

مروری بر برهمکنش داروهای پادسرطانی معدنی با برخی نانوساختارها با روش‌های محاسباتی

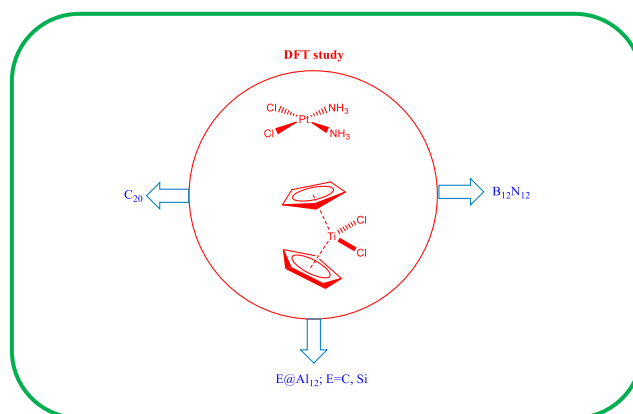
رضا غیائی*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۲۰ مرداد ۱۴۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴ اسفند ۱۴۰۳

چکیده: در این مقاله، بررسی تاییدی چگالی برهمکنش بین داروهای معدنی پادسرطان، سیس پلاتین، تیوسمی کاربازون دارای حلقه پلاتین‌دار و تیتانوسن دی‌کلرید با نانوساختارهای گوناگون (مانند $B_{12}N_{12}$ ، C_{20} و $E@Al_{12}$ ($E=C, Si$)) مرور شده است. انرژی‌های برهمکنش بین دو قطعه در فازهای گازی و حلال محاسبه شده‌اند. اثر برهمکنش بر ساختار و ویژگی‌های الکترونی و طیفی هر یک از قطعه‌ها بررسی شده است. اثر نوع حلال بر مقدارهای انرژی‌های برهمکنش، انرژی حلال‌پوشی و گشتاور دوقطبی ترکیب‌های ایجادشده بررسی شده است. وابستگی این سنج‌های محاسبه‌شده با تابع‌های گوناگون قطبیت حلال (مانند مک رایبی و ساپیان) گزارش شده است. با استفاده از ابزارهای محاسباتی مناسب مانند نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول (QTAIM)، برهمکنش غیرکووالانسی (NCI) و تجزیه و تحلیل مستقل از گرادیان استوار بر تقسیم هیرشفیلد چگالی مولکولی (IGMH)، برهمکنش‌های بین قطعه‌ها بررسی شده‌اند. میزان انتقال بار بین دو قطعه نیز به روش‌های آنالیز گسست بار (CDA) و انتقال بار برپایه الکترون‌دوستی (ECT) تعیین شده‌اند.

کلید واژه: داروهای پادسرطانی معدنی، نانوساختارها، اثر حلال، تابع قطبیت حلال



۱- مقدمه

کاربرد بالینی گزارش شده‌اند. کربوپلاتین و نداپلاتین از داروهای نسل دوم خانواده پلاتین هستند. در یک بررسی نظری اثر حلال بر ویژگی‌های ساختاری و طیفی کربوپلاتین گزارش شده است [۹]. اگزالی‌پلاتین، لیوپلاتین و هیتاپلاتین نیز از نسل سوم این خانواده هستند [۱۰]. داروهای موثری شامل پلاتین (II) سه هسته‌ای و نیز کمپلکس‌های پلاتین (IV) مانند ساتراپلاتین نیز تجویز خوراکی دارند. فعالیت پادتموری کمپلکس‌های پلاتین (IV) شش‌کووردینه نیز بررسی شده است. برای نمونه ایروپلاتین، [سیس، ترانس، سیس-دی‌کلرو-دی-هیدروکسی-بیس(ایزوپروپیل‌آمین)پلاتین (IV)]، تهیه شده است [۱۱]. این ترکیب در مقایسه با سیس پلاتین حلالیت

سیس پلاتین (سیس-دی‌آمین‌دی‌کلروپلاتین) نخستین داروی پادسرطانی معدنی بود که بر ضد تومورهای جامد فعالیت می‌کرد [۱]. بررسی‌ها نشان داده است این دارو می‌تواند به DNA هسته و DNA میتوکندری متصل شود [۲ و ۳]. ولی، این دارو اثرهای جانبی گوناگونی بر ضد بافت‌ها و سلول‌های سالم دارد [۴ و ۵]. در یک بررسی محاسباتی، اثر میدان الکتریکی خارجی بر آب‌کافت سیس پلاتین بررسی شده است [۶]. امروزه، استفاده از حامل‌های دارویی نوین برای کاهش این اثرهای جانبی بسیار سودمند بوده است [۷ و ۸]. کوشش‌های زیادی برای یافتن کمپلکس‌هایی با اثرهای جانبی کمتر انجام شده است. نمونه‌هایی با

دار شده است [۳۴]. پژوهش‌های گوناگونی درباره‌ی برهم-کنش‌های داروهای پادسرطانی با نانوساختارهایی از این دسته گزارش شده‌اند [۳۹-۳۵].

در این مقاله هدف آن است تا مروری بر برهم‌کنش داروهای پادسرطانی معدنی با نانوساختارها به روش‌های محاسباتی ارایه گردد.

۲- روش محاسباتی

در بررسی‌های انجام شده در سامانه‌های مورد مطالعه، بهینه‌سازی ساختار مولکول‌ها با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ انجام شده است [۴۰]. بهینه‌سازی‌ها با استفاده از مجموعه‌های پایه 6-311G(d,p) (برای عنصرهای گروه‌های اصلی) [۴۱-۴۴] LANL2DZ، [۴۵-۴۷] و Def2-TZVPPD [۴۸] برای فلزهای واسطه انجام شده است. برای اتم پلاتین، تقریب پتانسیل مغزی موثر (ECP) [۴۹] در نظر گرفته شده است. مجموعه پایه 6-311G(d,p) از خانواده مجموعه‌های پایه‌ی قطبیده عددی دوتایی (DNP) است که دربرگیرنده تابع‌های نفوذی (از نوع d) و قطبش (از نوع p) است. تابع‌های نفوذی برای در نظر گرفتن چگالی الکترونی در فاصله دور از هسته و تابع‌های قطبش، توصیف اثرهای همبستگی الکترون را تصحیح می‌کنند. مجموعه‌های پایه LANL2DZ از خانواده مجموعه پایه‌های با زتای دوگانه است. مجموعه‌ی پایه Def2-TZVPPD از خانواده مجموعه پایه‌های کارلسروهه است که دارای زتای سه‌گانه ظرفیت با دو مجموعه تابع قطبش و یک مجموعه تابع نفوذی است. روش‌های تابعی چگالی اعمال شده در این بررسی‌ها عبارتند از:

- روش mPW1PW91: این روش استوار بر تابعی هیبریدی تک سنج‌ای با تبادل و همبستگی پر دو-وانگ سازگار یافته است.

- روش M06-2X: این روش از گروه مینسوتای تابعی‌ها است [۵۰].

- روش B3P86: این روش تابعی یکسانی با تابعی همبستگی ناموضعی تهیه شده به وسیله‌ی پر دو ۸۶ ارایه می‌کند [۵۱ و ۵۲].

- روش LC-wPBE: نسخه بلند برد تصحیح‌شده تابع هیبریدی wPBE است [۵۳-۵۴].

- روش B3LYP-D3: این روش تابعی B3LYP با تصحیح پراکندگی است. روش B3LYP تابعی تبادل سه سنج‌ای بک و همبستگی لی، یانگ و پار است [۵۵].

- روش wB97XD: این تابعی نسخه‌ای از مدل پراکندگی گریم D2 را به کار می‌برد که آخرین تابعی هد-گوردن و همکارانش است و شامل پراکندگی تجربی است [۵۷].

بالا و سمیت کمتری دارد [۱۲]. در یک بررسی تابعی چگالی، اثر حلال بر ساختار و ویژگی‌های طیفی ترکیب اپیروپلاتین گزارش شده است [۱۳]. در بررسی دیگری، ساختار و ویژگی‌های الکترونی داروی اگزالی‌پلاتین به روش شیمی کوانتومی بررسی شده اند [۱۴]. اگرچه ترانس پلاتین داروی پادسرطانی موثری نیست، ولی چند کمپلکس از این دسته با فعالیت پادتوموری معرفی شده‌اند [۱۵]. یک نگرش محاسباتی برای بررسی آب‌کافت نسل سوم داروهای پادسرطانی کمپلکس ترانس-پلاتین(II) ۳-آمینوفلاون به‌کار رفته است [۱۶]. در بررسی دیگری بر روی این ترکیب، اثر حلال بر ساختار و ویژگی‌های طیفی (زیرقرمز و رزونانس مغناطیس هسته پلاتین-۱۹۵) آن بررسی گردید [۱۷].

پس از معرفی سیس پلاتین به عنوان یک داروی پادسرطانی، تلاش‌های زیر برای استفاده از دیگر ترکیب‌های فلزهای واسطه یا آلی‌فلزی به عنوان داروهای پادسرطانی انجام گرفت. تیتانوسن دی‌کلرید (TDC) یکی از نخستین ترکیب‌هایی بود که پس از سیس پلاتین به عنوان یک داروهای آلی فلزی مورد بررسی قرار گرفت [۲۰-۱۸]. هرچند نتیجه آزمایش‌های فاز II کلینیکی به دلیل نبود فعالیت بر ضدتومورهای شناخته‌شده نامناسب بودند. آب-کافت سریع و حلالیت پایین در محیط‌های زیستی از مشکل‌های همراه این ترکیب بود. شیمی آب‌کافت این دارو به شیوه‌ی محاسباتی بررسی شده است [۲۱]. در بررسی شیمی کوانتومی دیگری، اثر میدان الکتریکی خارجی بر آب‌کافت این دارو گزارش گردیده است [۲۲]. پس از آن، تلاش‌ها بر تغییر ویژگی‌های دارو با تغییر لیگاندها استوار گردید. پژوهش‌های زیاد روی ترکیب‌های تیتانیم سبب شد ترکیب‌های نوینی از این خانواده با ویژگی‌های پادسرطانی گزارش شوند. فرآیند نوینی با شروع از تیتانیم دی‌کلرو فولوان‌ها [۲۳ و ۲۴] روشی برای تهیه‌ی آنسا-تیتانوسن‌های استخلاف‌دار گوناگون فراهم کرده است [۲۵-۲۷]. در یک بررسی تابعی چگالی، ساختار و ویژگی‌های الکترونی داروی پادسرطانی آنسا-تیتانوسن دی‌کلرید گزارش شده است [۲۸]. امروزه به خوبی نشان داده شده است که کاربرد نانومواد به عنوان دارورسان، کارایی درمانی داروهای پادسرطانی رایج را افزایش می‌دهد، به گونه‌ای که یکی از هدف‌های جالب در نانوپزشکی کاهش اثرهای جانبی این دسته از داروها است. برای نمونه مشتق‌های فولرن به عنوان دارورسان به کار برده شده‌اند [۲۹-۳۲]. افزون بر این، نانوخوشه‌های BN دار نیز نانوحامل‌های دارویی مناسبی هستند. کارایی بالاتر این دسته از ترکیب‌ها نسبت به ترکیب‌های کربنی مشابه ناشی از واکنش‌پذیری بالاتر سطح بیرونی آنها است که در برابر اکسایش و تخریب دیواره جانبی در برابر هوا و دمای بالا مقاوم‌تر است [۳۳]. سمی بودن نانوساختارهای کربنی در سامانه‌های زیستی، سبب پیشرفت پژوهش‌ها در تهیه و شناسایی نانوخوشه‌های BN

هستند، مربوط است. جمله الکترواستاتیک جمع برهمکنش-های کولنی ذره‌ها در سامانه حاضر است. جمله کوانتومی انرژی است که تنها با اثرهای کوانتومی ایجاد می‌شود:

$$E_{\text{quantum}} = E_{\text{Pauli}} + E_{\text{XC}}$$

جایی که E_{XC} و E_{Pauli} انرژی تبادل-همبستگی و انرژی جنبشی پائولی هستند. انرژی کوانتومی به گونه‌ای اساسی اثر همبستگی الکترونی و نیز تاثیر اصل طرد پائولی بر انرژی جنبشی الکترونی با در نظر گرفتن ذره نابرهمکنش‌کننده را نشان می‌دهد.

نتیجه‌های ناشی از محاسبه‌های تجزیه و تحلیل نظریه کوانتومی آنها در مولکول (QAIM)، برهمکنش غیرکووالانسی (NCI) [۶۵]، مرتبه‌ی پیوند لاپلاسی (LBO)، روش حالت گذار گسترش‌یافته-اوربیتال‌های طبیعی برای ظرفیت شیمیایی (ETS-NOCV) [۶۷]، تجزیه و تحلیل مدل مستقل از گرادیان بر پایه‌ی تقسیم هیرشفیلد چگالی مولکولی (IGMH) [۶۷] و تجزیه و تحلیل انتقال بار (CDA) [۶۸] با استفاده از نرم‌افزار مولتی‌دبلیوآفان ۳/۸ انجام شده است [۶۴].

محاسبه‌های فاز حلال با استفاده از روش میدان واکنش خودسازگار (SCRf) با اعمال مدل قطبیده پیوسته (PCM) انجام شده است [۶۹].

تابع‌های سایپان [۷۰]، مک رای [۷۱] و باکینگهام اصلاح-شده [۷۲] به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$F_{\text{McRae}}(\varepsilon) = \frac{2(\varepsilon - 1)}{\varepsilon + 2}$$

$$F_{\text{Suppan}}(\varepsilon) = \frac{2(\varepsilon - 1)}{2\varepsilon + 2}$$

$$F_{\text{modified-Buckingham}} = C_1 + C_2 \cdot f(\varepsilon) + C_3 \cdot f(n^2) + C_4 \cdot f(\varepsilon) \cdot f(n^2)$$

$$f(\varepsilon) = \frac{(\varepsilon - 1)}{2\varepsilon + 1}; f(n^2) = \frac{(n^2 - 1)}{2n^2 + 1}$$

که ε و n به ترتیب ثابت دی‌الکتریک و ضریب شکست حلال هستند.

ضریب تقسیم اکتانول/آب به صورت زیر تعریف می‌گردد [۷۲]:

$$c \log P = \frac{\Delta G_{\text{sol}}^{\text{aqua}} - \Delta G_{\text{sol}}^{\text{Octanol}}}{2.303 RT}$$

محاسبه‌ی فرکانس‌های ارتعاشی تمام مولکول‌ها برای اطمینان از قرار داشتن بر کمینه‌ی منحنی انرژی پتانسیل انجام شده است.

انتقال بار بر پایه‌ی الکترون‌دوستی (ETC) به صورت تفاوت مقدارهای ΔN_{max} دو مولکول برهمکنش‌کننده تعریف می‌شود [۵۸].

$$ECT = \Delta N_{\text{max}(\text{drug})} - \Delta N_{\text{max}(\text{nanostructure})}$$

در این معادله، ΔN_{max} به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$(\Delta N_{\text{max}})_i = \frac{\mu_i}{\eta_i}$$

که μ و η به ترتیب پتانسیل شیمیایی و سختی مولکول هستند که با استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه می‌گردند [۶۲-۵۹]:

$$\eta = \frac{E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})}{2}$$

$$\mu = \frac{E(\text{HOMO}) + E(\text{LUMO})}{2}$$

مقدارهای E_{HOMO} و E_{LUMO} انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی پر و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی خالی هستند که محاسبه‌ی آنها بر پایه نظریه‌ی کوپمن استوار است [۶۳].

تجزیه و تحلیل گسست انرژی (EDA) برای برهمکنش بین دو قطعه با استفاده از نرم‌افزار مولتی‌دبلیوآفان ۳/۸ انجام شده است [۶۴]. انرژی برهمکنش بین دو قطعه (E_{int}) برابر است با:

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{polar}} + \Delta E_{\text{els}} + \Delta E_{\text{Ex}}$$

که E_{polar} ، E_{els} و E_{Ex} به ترتیب جمله‌های قطبش چگالی الکترونی (جمله‌ی القایی)، برهمکنش الکترواستاتیک و تبدیلی هستند.

شوبین لیو دیدگاهی برای گسست انرژی پیشنهاد نمود که آن به عنوان EDA-SBL یاد می‌شود. در این روش انرژی مولکولی کل برابر است با [۶۵]:

$$E = E_{\text{steric}} + E_{\text{electrostatic}} + E_{\text{quantum}}$$

که در آن E_{steric} ، $E_{\text{electrostatic}}$ و E_{quantum} به ترتیب انرژی فضایی، الکترواستاتیک و کوانتومی هستند. جمله فضایی به انرژی جنبشی کامل با در نظر گرفتن این که الکترون‌ها در سامانه حاضر بوزون‌های نابرهمکنش‌کننده

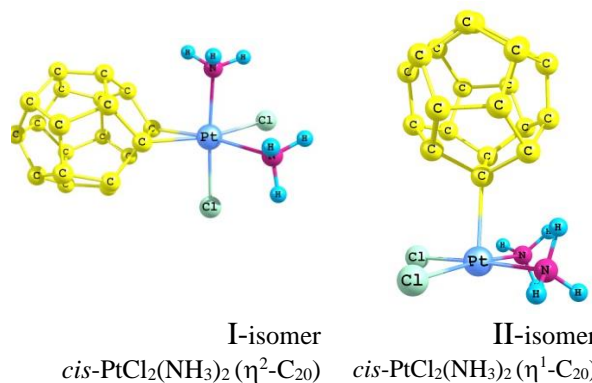
تحلیل نظریه کوآنتومی اتم‌ها در مولکول نشان داد که برهم‌کنش‌های Pt...C اختلاطی از پیوندهای کووالانسی و یونی هستند. در ایزومر I، پیوند Pt-C ترانس به لیگاند کلر به دلیل اثر ترانس بیشتر لیگاند کلرید، نسبت به آمونیاک بلندتر است. طول‌های پیوندی به نسبت کوتاه‌تری در فاز حلال نسبت به فاز گازی مشاهده می‌شوند. پس، این پیوند که نسبت به دیگر پیوند مشابه موجود یونی‌تر است، در فاز حلال نسبت به فاز گازی پایدارتر می‌گردد. این روند سبب می‌شود، مقدارهای $J(\text{Pt}-\text{C})^I$ (محاسبه‌شده از بررسی رزونانس مغناطیس هسته به روش سنجش شامل اوربیتال-های اتمی) در فاز محلول از فاز گازی بزرگ‌ترند. با افزایش قطبیت حلال این سنجه‌ها افزایش می‌یابند. روند وارونه‌ای برای پیوند Pt-C' مشاهده می‌شود. پیوندهای Pt-C'، در فاز حلال نسبت به فاز گازی به نسبت بلندترند. در نتیجه، مقدارهای $J(\text{Pt}-\text{C}')^I$ در فاز محلول در مقایسه با فاز گازی کوچک‌تر هستند.

۳-۱-۲- برهم‌کنش داروی پادسرطانی سیس-پلاتین با C₂₀ کاسه‌ای. برهم‌کنش داروی پادسرطانی سیس-پلاتین با C₂₀ کاسه‌ای شکل گزارش شده است (شکل ۲) [۷۵]. این بررسی نشان داد که ایزومر I پایدارترین ایزومر در بین چهار ایزومر ممکن است. محاسبه‌ی انرژی برهم‌کنش بین دو قطعه نیز نشان از قوی‌تر بودن برهم‌کنش در این ایزومر نسبت به دیگر ایزومرها است. تجزیه و تحلیل نمودارهای چگالی حالت‌های جزئی (PDOS) نشان داد قطعه‌های C₂₀ و *cis*-PtCl₂(NH₃)₂ به‌ترتیب بیشترین سهم را در هومو و لومو دارند. همچنین، میزان انتقال بار بین دو قطعه با روش انتقال بار بر پایه‌ی الکترون‌دوستی محاسبه گردید. نتیجه‌ها نشان از انتقال بار از نانوساختار به دارو دارند.

۳- نتایج و بحث روی نتایج

۳-۱- داروهای پلاتین‌دار

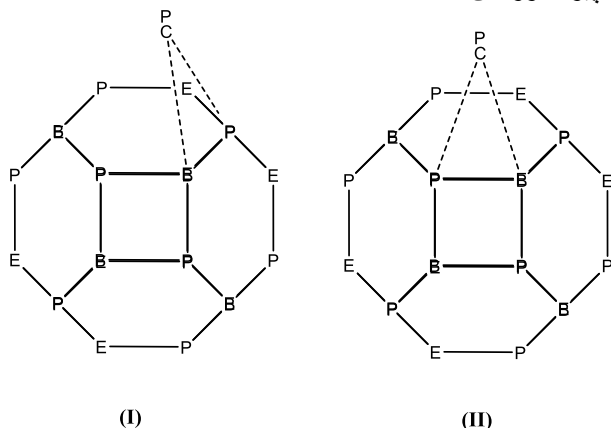
۳-۱-۱- برهم‌کنش داروی پادسرطانی سیس-پلاتین با نانوقفس C₂₀. اثر حلال بر برهم‌کنش داروی پادسرطانی سیس-پلاتین با نانوقفس C₂₀ گزارش شده است [۷۴]. دو شیوه‌ی برهم‌کنش بین دارو و نانو ساختار در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. برای بررسی اثر حلال در این مطالعه، مدل قطبیده پیوسته به کار برده شده است. در این محاسبه از روش mPW1PW91 و مجموعه‌های پایه‌ی 6-311G(d,p) (برای عنصرهای گروه‌های اصلی) و Def2-TZVPPD برای فلز پلاتین (با در نظر گرفتن تقریب پتانسیل مغزی موثر بهره برده شده است. حلال‌های برگزیده عبارتند از: استن، متانول، استونیتریل، نیترومتان و دی‌متیل سولفواکسید.



شکل ۱. برهم‌کنش‌های ممکن داروی پادسرطانی سیس-پلاتین با نانوقفس C₂₀.

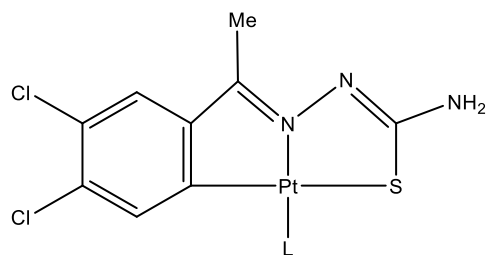
بررسی فاصله‌های Pt...C و تجزیه و تحلیل مقدارهای انرژی برهم‌کنش دو قطعه بر اساس نتیجه‌های ناشی از محاسبه‌های تجزیه و تحلیل گسست انرژی نشان می‌دهد، برهم‌کنش دو قطعه در ایزومر I از ایزومر II قوی‌تر است. مقدارهای انرژی حلال‌پوشی کمپلکس تشکیل‌شده نشان از حلال‌پوشی قوی‌تر در حلال‌های قطبی‌تر دارد. همبستگی-های خطی خوبی بین انرژی‌های حلال‌پوشی و انرژی نسبی ایزومرها با ثابت دی‌الکتریک حلال‌ها به‌دست آمد. همچنین، مقدارهای گستره‌ی فضای الکترونی (ESE) بزرگ‌تری در ایزومر I از ایزومر II یافت شدند. تجزیه و تحلیل اوربیتال-های مولکولی نشان می‌دهد قطعه‌ی نانوساختار بیشترین میزان مشارکت را در اوربیتال‌های جبهه‌ای دارد. تجزیه و

مولکول نشان داد که پیوندهای Pt-Al و Pt-P اختلاطی از پیوندهای کووالانسی و یونی هستند. ولی، پیوند Pt-B یک پیوند کووالان است.



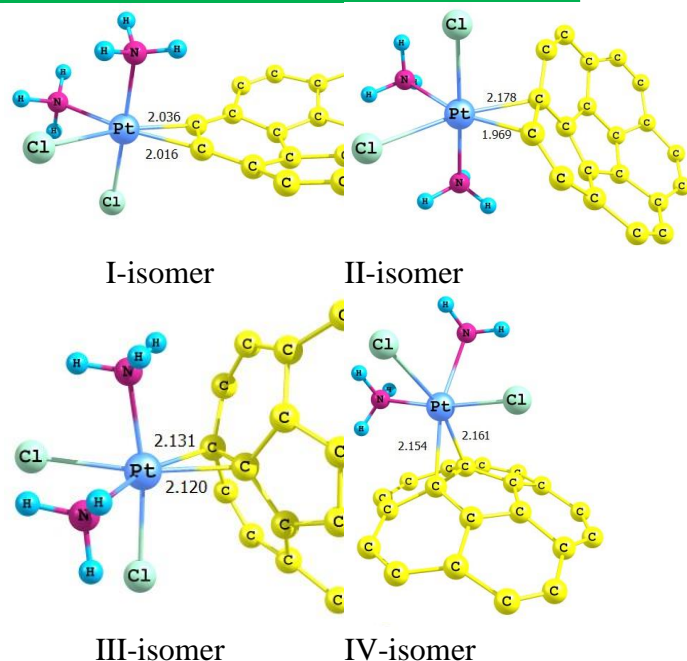
شکل ۳. دو شیوهی برهمکنش داروی پادسرطانی کربوپلاتین بانانوقفس های $B_{12}P_{12}$ و $Al_{12}P_{12}$.

۳-۱-۴- برهمکنش یک داروی پادسرطان و پادانگل تیوسمی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار با نانوقفس C_{20} . اثر حلال بر برهمکنش یک داروی پادسرطان و پادانگل تیوسمی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار با نانوقفس C_{20} شکل گزارش شده است [۷۷]. ساختار دو داروی تهیه شده از کمپلکس تیوسمی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار در شکل ۴ نشان داده شده است. ساختار به کار رفته در بررسی محاسباتی در شکل ۵ آمده است. در این محاسبه از روش LC-wPBE و مجموعه های پایهی 6-311G(d,p) (برای عنصرهای گروه های اصلی) و Def2-TZVPPD برای فلز پلاتین (با در نظر گرفتن تقریب پتانسیل مغزی موثر) بهره برده شده است. اثر حلال در این مطالعه به روش قطبیده پیوسته در نظر گرفته شده است. حلال های برگزیده عبارتند از: کلروفرم، دی کلرواتان، استون، دی متیل فرم آمید، پروپانونیتریل، دی متیل سولفوآکسید.



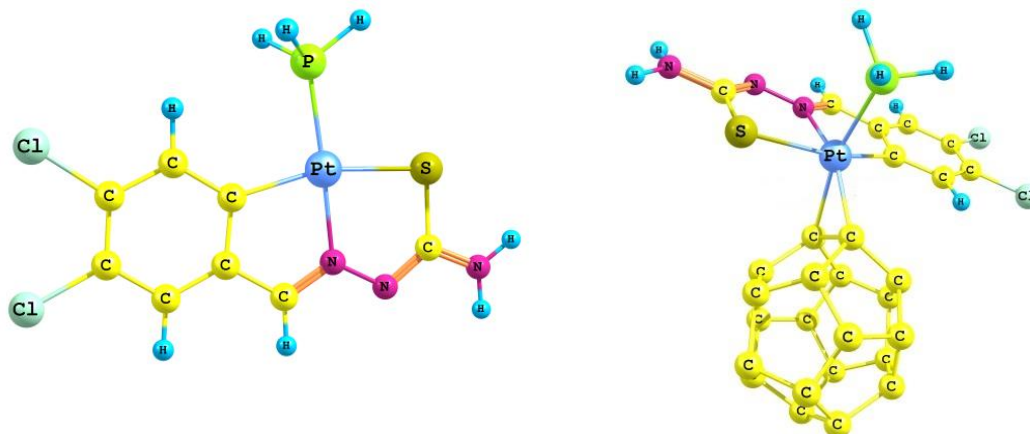
$L = PPh_3$ and 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane

شکل ۴. ساختار دو داروی تهیه شده از کمپلکس تیوسمی-کاربازون دارای حلقه پلاتین دار.



شکل ۲. برهمکنش های ممکن داروی پادسرطانی سیس-پلاتین با C_{20} کاسه ای شکل.

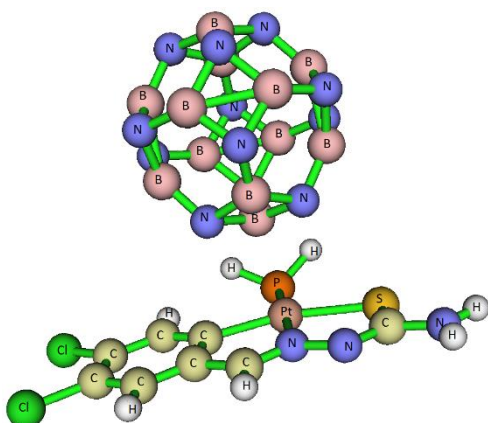
۳-۱-۳- برهمکنش داروی پادسرطانی کربوپلاتین بانانوقفس های $B_{12}P_{12}$ و $Al_{12}P_{12}$. برهمکنش داروی پادسرطانی کربوپلاتین بانانوقفس های $B_{12}P_{12}$ و $Al_{12}P_{12}$ گزارش شده است [۷۶]. شکل ۳، دو شیوهی برهمکنش داروی پادسرطانی کربوپلاتین بانانوقفس $B_{12}P_{12}$ و $Al_{12}P_{12}$ را نشان می دهد. در این محاسبه از روش wb97XD و مجموعه های پایهی 6-311G(d,p) (برای عنصرهای گروه های اصلی) و LANL2DZ برای فلز پلاتین (با در نظر گرفتن تقریب پتانسیل مغزی موثر) بهره برده شده است. داده های انرژی نشان داد که ایزومر II از ایزومر I از دید انرژی پایدارتر است. برهمکنش بین دو قطعه در ایزومر II از ایزومر I قوی تر است. نتیجه های به دست آمده از محاسبه های EDA-SBL در کمپلکس $Al_{12}P_{12} \dots CB$ نشان داد که اثر فضایی در پایداری کمپلکس نقش موثری دارد. برخلاف آن، تغییرهای انرژی کوانتومی از جمله های فضایی و الکترواستاتیک چشم پوشی می کند. در کمپلکس $B_{12}P_{12} \dots CB$ ، اثر کوانتومی سهم چشمگیری در پایداری ایزومرها دارد. برخلاف آن، تغییرهای انرژی فضایی و الکترواستاتیک از جمله های کوانتومی و الکترواستاتیک کلاسیک چشم پوشی می کند. در هر دو کمپلکس مقدارهای $\log P$ محاسبه شده در ایزومر II از ایزومر I بزرگتر بودند. از سوی دیگر، مقدارهای $\log P$ در حضور قفس $B_{12}P_{12}$ از $Al_{12}P_{12}$ بزرگتر بودند. نتیجه های به دست آمده از تجزیه و تحلیل انتقال بار بر پایه الکترون دوستی نشان دهنده انتقال بار از کربوپلاتین به نانوقفس است. تجزیه و تحلیل نتیجه های به دست آمده از محاسبه های نظریه کوانتومی اتم ها در



(a)

(b)

شکل ۵. (الف) ساختار داروی کمپلکس تیوسی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار به کار رفته در شیمی محاسباتی و (ب) ساختار کمپلکس دارو و قفس C_{20} .

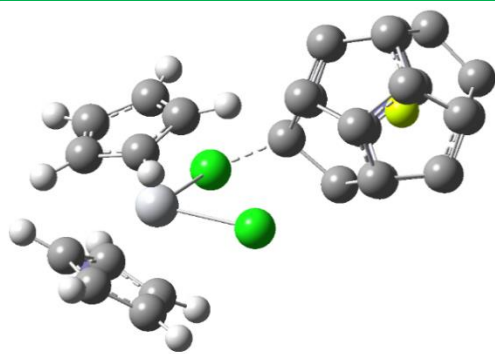


شکل ۶. ساختار کمپلکس داروی تیوسی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار و قفس $B_{12}N_{12}$.

بررسی‌ها نشان داد که برهمکنش دو قطعه در فاز محلول از فازی گازی قوی‌تر است. از سوی دیگر، برهم‌کنش موثرتری در حلال‌های قطبی‌تر مشاهده گردید. قطبیت مولکول‌های کمپلکس در فاز گازی نسبت به حلال کوچک‌تر هستند. تجزیه و تحلیل طیف ارتعاشی مولکول نشان داد که بزرگترین عدد موجی در طیف زیرقرمز ناشی از شیوه‌های ارتعاشی کششی متقارن و نامتقارن لیگاند آمین ($\nu(N-H)$)) بودند. رابطه‌های موثری بین سنج‌های محاسبه‌شده گشتاور دوقطبی، انرژی حلال‌پوشی، انرژی برهمکنش و $\nu(N-H)$ کمپلکس و تابع بهبود یافته باکینگهام به‌دست آمدند. بررسی ETS-NOCV نشان داد که جفت ۱ بالاترین سهم را در ΔE_{orb} دارد. همچنین، نتیجه‌های به‌دست آمده از محاسبه‌های آنالیز گسست بار نشان‌دهنده انتقال بار از دارو به نانوقفس بودند.

۳-۱-۵- برهمکنش یک داروی پادسرطان و پادانگل تیوسی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار با نانوقفس $B_{12}N_{12}$. در مطالعه دیگری، برهمکنش همین داروی پادسرطان و پادقارچ تیوسی کاربازون دارای حلقه پلاتین-دار با نانوقفس $B_{12}N_{12}$ شکل بررسی گردید [۷۸]. ساختار بهینه‌شده این کمپلکس در شکل ۶ نشان داده شده است.

بررسی‌ها نشان از برهمکنش قوی‌تر دو قطعه در فاز حلال نسبت به فاز گازی بود. این برهمکنش با افزایش قطبیت حلال بیشتر گردید. قطبیت کمپلکس‌ها در فاز حلال از فاز گازی بیشتر بود. بین مقدارهای انرژی برهمکنش، حلال‌پوشی و گشتاور دوقطبی کمپلکس تشکیل‌شده و تابع‌های قطبیت مکراری و ساپیان همبستگی‌های خوبی برقرار بود. نتیجه‌های به‌دست آمده از محاسبه‌های تجزیه و تحلیل گسست انرژی نشان داد که انرژی قطبش سهم پایدارکننده در انرژی برهمکنش کمپلکس دارد. برخلاف آن، انرژی فضایی سهم ناپایدارکننده در انرژی برهمکنش دارد. همچنین، نتیجه‌های به‌دست آمده از محاسبه‌های تجزیه و تحلیل گسست انرژی نشان از انتقال بار از دارو به نانوقفس داشت.



(b)

شکل ۷. ساختار کمپلکس (الف): $Cp_2TiCl_2 \dots C_{20}$ و (ب) $Cp_2TiCl_2 \dots M^+ @ C_{20}$. ($M^+ = Li, Na, K$).

محاسبه‌ها نشان از پایداری بیشتر ایزومر II نسبت به ایزومر I از دید انرژی دارد. محاسبه‌های تجزیه و تحلیل کسست پیوند نشان می‌دهد که برهمکنش بین دو قطعه در ایزومر I نسبت به ایزومر II قوی‌تر است. براساس نتیجه‌های EDA-SBL به‌دست آمده، تغییرهای انرژی الکترواستاتیک و کوانتومی بیشترین سهم را در تفاوت انرژی بین دو ایزومر دارند. برخلاف آن، تغییرهای انرژی فضایی، جمله‌های الکترواستاتیک کلاسیک و کوانتومی را در برنگرفته و در نتیجه نقش مهمی در کاهش تفاوت انرژی بین دو ایزومر دارد. تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی نشان داد که بیشترین میزان مشارکت در هومو و لومو به ترتیب مربوط به نانوقفس و دارو است. نتیجه‌های به‌دست آمده از انتقال بار برپایه الکترون‌دوستی نیز بر انتقال بار از دارو به قفس دلالت دارند.

۳-۲-۳- برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با

نانوقفس‌های $Al_{12}N_{12}$ ، $Al_{12}P_{12}$ ، $B_{12}N_{12}$ و $B_{12}P_{12}$. برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با نانوقفس‌های $Al_{12}N_{12}$ ، $Al_{12}P_{12}$ ، $B_{12}N_{12}$ و $B_{12}P_{12}$ گزارش شده است [۳۶]. در این محاسبه از روش B3P86 و مجموعه پایهی 6-311G(d,p) بهره برده شده است. ساختار بهینه شدهی کمپلکس‌های تشکیل‌شده ناشی از برهمکنش دارو و نانوقفس-های اشاره شده در شکل ۹ نشان داده شده‌اند.

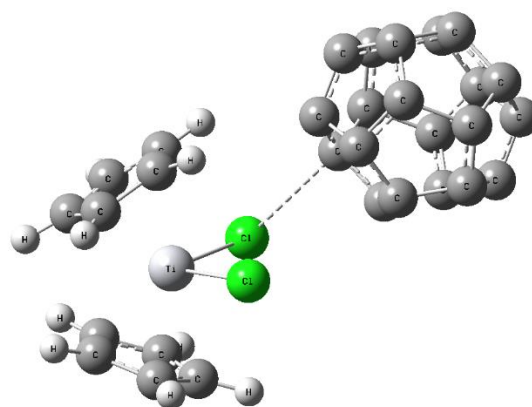
۳-۲-۲- داروی تیتانوسن دی‌کلرید، Cp_2TiCl_2

۳-۲-۱- برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با

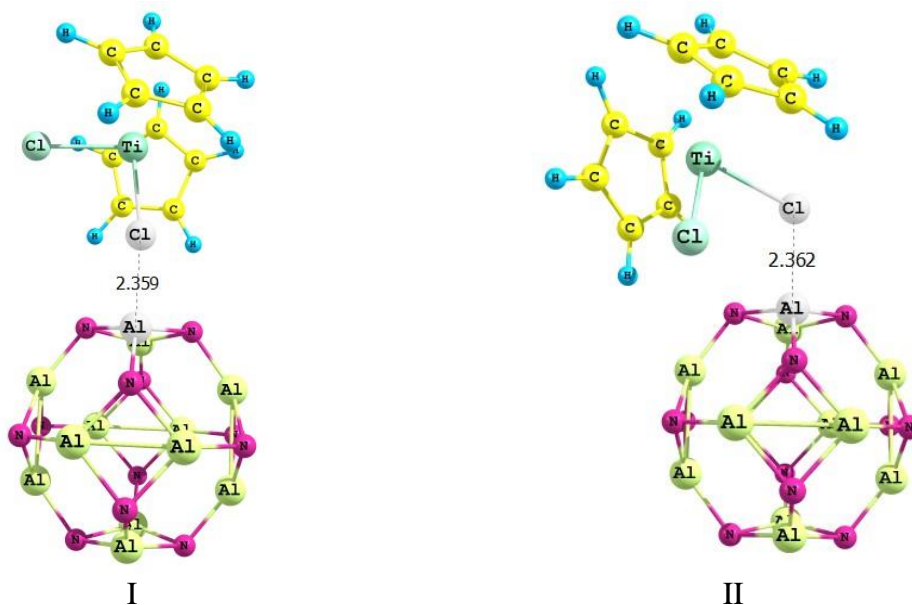
نانوقفس C_{20} و $M^+ @ C_{20}$ ($M^+ = Li, Na, K$). بررسی برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با نانوقفس و $M^+ @ C_{20}$ ($M^+ = Li, Na, K$) گزارش شده است (شکل ۷) [۷۹]. در این محاسبه از روش M06-2X و مجموعه پایهی 6-311G(d,p) بهره برده شده است. بررسی محاسباتی در این مطالعه نشان داد که برهمکنش دارو با نانوقفس فلزدار نسبت به نانوقفس تنها قوی‌تر است. با افزایش عدد اتمی فلز، این برهمکنش قوی‌تر شده است. تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی نشان داد که پس از جذب دارو بر نانوقفس، اوربیتال‌های جبهه‌ای آن ناپایدار شده‌اند. داده‌های به‌دست آمده از تجزیه و تحلیل انتقال بار بر پایهی الکترون‌دوستی نشان داد که انتقال بار از نانوقفس به دارو رخ داده است. همچنین، این برهمکنش از دید ترمودینامیکی نیز بررسی گردیده است. بر اساس سنجه‌های انرژی آزاد و آنتالپی واکنش محاسبه‌شده، واکنش بین دارو و نانوقفس بدون فلز ناخودبیه‌خود و گرمازا است. ولی، واکنش بین دارو و نانوقفس فلزدار خودبیه‌خود و گرمازا هستند. مرتبه‌های پیوندی بین $C \dots Cl$ به روش مرتبه‌ی پیوند لاپلاسین محاسبه شده‌اند. مقدارهای محاسبه‌شده نشان از افزایش مرتبه پیوند با افزایش عدد اتمی فلز دارند.

۳-۲-۳- برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با

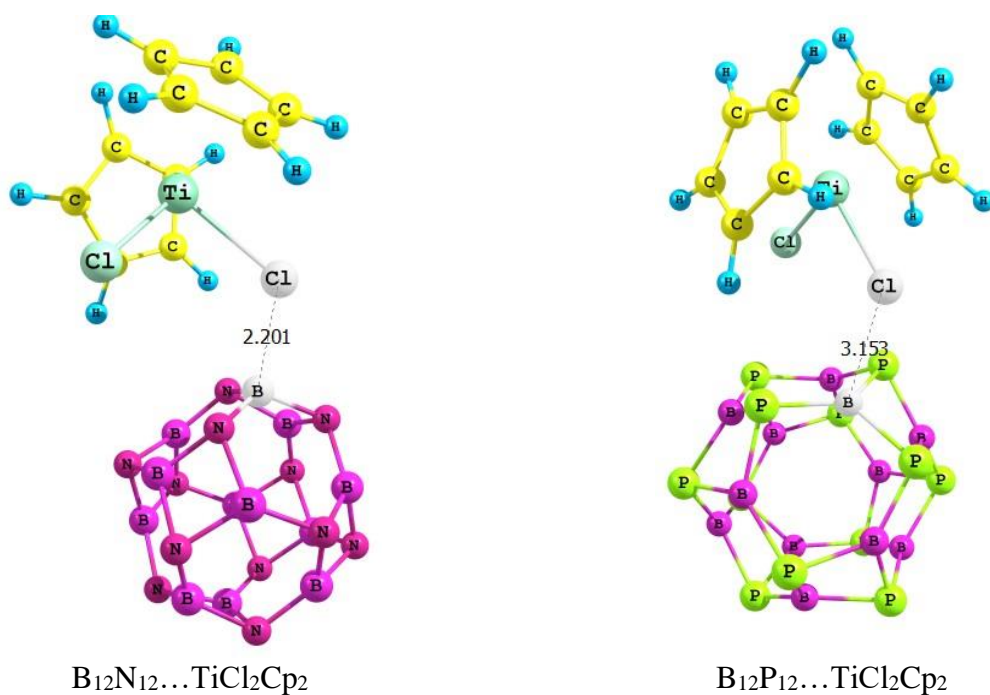
نانوقفس $Al_{12}N_{12}$. برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با نانوقفس $Al_{12}N_{12}$ گزارش شده است [۸۰]. ساختار دو ایزومر ممکن این گونه‌ها در شکل ۸ نشان داده شده‌اند. در این محاسبه از روش B3P86 و مجموعه پایهی 6-311G(d,p) بهره برده شده است.

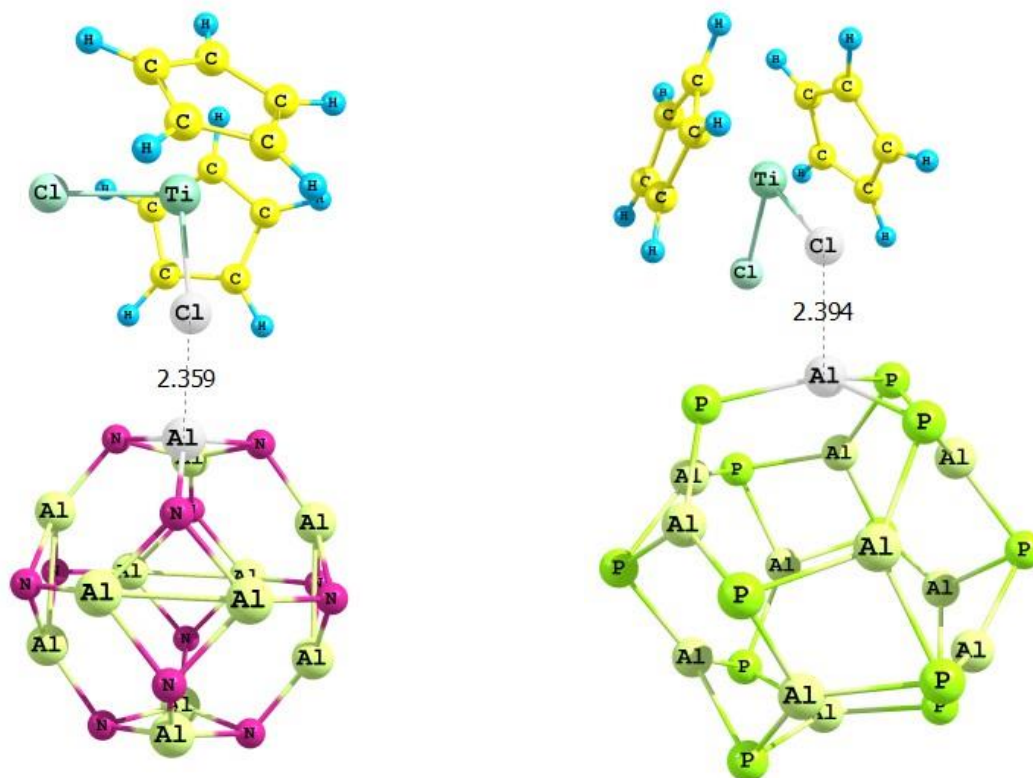


(a)



شکل ۸. ساختار بهینه شده دو ایزومر ممکن ناشی از برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 بانانوقفس $Al_{12}N_{12}$.





$Al_{12}N_{12} \dots TiCl_2Cp_2$

$Al_{12}P_{12} \dots TiCl_2Cp_2$

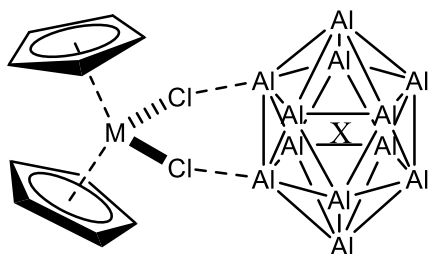
شکل ۹. ساختار بهینه شده کمپلکس‌های تشکیل شده ناشی از برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 بانانوقفس‌های $Al_{12}N_{12}$ و $Al_{12}P_{12}$ ، $B_{12}N_{12}B_{12}P_{12}$.

۳-۲-۴- برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با نانولوله‌های کربنی در حضور میدان الکتریکی خارجی. برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 با نانولوله‌های کربنی در حضور میدان الکتریکی خارجی گزارش شده است [۸۱]. شکل ۱۰ ساختار بهینه شده کمپلکس داروی Cp_2TiCl_2 با نانولوله کربنی در نبود میدان الکتریکی خارجی را نشان می‌دهد. در این محاسبه از روش B3LYP-D3 و مجموعه پایهی 6-311G(d,p) بهره برده شده است. ۳-۲-۵- حلال، دما و فشار بر برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 بانانوقفس $Al_{12}N_{12}$. اثر حلال، دما و فشار بر برهمکنش داروی پادسرطانی Cp_2TiCl_2 بانانوقفس $Al_{12}N_{12}$ گزارش شده است [۸۲]. در این محاسبه از روش B3P86 و مجموعه پایهی 6-311G(d,p) بهره برده شده است. ساختار کمپلکس تشکیل شده بین دارو و نانوقفس در شکل ۱۱ نشان داده شده است. اثر حلال در این مطالعه به روش قطبیده پیوسته در نظر گرفته شده است. حلال‌های برگزیده عبارتند از تتراهیدروفوران، دی‌کلرومتان، سیکلو هگزانون، پروپانونیتریل و استونیتریل.

نتیجه‌های به دست آمده ناشی از بررسی تجزیه و تحلیل گسست انرژی نشان داد که قوی‌ترین برهمکنش بین دو قطعه در کمپلکس $Al_{12}N_{12} \dots TiCl_2Cp_2$ وجود دارد. داده‌های انرژی برهمکنش و حجم مولکولی، همبستگی خوبی در یک معادله درجه دوم نشان می‌دهند. تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی نشان داد که نانوقفس و دارو به ترتیب بیشترین مشارکت در اوربیتال‌های هومو و لومو دارند. نتیجه‌های به دست آمده از آنالیز انتقال بار بر پایه الکترون دوستی نشان از انتقال بار از دارو به نانوقفس‌های $Al_{12}N_{12}$ و $B_{12}P_{12}$ دارند. برخلاف آن، انتقال بار از نانوقفس‌های $Al_{12}P_{12}$ به دارو مشاهده می‌شود. تجزیه و تحلیل سنجه‌های ترمودینامیک برهمکنش‌های بررسی شده نشان داد که تشکیل کمپلکس‌های $B_{12}N_{12} \dots Ticp_2Cl_2$ و $Al_{12}N_{12} \dots Ticp_2Cl_2$ ناخودب‌خود و گرمازا است. ولی تشکیل کمپلکس‌های $Al_{12}P_{12} \dots Ticp_2Cl_2$ و $Al_{12}N_{12} \dots Ticp_2Cl_2$ خودب‌خود و گرمازا است. رابطه‌ی خطی خوبی بین شکست مولی کمپلکس‌ها و حجم مولکولی به دست آمده است.

همبستگی‌های خوبی با تابع قطبیت بخشید نشان دادند. شکاف بین اوربیتال‌های جبهه‌ای بزرگتری در فاز حلال نسبت به فاز گازی مشاهده گردید. این مقدار با افزایش قطبیت حلال افزایش یافت. تجزیه و تحلیل سنج‌های ترمودینامیکی نشان داد که این برهمکنش دردهای پایین‌تر و فشار بالاتر آسان‌تر است.

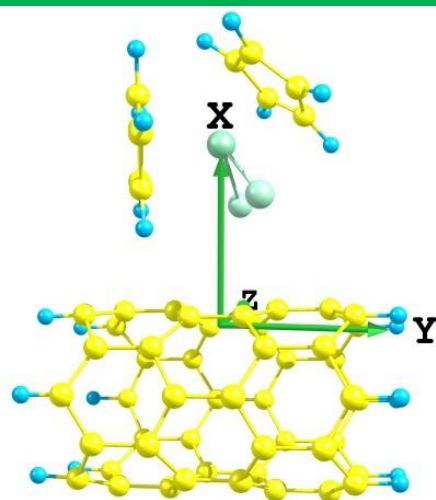
۳-۲-۶- برهمکنش داروهای پادسرطان Cp_2TiCl_2 و Cp_2VCl_2 با نانوخوشه $E@Al_{12}$ ($E=C, Si$). برهمکنش داروهای پادسرطان Cp_2TiCl_2 و Cp_2VCl_2 با نانوخوشه $E@Al_{12}$ ($E=C, Si$) گزارش شده است (شکل ۱۲) [۸۳]. در این محاسبه از روش BP86 و مجموعه‌های پایه‌ی 6-311G(d,p) (برای عنصرهای گروه-های اصلی) و Def2-TZVPPD برای فلزهای واسطه بهره برده شده است.



$Cp_2MCl_2 \dots X@Al_{12}$; $M=V, Ti$; $X=C, Si$

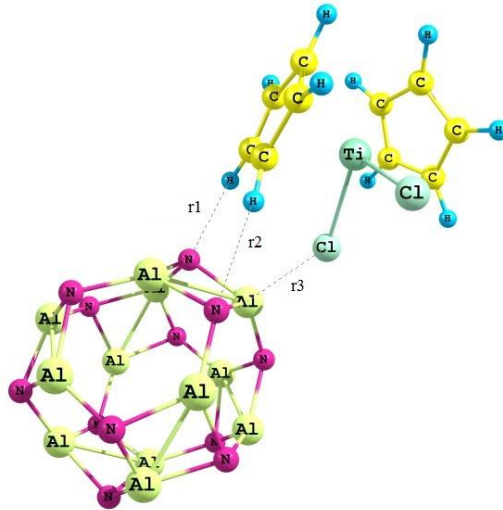
شکل ۱۲. ساختار برهمکنش داروهای پادسرطان Cp_2TiCl_2 و Cp_2VCl_2 با نانوخوشه $E@Al_{12}$ ($E=C, Si$).

بررسی تابعی چگالی این برهمکنش‌ها نشان می‌دهد که برهمکنش خوشه $C@Al_{12}$ نسبت به $Si@Al_{12}$ با داروها قوی‌تر است. برهمکنش‌ها بین داروی وانادوسن دی‌کلرید نسبت به تیتانوسن دی‌کلرید با خوشه‌ها قوی‌تر است. تجزیه و تحلیل نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول نشان داد، برهم‌کنش‌های $Al \dots Cl$ اختلاطی از پیوندهای کووالانسی و یونی هستند. بررسی اوربیتال مولکولی کمپلکس‌ها نشان داد که بیشترین میزان مشارکت در هومو ناشی از دارو است. برخلاف آن، بیشترین میزان مشارکت در لومو مربوط به خوشه است. بررسی میزان انتقال بار به روش انتقال بار برپایه الکترون‌دوستی نیز نشان داد که انتقال بار از خوشه به دارو رخ می‌دهد. نتیجه‌های برهمکنش غیرکووالانسی و تجزیه و تحلیل مستقل از گرادیان استوار بر تقسیم هیرشفیلد چگالی مولکولی نیز وجود برهمکنش‌های ضعیف $Al \dots Cl$ را تایید نمودند.



شکل ۱۰. ساختار بهینه‌شده کمپلکس داروی Cp_2TiCl_2 با نانولوله کربنی در نبود میدان الکتریکی خارجی میدان الکتریکی در راستای $+Y$ بر مولکول اعمال گردید.

بررسی‌ها نشان داد که برهمکنش بین دو قطعه با اعمال میدان الکتریکی ضعیف‌تر می‌شود. با افزایش قدرت میدان الکتریکی، قطبیت مولکول افزایش می‌یابد. همچنین، مقدارهای گستره فضای الکترونی مولکول با اعمال میدان الکتریکی خارجی افزایش یافته‌اند. با افزایش قدرت میدان الکتریکی خارجی پایداری هومو نیز افزایش یافته است.



شکل ۱۱. ساختار کمپلکس تشکیل‌شده بین داروی تیتانوسن دی‌کلرید و نانوقفس $Al_{12}N_{12}$.

داده‌های انرژی برهمکنش محاسبه‌شده نشان داد که برهمکنش بین دو قطعه در حضور حلال نسبت به فاز گازی ضعیف‌تر هستند. برهمکنش ضعیف غیرکووالانسی $Cl \dots Al$ در کمپلکس با استفاده از تجزیه و تحلیل برهمکنش غیرکووالانسی تایید شد. تغییرات در گشتاور دوقطبی، قطبش‌پذیری و گستره فضای الکترونی کمپلکس‌ها،

- [15] M. Coluccia, G. Natile, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **7**, 111 (2007).
- [16] N. Sadeghi, R. Ghiasi, S. Jamehbozorgi, *J. Struct. Chem.* **59**, 1791 (2018).
- [17] R. Ghiasi, N. Sadeghi, *J. Chin. Chem. Soc.* **64**, 934 (2017).
- [18] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Chem. Rev.* **87**, 1137 (1987).
- [19] P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Bioinorg. Chem. Struct. Bond.* **70**, 103 (1988).
- [20] M. J. Clarke, F. Zhu, D. R. Frasca, *Chem. Rev.* **99**, 2511 (1999).
- [21] X. Chen, L. Zhou, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **940**, 45 (2010).
- [22] P. Norouzi, R. Ghiasi, *Mol. Phys.* **118**, e1781272 (2020).
- [23] R. Teuber, R. Köppe, G. Linti, M. Tacke, *J. Organomet. Chem.* **545-546**, 105 (1997).
- [24] S. Fox, J. P. Dunne, D. Dronskowski, D. Schmitz, M. Tacke., *Eur. J. Inorg. Chem.* 3039 (2002).
- [25] K. M. Kane, P. J. Shapiro, V. A. R. Cubbon, A. L. Rheingold, *Organometallics* **16**, 4567 (1997).
- [26] M. Tacke, L. T. Allen, L. Cuffe, W. M. Gallagher, Y. Lou, O. Mendoza, H. Müller-Bunz, F. J. K. Rehmann, N. Sweeney, *J. Organomet. Chem.* **689**, 2242 (2004).
- [27] F. J. K. Rehmann, L. P. Cuffe, O. Mendoza, D. K. Rai, N. Sweeney, K. Strohfeldt, W. M. Gallagher, M. Tacke, *Appl. Organomet. Chem.* **19**, 293 (2005).
- [28] R. Ghiasi, M. Shabani, *J. Appl. Chem. Res.* **9**, 7 (2015).
- [29] J. H. Liu, L. Cao, P. G. Luo, S. T. Yang, F. Lu, H. Wang, M. J. Mezziani, S. A. Haque, Y. Liu, S. Lacher, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2**, 1384 (2010).
- [30] T. Y. Zakharian, A. Seryshev, B. Sitharaman, B. E. Gilbert, V. Knight, L. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 12508 (2005).
- [31] B. Chan, *J. Phys. Chem. A* **124**, 6688 (2020).
- [32] S. Prylutska, R. Panchuk, G. Gołuński, L. Skivka, Y. Prylutsky, V. Hurmach, N. Skorohyd, A. Borowik, A. Woziwodzka, J. Piosik, *Nano Res.* **10**, 652 (2017).
- [33] D. Golberg, Y. Bando, K. Kurashima, T. Sato, *Scr. Mater.* **44**, 1561 (2001).
- [34] M. Bottini, S. Bruckner, K. Nika, N. Bottini, S. Bellucci, A. Magrini, A. Bergamaschi, T. Mustelin, *Toxicol. Lett.* **160**, 121 (2006).
- [35] S. Onori, E. Alipour, *J. Mol. Graph. Model.* **79**, 223 (2018).
- [36] M. Shabani, R. Ghiasi, K. Zare, R. Fazaeli, *Main Group Chem.* **20**, 345 (2021).
- [37] M. B. Javan, A. Soltani, Z. Azmoodeh, N. Abdolahi, N. Gholami, *RSC Adv.* **6**, 104513 (2016).

۴- نتیجه گیری

با توجه به اهمیت چشمگیر داروهای پادسرطانی در زندگی امروزی بشر، افزایش کارایی درمانی و برطرف کردن اثرهای جانبی استفاده از چنین داروهایی بسیار با-اهمیت است. برای دستیابی به این هدفها، استفاده از نانوحاملها بیش از پیش مفید است. استفاده از ابزار شیمی محاسباتی در این زمینه بسیار سودمند بوده است. بررسی محاسباتی برهمکنش نانوساختارهایی از خانواده کریبن مانند C_{20} و خانواده نانوقفسهای $(X=B, Al, Y=N,P)$ با داروهای پادسرطانی معدنی، سیس-پلاتین تیوسمی کاربازون دارای حلقه پلاتین دار و تیتانوسن دی کلرید نشان داد که برهمکنشهای بین قطعهها در کمپلکسهای بهدست آمده به گونه‌ای است که حمل دارو و سپس رهایش آن را به آسانی امکان پذیر می‌سازد.

مراجع

- [1] I. Giacomini, E. Ragazzi, G. Pasut, M. Montopoli, *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 937 (2020).
- [2] F. -Y. Wang, X. -M. Tang, X. Wang, K. -B. Huang, H. -W. Feng, Z. -F. Chen, Y. -N. Liu, H. Liang, *Eur. J. Med. Chem.* **155**, 639 (2018).
- [3] A. Magrez, S. Kasas, V. Salicio, N. Pasquier, J. W. Seo, M. Celio, S. Catsicas, B. Schwaller, L. Forro, *Nano Lett.* **6**, 1121 (2006).
- [4] T. -E. Wang, Y. -H. Lai, K. -C. Yang, S. -J. Lin, C. -L. Chen, P. -S. Tsai, *Antioxidants* **9**, 723 (2020).
- [5] C. Federico, J. Sun, B. Muz, K. Alhallak, P. F. Cospes, N. Muhammad, A. Jeske, A. Hinger, S. Markovina, P. Grigsby, J. K. Schwarz, A. K. Azab, *Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.* **109**, 1483 (2021).
- [6] P. Norouzi, R. Ghiasi, R. Fazaeli, *Russ. J. Inorg. Chem.* **65**, 2053 (2020).
- [7] S. Prylutska, I. Grynyuk, T. Skaterna, L. Drobot, N. Slobodyanik, O. Matyshevskaya, *Biotechnologia Acta.* **13**, 45 (2020).
- [8] M. A. González-López, E. M. Gutiérrez-Cárdenas, C. Sánchez-Cruz, J. F. Hernández-Paz, I. Pérez, J. J. Olivares-Trejo, O. Hernández-González, *Cancer Nanotechnol.* **11**, 4 (2020).
- [9] M. Rezazadeh, R. Ghiasi, S. Jamehbozorgi, *J. Struct. Chem.* **59**, 245 (2018).
- [10] A. Bergamo, P. J. Dyson, G. Sava, *Coord. Chem. Rev.* **360**, 17 (2018).
- [11] P. D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, A. R. Khokhar, D. H. Melzack, M. L. Tobe, *Chem. Biol. Interact.* **11**, 145 (1975).
- [12] D. Leibold, R. Canetta, *Eur. J. Cancer* **34**, 1522 (1998).
- [13] N. Sadeghi, R. Ghiasi, R. Fazaeli, S. Jamehbozorgi, *J. Appl. Spect.* **83**, 909 (2017).
- [14] R. Ghiasi, N. Parseh, *J. Appl. Chem. Res.* **8**, 25 (2014).

- [58] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. K. Chattaraj, *J. Phys. Chem. A* **111**, 1358 (2007).
- [59] R. G. Pearson, *J. Org. Chem.* **54**, 1430 (1989).
- [60] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 7512 (1983).
- [61] P. Geerlings, F. D. Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **103**, 1793 (2003).
- [62] R. G. Parr, L. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 1922 (1999).
- [63] R. G. Parr, W. Yang, *Density functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, New York, 1989.
- [64] T. Lu, F. Chen, *J. Comp. Chem.* **33**, 580 (2012).
- [65] S. Liua, *J. Chem. Phys.* **126**, 244103 (2007).
- [66] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 6498 (2010).
- [67] T. Lu, Q. Chen, *J. Comput. Chem.* **43**, 539 (2022).
- [68] M. Xiao, T. Lu, *J. Adv. Phys. Chem.* **4**, 111 (2015).
- [69] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **105**, 2999 (2005).
- [70] P. Suppan, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **83**, 495 (1987).
- [71] E. G. McRae, *J. Phys. Chem.* **61**, 562 (1957).
- [72] V. Bekarek, A. Mikulecka, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **43**, 2879 (1978).
- [73] T. Kim, H. Park, *J. Mol. Graph. Model.* **60**, 108 (2015).
- [74] Z. Kazemi, R. Ghiasi, S. Jamehbozorgi, *J. Struct. Chem.* **59**, 1044 (2018).
- [75] R. Ghiasi, A. Valizadeh, *Main Group Chem.* **21**, 43 (2022).
- [76] R. Ghiasi, R. Emami, M. V. Sofiyani, *Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem.* **196**, 751 (2021).
- [77] A. Solgi, R. Ghiasi, S. Baniyaghoob, *Int. Nano. Dimen.* **14**, 219 (2023).
- [78] R. Ghiasi, A. Valizadeh, *Results Chem.* **5**, 100768 (2023).
- [79] R. Ghiasi, M. Rahimi, R. Ahmadi, *J. Struct. Chem.* **61**, 1681 (2020).
- [80] M. Shabani, R. Ghiasi, K. Zare, R. Fazaeli, *Russ. J. Inorg. Chem.* **65**, 1726 (2020).
- [81] R. Ghiasi, M. V. Sofiyani, R. Emami, *Biointer. Res. Appl. Chem.* **11**, 12454 (2021).
- [82] R. Ghiasi, M. Rahimi, *Main Group Chem.* **20**, 19 (2021).
- [83] R. Ghiasi, M. Nikbakht, A. Amiri, *Inorg. Chem. Commun.* **164**, 112446 (2024).
- [38] H. Zhua, C. Zhao, Q. Cai, X. Fu, F. R. Sheykhahmad, *Inorg. Chem. Commun.* **114**, 107808 (2020).
- [39] S. Kaviani, S. Shahab, M. Sheikhi, V. Potkin, H. Zhou, *Comput. Theo. Chem.* **1201**, 113246 (2021).
- [40] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalman, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, in, *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009*.
- [41] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **72**, 650 (1980).
- [42] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **72**, 5639 (1980).
- [43] A. J. H. Wachters, *J. Chem. Phys.* **52**, 1033 (1970).
- [44] P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **66**, 4377 (1977).
- [45] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **82**, 299 (1985).
- [46] A. Karton, M. A. Iron, M. E. V. D. Boom, J. M. L. Martin, *J. Phys. Chem. A* **109**, 5454 (2005).
- [47] A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **97**, 2571 (1992).
- [48] D. Rappoport, F. Furche, *J. Chem. Phys.* **133**, 134105 (2010).
- [49] D. Andrae, U. Haeussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta* **77**, 123 (1990).
- [50] Y. Zhao, D. G. Truhla, *J. Phys. Chem. A* **110**, 5121 (2006).
- [51] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
- [52] J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **33**, 8822 (1986).
- [53] O. A. Vydrov, G. E. Scuseria, J. P. Perdew, *J. Chem. Phys.* **126**, 154109 (2007).
- [54] O. A. Vydrov, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **125**, 234109 (2006).
- [55] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **25**, 1463 (2004).
- [56] O. A. Vydrov, J. Heyd, A. Krukau, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **125**, 074106 (2006).
- [57] J. D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 6615 (2008).