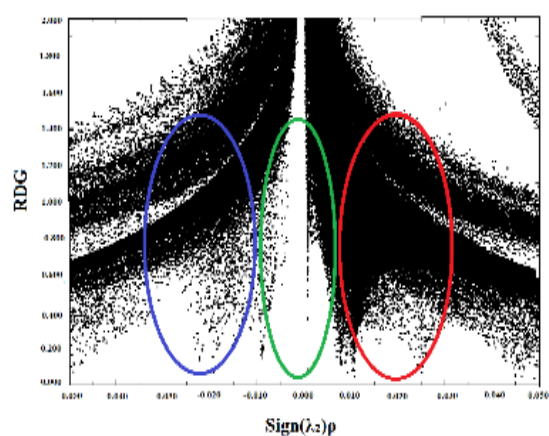
شکل ۴. نمودارهای RDG مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا B-c-2).



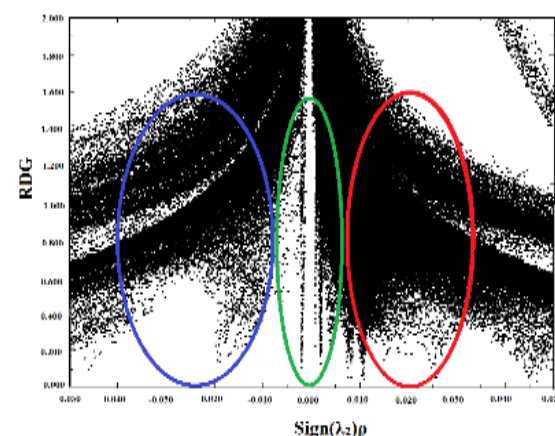
B-b-1



B-b-2



B-c-1



B-c-2

ادامه شکل ۴.

است. مدل جذبی A-c-1 با مقدار آنتالپی $-58/36$ کیلوکالری بر مول منفی‌ترین مقدار در بین سایر مدل‌ها را دارد. تغییرات آنتروپی در تمامی مدل‌ها مقداری منفی و از نظر ترمودینامیکی نامساعد است. علت منفی بودن آنتروپی نشان دهنده آن است که مولکول‌های کوچک نانو، دارو و آدنین ضمن اتصال به یکدیگر به مولکول بزرگی تبدیل می‌شوند در نتیجه آنتروپی کاهش می‌یابد. این پدیده نشان از ایجاد پیوندی مستحکم بین جذب شونده و جاذب است.

مقدار انرژی آزاد گیبس در کلیه مدل‌ها به جز A-a-1 مقداری منفی بوده که نشان می‌دهد فرایند جذب در کلیه مدل‌ها به صورت خود به خودی و از نظر ترمودینامیکی مساعد است.

محل جذب در بازه 0 تا $5/0$ قرار دارند که حاکی از برقراری پیوندهای غیر کووالانسی یا کووالانسی ضعیف در آن مناطق است که نتایج نظریه اتم در مولکول را نیز تأیید می‌کند.

۳.۵. بررسی پارامترهای ترمودینامیکی

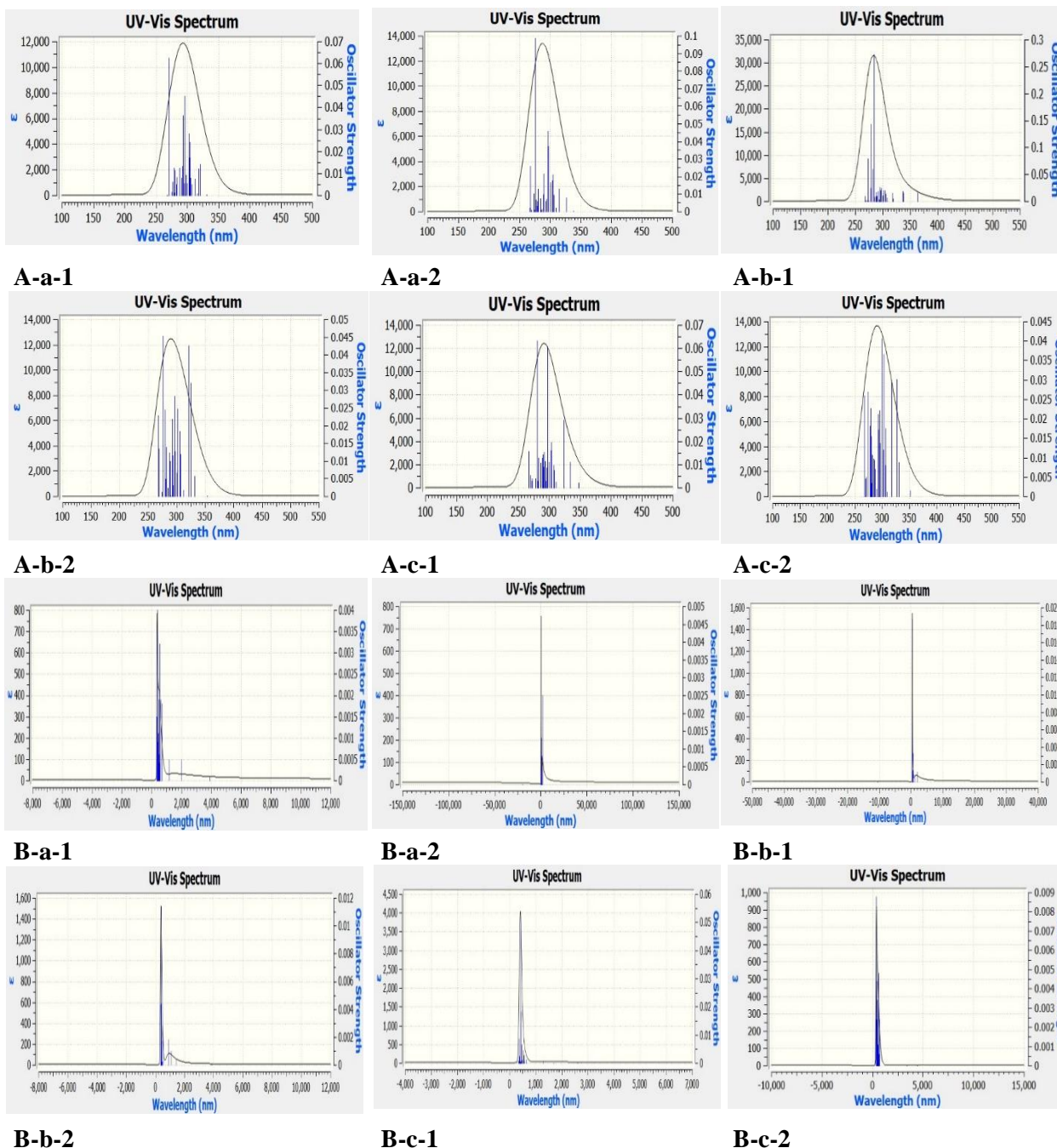
در این قسمت به منظور بررسی ترمودینامیکی فرایند جذب، پارامترهای ترمودینامیکی از جمله آنتالپی، آنتروپی و انرژی آزاد گیبس برای مدل‌های جذبی در دمای $298/15$ کلوین و با استفاده از رابطه (۶) محاسبه شده و نتایج در جدول ۴ گردآوری شده‌اند. محاسبات انجام شده نشان دادند که مقدار آنتالپی برای کلیه مدل‌های جذبی مقداری منفی دارد که حاکی از گرماده بودن فرایند جذب و مساعد بودن آن از نظر ترمودینامیکی

جدول ۳. پارامترهای نظریه اتم در مولکول شامل چگالی کل الکترون ρ ، انرژی پتانسیل V ، انرژی کل الکترون H ، انرژی جنبشی G و پارامتر لاپلاسی $\nabla^2 \rho$ در نقطه بحرانی پیوند برحسب واحد اتمی مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا A-a-2) (Bc-2).

Model	ρ	V	H	G	$\nabla^2 \rho$	ELF	LOL
A-a-1	۰/۰۲۴۵	-۰/۰۲۲۷	۰/۰۰۲۳	۰/۰۲۵۰	۰/۱۰۹۰	۰/۰۵۳۳	۰/۱۹۱۰
A-a-2	۰/۰۱۲۳	-۰/۰۰۷۷	۰/۰۰۲۱	۰/۰۰۹۹	۰/۰۴۸۶	۰/۰۳۴۵	۰/۱۵۹۲
A-b-1	۰/۰۳۵۲	-۰/۰۳۳۸	۰/۰۰۱۰	۰/۰۳۴۹	۰/۱۴۳۷	۰/۰۸۸۸	۰/۲۳۷۹
A-b-2	۰/۰۵۲۲	-۰/۰۴۷۳	-۰/۰۰۶۹	۰/۰۴۰۳	۰/۱۳۳۳	۰/۲۱۲۶	۰/۳۴۲۰
A-c-1	۰/۱۳۰۹	-۰/۲۷۲۷	-۰/۰۹۸۲	۰/۱۷۴۵	۰/۳۰۴۸	۰/۲۳۶۰	۰/۳۵۷۲
A-c-2	۰/۱۱۸۳	-۰/۲۴۹۶	-۰/۰۷۸۹	۰/۱۷۰۶	۰/۳۶۶۹	۰/۱۸۷۳	۰/۳۲۴۳
B-a-1	۰/۰۵۰۸	-۰/۰۶۳۲	-۰/۰۰۹۱	۰/۰۵۴۱	۰/۱۷۹۸	۰/۱۲۰۷	۰/۲۷۰۴
B-a-2	۰/۰۸۱۰	-۰/۱۰۹۶	-۰/۰۰۹۹	۰/۰۹۹۷	۰/۳۵۸۹	۰/۱۶۰۴	۰/۳۰۴۱
B-b-1	۰/۰۳۵۴	-۰/۰۳۴۱	۰/۰۰۱۰	۰/۰۳۵۱	۰/۱۴۴۷	۰/۰۸۸۷	۰/۲۳۷۸
B-b-2	۰/۰۳۲۰	-۰/۰۲۸۶	۰/۰۰۰۶	۰/۰۲۹۲	۰/۱۱۹۸	۰/۰۹۱۴	۰/۲۴۰۸
B-c-1	۰/۰۶۵۵	-۰/۰۸۶۶	-۰/۰۱۰۲	۰/۰۷۶۳	۰/۲۶۴۳	۰/۱۳۸۳	۰/۲۸۶۰
B-c-2	۰/۰۴۶۷	-۰/۰۵۵۲	-۰/۰۰۶۹	۰/۰۴۸۳	۰/۱۶۵۸	۰/۱۱۴۹	۰/۲۶۴۹

جدول ۴. پارامترهای ترمودینامیکی در فاز گازی برای مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا A-c-2) (B2).

Model	ΔH (kcal/mol)	ΔG (kcal/mol)	ΔS (cal/mol.K)
A-a-1	-۳/۹۷	۴/۷۱	-۲۹/۱۳۰
A-a-2	-۱۷/۷۳	-۵/۵۳	-۴۰/۹۳۱
A-b-1	-۲۸/۳۰	-۱۹/۰۲	-۳۱/۱۴۷
A-b-2	-۳۱/۱۹	-۲۰/۰۷	-۳۷/۳۱۳
A-c-1	-۵۸/۳۶	-۴۲/۵۸	-۵۲/۹۳۳
A-c-2	-۴۴/۹۲	-۲۹/۵۹	-۵۱/۴۲۸
B-a-2	-۱۹/۳۷	-۷/۹۶	-۳۸/۲۷۱
B-b-1	-۳۰/۳۷	-۱۶/۵۴	-۴۶/۴۰۸
B-b-2	-۳۹/۹۷	-۲۶/۸۳	-۴۴/۰۷۹
B-c-1	-۴۱/۵۷	-۲۹/۲۹	-۴۱/۲۷۶
B-c-2	-۳۸/۳۹	-۲۵/۶۱	-۴۲/۸۸۰



شکل ۵. طیف‌های مرئی و فرابنفش مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا B-c-2).

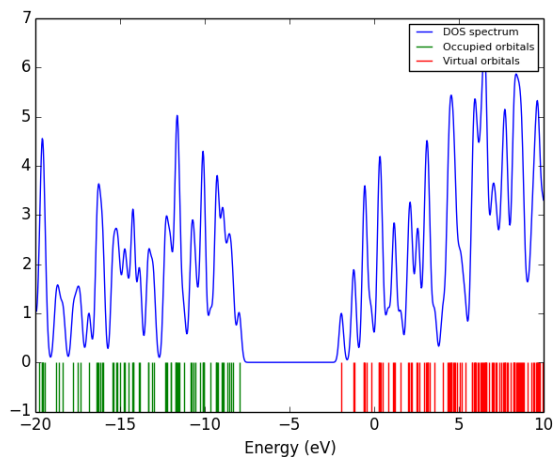
۳.۶. بررسی طیف مرئی-فرابنفش (UV)

برای بررسی خواص اپتیکی داروی ۵-فلوراسیل جذب شده بر روی نانوخوشه بور فسفید با مولکول آدنین بر آن شدیم که طیف‌های مرئی و فرابنفش همه مدل‌ها را با روش نظریه تابعی چگالی وابسته به زمان مورد بررسی قرار دهیم.

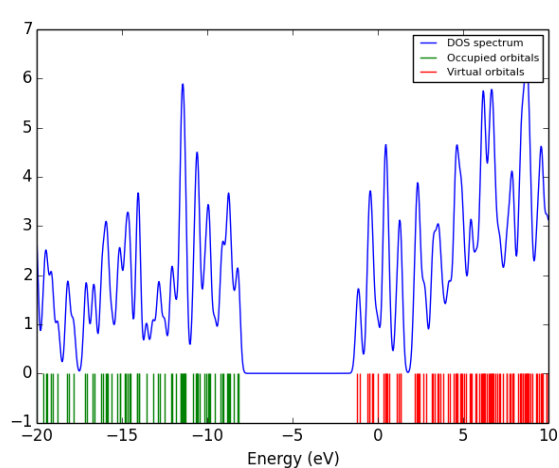
نتایج حاصل در شکل ۵ و جدول S1 پیوست گردآوری

مدل A-c-1 با تغییر آنتالپی و انرژی آزاد گیبس

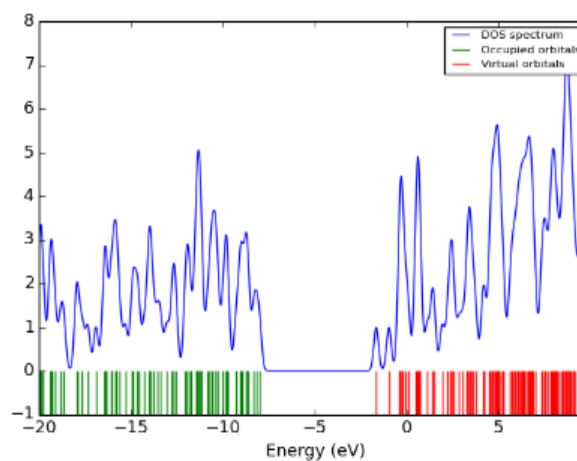
-۵۸/۳۶ و -۴۲/۵۸ کیلوکالری برمول بیشترین انرژی را آزاد کرده و منفی‌ترین مقدار انرژی آزاد گیبس را دارد، بنابراین مساعدترین مدل از نظر ترمودینامیکی در بین سایر مدل‌ها است.



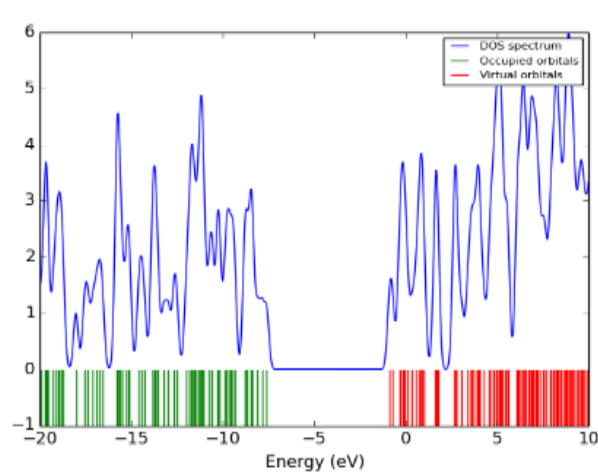
A-a-1



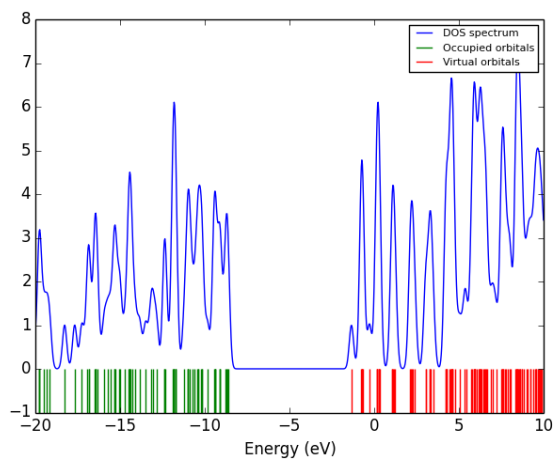
A-a-2



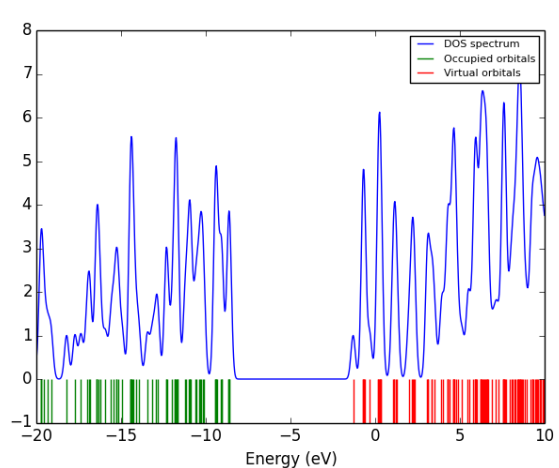
A-b-1



A-b-2



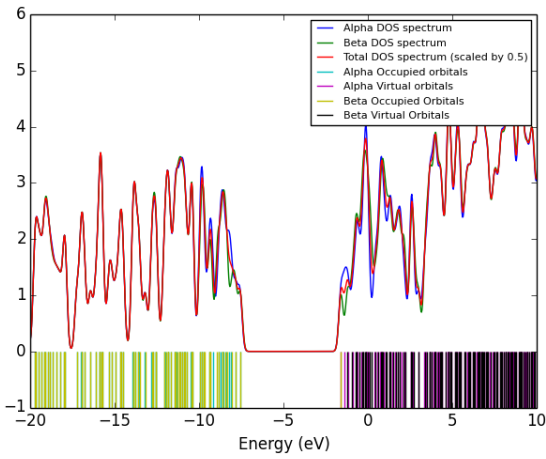
A-c-1



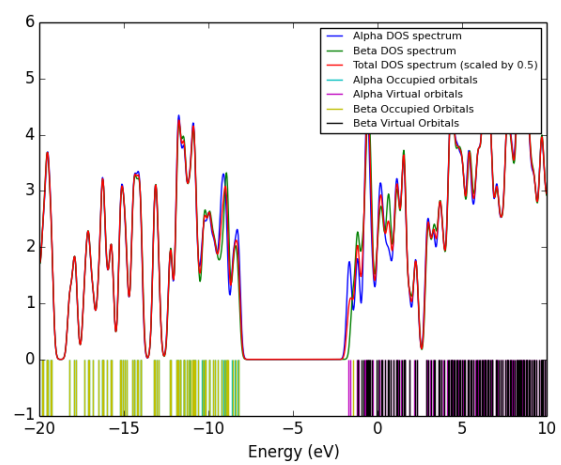
A-c-2

شکل ۶. نمودارهای چگالی حالت‌های مدل‌های جذبی ۵ فلوراسیل متصل شده به نانوخوشه با آدنین، (مدل‌های A-a-1 تا A-c-2).

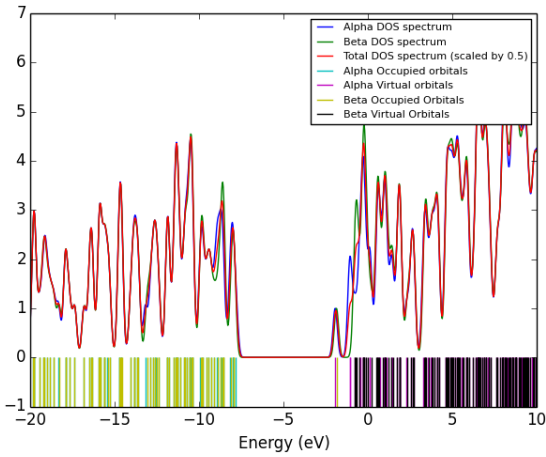
(B2)



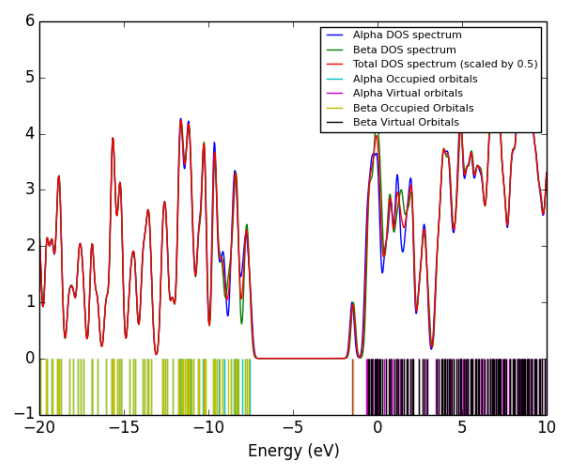
B-a-1



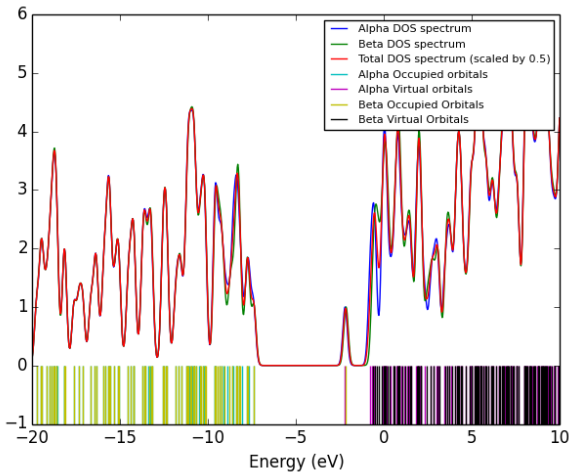
B-a-2



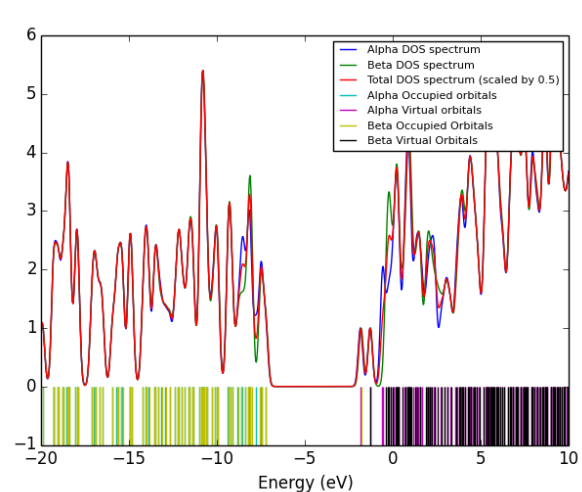
B-b-1



B-b-2



B-c-1



B-c-2

ادامه شکل ۶.

مدل‌ها در محدوده ۲۰۷ تا ۱۹۴۰ نانومتر است که شامل ناحیه

شده‌اند. بر اساس نتایج محاسبه شده مقدار λ_{max} برای تمام

کنش آن با سایر اتم‌های نانوخوشه اربیتال‌های هومو و لومو به صورت اسپین آلفا و بتا تفکیک می‌شوند. این عامل باعث قطبیده شدن اسپین الکترون‌های این تراز شده است که این عامل باعث تغییر رسانایی و رفتار الکتریکی نانو خوشه می‌شود. با مقایسه نمودارها، چگالی حالت‌های الکترونی مشاهده می‌شود بیشترین کاهش گاف انرژی نسبت به سایر مدل‌ها مربوط به مدل B-c-1 آلفا است، بنابراین تغییر رسانایی در این مدل محسوس‌تر از سایر مدل‌ها است. نکته قابل توجه آن است که در همه مدل‌های جذبی تعداد قله‌های هومو و لومو تغییر محسوسی نداشته اما ارتفاع این قله‌ها در حالت ناخالص کاهش یافته است. که به معنای کاهش چگالی الکترون در این اربیتال‌ها بوده و می‌تواند ناشی از فرایند جذب و جایگزینی اتم تیتانیوم در نانو خوشه باشد، که در این حالت انتقالات الکترونی نیاز به انرژی بیشتری داشته و سخت‌تر انجام می‌شوند.

۴. نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، با استفاده از نظریه تابعی چگالی، خواص ساختاری و الکترونی جذب نانو خوشه بور فسفید حامل دارو ۵ فلوراسیل بر روی مولکول آدنین مورد بررسی قرار گرفته است. مقادیر آنتالپی و انرژی جذب در تمام مدل‌ها منفی بوده بنابراین کلیه فرایندهای جذب به صورت فیزیکی، گرماده و از نظر ترمودینامیکی مساعد هستند. نتایج حاصل از محاسبات نشان دادند که مدل A-c-1 با داشتن منفی‌ترین مقدار انرژی جذب و آنتالپی، مساعدترین مدل از نظر ترمودینامیکی است. مقدار انرژی آزاد گیبس برای همه مدل‌های مورد مطالعه منفی بوده و فرایند جذب در تمام مدل‌های مورد مطالعه به صورت خود به خودی انجام می‌شود. مقایسه نتایج پارامترهای کوانتومی و نمودارهای چگالی حالت‌ها نشان می‌دهند که با جایگزینی فلز تیتانیوم در ساختار نانو خوشه بور فسفید، میزان گاف انرژی و سختی کروی کاهش داشته و در نتیجه میزان رسانایی و فعالیت شیمیایی در حالت جایگزین شده با افزایش همراه است که از این ویژگی می‌توان در تهیه حسگرها نیز استفاده کرد. بررسی طیف‌های UV نشان دادند که در مدل‌های ناخالص نانو خوشه

فرابنفش، مرئی و فروسرخ هستند. مطابق داده‌های جدول S1 مشاهده می‌شود که بیشترین درصد انتقالات الکترونی در مدل جذبی A-a-1 در طول موج ۲۷۱/۰۷ nm و مربوط به انتقال (H- (L+6) رخ داده است و در مدل جذبی A-c-1 در طول موج ۲۰۷/۶۲ و در انتقال (H-4 → L) رخ داده است. در مدل B-a-1 بیشترین درصد انتقالات الکترونی مربوط به انتقال (H → L+2) در طول موج ۵۳۹/۲۵ و در مدل B-c-1 در طول موج ۴۱۵/۴۷ و برای انتقال (H-2 → L) مشاهده شده است. مطابق شکل ۵ بلندترین قله‌ها در طول موج‌هایی ظاهر شده‌اند که بیشترین درصد انتقالات را دارند. نتایج حاصل نشان می‌دهند که با جایگزین کردن فلز تیتانیوم، خواص اپتیکی ترکیب دچار تغییر شده و طول موج جذبی بیشینه به طول موج‌های بزرگ‌تر گرایش پیدا کرده است، به عبارتی طیف آنها وارد ناحیه مرئی شده و خصلت رنگی پیدا می‌کنند که این خاصیت را می‌توان به ویژگی اربیتال d در عناصر واسطه مرتبط دانست. این امر در شناسایی و ردیابی دارو در محیط زیستی حائز اهمیت است.

۳.۷. چگالی حالت‌های الکترونی^۱ (DOS)

نمودار چگالی حالت‌ها در واقع به معنای تعداد حالت‌های در دسترس یک ترکیب در انرژی‌های مختلف است. از این روش برای بررسی حالت‌های محتمل انتقال الکترونی و بررسی میزان رسانایی مجموعه نانو خوشه-دارو و آدنین استفاده می‌شود. با نگاهی به چگالی حالت‌های الکترون‌ها در یک نیمه‌رسانا در می‌یابیم که افزایش انرژی الکترون باعث می‌شود حالت‌های بیشتری برای اشغال فراهم شوند [۴۱ و ۴۲]. برای این منظور نمودارهای DOS با استفاده از نتایج خروجی هومو و لومو محاسبه و نتایج حاصل در شکل ۶ گردآوری شده‌اند. همان‌طور که مشاهده می‌شود در مدل‌های ناخالص ظهور یک قله جدید در محدوده گاف انرژی باعث کوچک‌تر شدن این محدوده و افزایش رسانایی می‌شود و این پدیده را می‌توان به جایگزین شدن فلز تیتانیوم در ساختار نانو خوشه نسبت داد. نکته جالب توجه آن است که در نمودارهای چگالی حالت‌ها، با وارد شدن اتم تیتانیوم و برهم

۴. Density of states

	$S_0 \rightarrow S_8$	302.69	4.0961	0.0366	$-0.15(H-4 \rightarrow L)+0.32(H-2 \rightarrow L)+0.04(H-2 \rightarrow L+2)-0.04(H-2 \rightarrow L+3)-0.05(H-2 \rightarrow L+4)+0.03(H-2 \rightarrow L+5)-0.04(H-1 \rightarrow L+2)+0.04(H-1 \rightarrow L+6)$
	$S_0 \rightarrow S_3$	326.76	3.7944	0.0302	$0.014(H-1 \rightarrow L)-0.05(H \rightarrow L)+0.11(H \rightarrow L+2)-0.04(H \rightarrow L+4)+0.04(H \rightarrow L+5)+0.29(H \rightarrow L+6)+0.14(H \rightarrow L+7)+0.02(H \rightarrow L+10)$
	$S_0 \rightarrow S_{26}$	360.27	3.4415	0.0040	$0.06(H-4 \rightarrow L+1)A-0.08(H-4 \rightarrow L+7)A-0.02(H \rightarrow 4L+8)A-0.03(H-2 \rightarrow L+5)A+0.02(H-2 \rightarrow L+6)A+0.04(H-1 \rightarrow L+5)A-0.04(H-1 \rightarrow L+7)A-0.03(H-1 \rightarrow L+8)A+0.03(H-1 \rightarrow L+11)A-0.02(H \rightarrow L+3)A-0.02(H \rightarrow L+4)A-0.05(H \rightarrow L+5)A-0.04(H-3 \rightarrow L+1)B-0.04(H-3 \rightarrow L+3)B+0.09(H-3 \rightarrow L+8)B +0.03(H-2 \rightarrow L+3)B+0.14(H-2 \rightarrow L+5)B-0.07(H-2 \rightarrow L+7)B +0.04(H-1 \rightarrow L+5)B-0.05(H-1 \rightarrow L+6)B+0.05(H \rightarrow 1L+9)B +0.03(H-1 \rightarrow L+14)B-0.04(H \rightarrow L+3)B+0.03(H \rightarrow L+8)B$
B-a-1	$S_0 \rightarrow S_{23}$	368.96	3.3604	0.0037	$0.02(H-7 \rightarrow L+1)A+0.02(H-7 \rightarrow L+3)A-0.03(H-2 \rightarrow L+1)A-0.06(H-2 \rightarrow L+3)A+0.08(H-1 \rightarrow L+1)A+0.14(H-1 \rightarrow L+3)A +0.03(H-1 \rightarrow L+4)A-0.05(H-1 \rightarrow L+6)A+0.02(H \rightarrow L+5)A +0.05(H \rightarrow L+6)A-0.02(H \rightarrow L+13)A+0.05(H-6 \rightarrow L+2)B-0.06(H-2 \rightarrow L+2)B+0.03(H-2 \rightarrow L+4)B-0.03(H-2 \rightarrow L+7)B +0.06(H-1 \rightarrow L+1)B+0.08(H-1 \rightarrow L+2)B-0.05(H-1 \rightarrow L+3)B-0.06(H-1 \rightarrow L+4)B-0.02(H-1 \rightarrow L+8)B+0.04(H \rightarrow L+2)B +0.03(H \rightarrow L+7)B+0.05(H \rightarrow L+10)B+0.02(H \rightarrow L+17)B +0.02(H \rightarrow L+18)B$
	$S_0 \rightarrow S_6$	539.25	2.2992	0.0032	$0.03(H-3 \rightarrow L+3)A-0.03(H-1 \rightarrow L+1)A+0.06(H-1 \rightarrow L+3)A +0.09(H \rightarrow L+1)A+0.08(H \rightarrow L+2)A-0.20(H \rightarrow L+3)A+0.05(H \rightarrow L+5)A-0.02(H \rightarrow L+6)A+0.31(H \rightarrow L+1)B+0.22(H \rightarrow L+2)B+0.15(H \rightarrow L+3)B-0.07(H \rightarrow L+5)B+0.09(H \rightarrow L+7)B-0.06(H \rightarrow L+9)B-0.02(H \rightarrow L+11)B+0.03(H \rightarrow L+14)B$
	$S_0 \rightarrow S_{24}$	365.38	3.3933	0.0046	$-0.02(H-18 \rightarrow L+3)A-0.04(H-7 \rightarrow L+2)A+0.12(H-7 \rightarrow L+3)A-0.04(H-5 \rightarrow L)A-0.03(H-5 \rightarrow L+2)A+0.08(H-5 \rightarrow L+3)A-0.02(H-5 \rightarrow L+4)A-0.08(H-3 \rightarrow L)A-0.03(H-3 \rightarrow L+2)A +0.19(H-3 \rightarrow L+3)A-0.07(H-3 \rightarrow L+4)A-0.02(H-3 \rightarrow L+6)A-0.02(H-2 \rightarrow L+2)A+0.02(H-2 \rightarrow L+3)A-0.05(H-2 \rightarrow L+4)A +0.09(H-1 \rightarrow L+3)A+0.02(H-2 \rightarrow L+3)A-0.05(H-2 \rightarrow L+4)A +0.03(H \rightarrow L+6)A+0.03(H-3 \rightarrow L+3)B-0.02(H-2 \rightarrow L+2)B +0.02(H-1 \rightarrow L+2)B+0.04(H \rightarrow L)B-0.04(H \rightarrow L+3)B+0.05(H \rightarrow L+4)B$
B-a-2	$S_0 \rightarrow S_{20}$	378.21	3.2782	0.0039	$0.05(H-13 \rightarrow L)A-0.03(H-11 \rightarrow L)A-0.02(H-7 \rightarrow L)A+0.09(H-2 \rightarrow L+4)A-0.04(H-2 \rightarrow L+6)A-0.03(H \rightarrow L)A+0.03(H \rightarrow L+3)A+0.06(H \rightarrow L+4)A+0.12(H-11 \rightarrow L)B+0.05(H-9 \rightarrow L)B-0.02(H-1 \rightarrow L+1)B-0.02(H-1 \rightarrow L+6)B-0.05(H \rightarrow L)B+0.02(H \rightarrow L+1)B-0.03(H \rightarrow L+4)B+0.05(H \rightarrow L+5)B+0.03(H \rightarrow L+6)B+0.02(H \rightarrow L+8)B$
	$S_0 \rightarrow S_2$	1940.0	0.6391	0.0025	$-0.02(H-18 \rightarrow L+3)A-0.04(H-7 \rightarrow L+2)A+0.12(H-7 \rightarrow L+3)A-0.04(H-5 \rightarrow L)A-0.03(H-5 \rightarrow L+2)A+0.08(H-5 \rightarrow L+3)A-0.02(H-5 \rightarrow L+4)A-0.08(H-3 \rightarrow L)A-0.03(H-3 \rightarrow L+2)A +0.19(H-3 \rightarrow L+3)A-0.07(H-3 \rightarrow L+4)A-0.02(H-3 \rightarrow L+6)A-0.02(H-2 \rightarrow L+2)A+0.02(H-2 \rightarrow L+3)A-0.05(H-2 \rightarrow L+4)A +0.09(H-1 \rightarrow L+3)A-0.02(H-1 \rightarrow L+6)A-0.12(H \rightarrow L+3)A +0.03(H \rightarrow L+6)A+0.03(H-3 \rightarrow L+3)A-0.02(H-2 \rightarrow L+2)A +0.02(H-1 \rightarrow L+2)A+0.04(H \rightarrow L)A-0.04(H \rightarrow L+3)A+0.05(H \rightarrow L+4)A$
	$S_0 \rightarrow S_1$	394.2	3.1451	0.0187	$-0.11(H-17 \rightarrow L)A+0.12(H-1 \rightarrow L)A+0.03(H-1 \rightarrow L+2)A-0.03(H \rightarrow L+1)A+0.09(H-16 \rightarrow L)B-0.05(H-5 \rightarrow L+3)B +0.03(H-3 \rightarrow L+4)B+0.21(H-2 \rightarrow L+3)B+0.03(H-2 \rightarrow L+3)B-0.06(H-1 \rightarrow L+4)B+0.42(H \rightarrow L)B +0.091(H \rightarrow L+2)B+0.25(H \rightarrow L+8)B+0.05(H \rightarrow L+11)B -0.04(H-3 \rightarrow L+1)A-0.13(H-1 \rightarrow L)A-0.05(H-1 \rightarrow L+5)A-0.02(H-21 \rightarrow L+2)B-0.05(H-6 \rightarrow L+2)B+0.03(H-5 \rightarrow L+3)B-0.06(H-4 \rightarrow L+2)B-0.10(H-2 \rightarrow L+3)B +1.13(H \rightarrow L+2)B+0.05(H \rightarrow L+8)B$
B-b-1	$S_0 \rightarrow S_{10}$	453.41	2.7345	0.0078	$-0.04(H-3 \rightarrow L)A+0.04(H-2 \rightarrow L)A+0.03(H-2 \rightarrow L+5)A-0.03(H-1 \rightarrow L+3)A-0.09(H-1 \rightarrow L+4)A-0.03(H \rightarrow L+2)A-$
	$S_0 \rightarrow S_{22}$	374.66	3.3093	0.0035	

				0.02(H→L+5)A-0.03(H-13→L)B-0.13(H-5→L)B-0.03(H-5→L+2)B-0.03(H-5→L+8)B+0.68(H-2→L)B +0.16(H-2→L+2)B+0.16(H-2→L+8)B+0.02(H-2→L+11)B-0.03(H-1→L)B	
B-b-2	$S_0 \rightarrow S_{12}$	411.69	3.0116	0.0049	0.02(H-3→L+4)A-0.04(H-3→L+5)A-0.07(H-2→L+1)A-0.04(H-2→L+5)A-0.02(H-1→L)A-0.03(H-1→L+2)A-0.05(H-1→L+4)A+0.08(H-1→L+5)A+0.03(H-3→L+2)B +0.04(H-3→L+3)B-0.08(H-2→L)B-0.05(H-2→L+2)B-0.11(H-2→L+3)B+0.09(H-1→L+2)B+0.14(H-1→L+3)B-0.06(H-1→L+6)B+0.14(H→L)B-0.03(H→L+4)B+0.15(H→L+6)B-0.02(H-4→L+5)A-0.09(H-2→L)A-0.03(H-2→L+1)A-0.03(H-2→L+2)A-0.03(H-1→L+1)A-0.07(H-1→L+2)A +0.02(H-1→L+4)A+0.04(H→L+1)A-0.05(H→L+2)A-0.08(H-2→L)B+0.02(H-2→L+5)B-0.04(H-2→L+6)B +0.05(H-1→L)B+0.16(H-1→L+1)B+0.02(H-1→L+3)B +0.09(H→L+2)B-
	$S_0 \rightarrow S_{21}$	376.09	3.2967	0.0044	0.04(H→L+3)B+0.02(H→L+5)B+0.04(H→L+6)B+0.08(H→L+10)B-0.08(H→L+11)B-0.07(H→L+13)B -0.03(H-4→L+3)A+0.04(H-3→L+3)A-0.03(H-1→L)A-0.04(H-1→L+3)A+0.03(H-1→L+7)A+0.059H→L+2)A -0.04(H-5→L+1)B+0.03(H-4→L+3)B+0.05(H-3→L+5)B +0.03(H-2→L+1)B+0.07(H-2→L+2)B-0.08(H-2→L+3)B +0.04(H-2→L+4)B-0.02(H-2→L+6)B+0.03(H-2→L+9)B +0.09(H-2→L+10)B-0.07(H-2→L+11)B-0.02(H-1→L+2)B +0.02(H-1→L+3)B+0.03(H-1→L+5)B-0.02(H-1→L+9)B-0.05(H-1→L+10)B+0.06(H-1→L+11)B-0.05(H→L+1)B +0.02(H→L+2)B+0.03(H→L+14)B
	$S_0 \rightarrow S_{28}$	315.79	3.5244	0.0043	0.02(H-7→L)A+0.03(H-5→L)A+0.05(H-3→L)A-0.07(H-3→L+2)A+0.17(H-2→L)A-0.02(H-2→L+2)A +0.02(H-1→L+1)A+0.03(H-1→L+3)A+0.03(H→L+4)A +0.05(H-5→L)B+0.40(H-2→L)B-0.03(H-2→L+1)B-0.04(H-2→L+3)B-0.16(H-1→L)B+0.02(H-1→L+3)B-0.16(H→L+2)B-0.04(H→L+4)B+0.02(H→L+5)B-0.02(H→L+6)B+0.02(H→L+16)B -0.02(H-14→L+1)A+0.02(H-5→L)A-0.07(H-5→L+1)A +0.02(H-5→L+2)A-0.05(H-5→L+3)A-0.02(H-5→L+9)A-0.15(H-3→L+1)A+0.03(H-3→L+2)A-0.08(H-3→L+3)A-0.04(H-3→L+9)A+0.04(H-2→L)A-0.12(H-2→L+1)A +0.05(H-2→L+2)A-0.03(H-2→L+3)A-0.03(H-2→L+9)A +0.21(H-1→L)A-0.04(H-1→L+1)A-0.03(H-1→L+3)A -0.02(H→L+3)A+0.14(H-2→L)B-0.02(H-2→L+3)B+0.07(H→L+1)B-
B-c-1	$S_0 \rightarrow S_{16}$	415.47	2.9842	0.0525	0.04(H→L+3)B+0.04(H→L+4)B+0.04(H→L+10)B -0.26(H→L+4)A+0.04(H→L+5)A+0.03(H→L+14)A-0.03(H-11→L)B+0.03(H-8→L)B-0.03(H-5→L)B+0.04(H-4→L)B-0.21(H-3→L)B+0.03(H-2→L+2)B-0.02(H-1→L+2)B+0.14(H→L)B+0.04(H→L+1)B-0.24(H→L+2)B+0.06(H→L+3)B-0.03(H→L+5)B +0.29(H→L+9)B+0.03(H→L+10)B
	$S_0 \rightarrow S_{13}$	429.72	2.8852	0.0183	-0.10(H-8→L)A-0.06(H→8L+3)A+0.04(H-3→L)A +0.16(H-2→L)A-0.06(H-2→L+1)A+0.05(H-2→L+3)A +0.10(H-1→L)A-0.15(H-1→L+1)A+0.08(H-1→L+4)A +0.08(H→L)A-0.04(H→L+2)A+0.04(H→L+6)A-0.02(H→L+10)A-0.02(H-2→L+2)B-0.02(H-2→L+4)B +0.03(H-1→L+2)B+0.07(H→L+1)B+0.13(H→L+2)B-0.02(H→L+5)B+0.02(H→L+9)B
	$S_0 \rightarrow S_{28}$	364.79	3.3988	0.0087	-0.03(H-1→L)A+0.13(H→L)A+0.05(H→L+2)A-0.09(H-1→L)B+1.14(H→L)B+0.02(H→L+1)B-0.06(H→L+2)B-0.13(H→L+3)B+0.07(H→L+4)B
B-c-2	$S_0 \rightarrow S_{25}$	374.43	3.3113	0.0088	0.02(H-2→L)A+0.02(H-1→L+3)A-0.04(H→L)A -0.03(H-2→L)B-0.03(H-1→L+2)B+0.09(H-1→L+3)B -0.04(H-1→L+5)B+0.04(H-1→L+6)B-0.25(H→L)B +0.28(H→L+1)B-0.21(H→L+2)B-0.25(H→L+3)B +0.04(H→L+4)B-0.02(H→L+8)B
	$S_0 \rightarrow S_6$	575.1	2.1559	0.0048	
	$S_0 \rightarrow S_{14}$	433.62	2.8593	0.0044	

۵ مراجع

1. V Kumar, *Comp. Mat. Sci.* **35** (2006) 375.
2. D I Strout, *J. Phys. Chem.* **104** (2000) 3364.
3. R Wang, D Zhang, and C Liu, *Chem. Phys. Lett.* **411** (2005) 333.
4. D Farmanzadeh and M Keyhanian, *J. Theor. Chem. Accounts.* **138** (2019) 335.
5. S Hussain, *Study J. Chem.* **13** (2020) 7641.
6. A Soltani, *et al.*, *J. Phys. Chem. Solids.* **75** (2014) 1099.
7. R Padash, *et al.*, *J. Appl. Phys.* **124** (2018) 582.
8. A A Peyghan, M B Tabar, and S Yourdkhani, *J. Cluster Sci.* **24** (2013) 1011.
9. M Rezaei Sameti, *Arab. J. Chem.* **8** (2015) 168.
10. Z Peralta Inga, *et al*, *Nano Let.* **3** (2003) 21.
11. F A Bulat, *J. Phys. Chem.* **33** (2012) 8644.
12. A Soltani, *J. Phys. Chem. Solids* **75** (2014) 1099.
13. J Beheshtian, *Comput. Mater. Sci.* **54** (2012) 115.
14. M T Baei, *Physica B* **444** (2014) 6.
15. A Hosseinian, *J. Cluster Sci.* **28** (2017) 2681.
16. D Goette, *J. Am. Acad. Dermatol.* **4** (1981) 633.
17. J Y Douillard, *et al.*, *Lancet* **355** (2000) 1041.
18. H Newton, “*Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular therapeutics, and immunotherapy*”, Academic Press (2006).
19. M Rezaei Sameti and K J Behbahani, *Phys. Chem. Res.* **6**, **1** (2018) 31.
20. M Rezaei Sameti and P Zarei, *Adsorption* **24**, **8** (2018) 757.
21. M Rezaei Sameti and S K Abdoli, *J. Mol. Str.* **1205** (2020) 127593.
22. M J Frisch, *et al.*, “GAUSSIAN 09”, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA (2009).
23. M Rezaei Sameti and Kh Hadian, *J. Phys. Res.* **20** (2016) 39.
24. M Rezaei Sameti and S Yaghoobi, *Comp. Condensed Mat.* **3** (2015) 21.
25. M Rezaei Sameti, *Physica E* **44** (2012) 1770.
26. M Rezaei Sameti and E Shiravand, *Adsorption* **26** (2020) 955.
27. M Najafi, *Vacuum* **135** (2017) 18.
28. A Soltani, *et al.*, *J. Phys. Chem. Solids* **75** (2014) 1099.
29. A Soltani, *et al.*, *Appl. Surf. Sci.* **261** (2012) 262.
30. L Ferrari, *et al.*, *J. Colloid Interface Sci.* **347** (2010) 15.
31. J Rouquerol, *et al.*, “*Adsorption by powders and porous solids: principles, methodology and applications*”, Academic press (2013).
32. Y Wu, *Appl. Sci.* **8**, **12** (2018) 2466.
33. P Ferrin, *et al.*, *Surf. Sci.* **606** (2012) 679.
34. N K Nkungli and J N Ghogomu, *J. Mol. Model* **23** (2017) 200.
35. R F W Bader, “*Atom in molecules: A quantum theory*”, Oxford university press (1994).
36. R F W Bader, *Phys. Rev. B* **49** (1994) 13348.
37. R F W Bader and T T Nguyen-Dang, *Adv. Quantum Chem.* **14** (1981) 63.
38. A Becke, “*The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*”, John Wiley & Sons (2007).
39. T Lu and F Chen, *J. Comput. Chem.* **33** (2012) 580.
40. E R Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 6498.
41. M Nayeibzadeh, H Soleymanabadi, and Z Bagheri, *Monatsh. fur Chem.* **145** (2014) 1745.
42. N M O'boyle, A L Tenderholt, and K M Langner, *J. Comput. Chem.* **29** (2008) 839.