

## مطالعه نظری پایداری داروی دارای عامل آلکیل کننده کلرامبوسیل با نانولوله های کربنی و نانولوله های بور نیتریدی: روش های مکانیک کوانتومی/مکانیک مولکولی (QM/MM)

محمد حسن جمشیدی<sup>۱</sup>، ندا حسن زاده<sup>۱</sup>، حوریه یحیایی<sup>۲\*</sup>، امیر بهرامی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه شیمی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

<sup>۲</sup> گروه شیمی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

<sup>۳</sup> گروه فیزیک، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

### A theoretical study of the stability of Alkylating Agent drug Chlorambucil with carbon nanotubes and boron nitride nanotubes: Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Methods

Mohammad Hassan Jamshidi<sup>1</sup>, Neda Hasanzadeh<sup>1</sup>, Hooriye Yahyaei<sup>2\*</sup>, Amir Bahrami<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

<sup>2</sup> Department of Chemistry, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

<sup>3</sup> Department of Physics, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran.

#### Abstract

Nanotubes serve as a means to reduce the side effects of chemotherapy drugs and facilitate more efficient drug delivery to target tissues. This study focuses on two types of nanocarriers: single-walled carbon nanotubes and boron nitride nanotubes, each of which carries a drug with an alkylating agent: chlorambucil. This research investigates the stability of these carriers at different temperatures and solvent conditions. Using quantum mechanical calculation methods, the interaction between the anticancer medicinal compounds chlorambucil with two nanocarriers was investigated in a range of temperatures and different solvent environments. Checking the thermodynamic parameters through molecular mechanics calculations, the hardness, polarity, Gibbs free energy parameters, as well as the HOMO and LUMO gap of the compounds were calculated. Also, using molecular mechanics calculations, optimal force fields and lowest energy states were determined in each solvent. The findings of this research are promising for the development of targeted drug delivery systems and the preservation of these vital medicinal compounds.

**Keywords:** Quantum Mechanics (QM), Molecular Mechanics (MM), Chlorambucil, Alkylating Agent, Single-Wall carbon nanotubes (SWCNTs), Boron Nitride nanotubes (BNNTs).

Received: 11/07/2023

Accepted: 13/09/2023

#### چکیده

نانولوله ها به عنوان وسیله ای برای کاهش عوارض جانبی داروهای شیمی درمانی و تسهیل رساندن کارآمدتر دارو به بافت های هدف عمل می کنند. این مطالعه بر دو نوع نانوحامل تمرکز دارد: نانولوله های کربنی تک جداره و نانولوله های نیترید بور، که هر کدام داروی دارای عامل آلکیل کننده را حمل می کنند: کلرامبوسیل) این تحقیق به بررسی پایداری این حامل ها در دماها و شرایط حلال مختلف می پردازد. با استفاده از روش های محاسبه مکانیک کوانتومی، تعامل بین ترکیبات دارویی ضد سرطان کلرامبوسیل با دو نانو حامل در طیفی از دماها و محیط های حلالی متفاوت مورد بررسی قرار گرفت. با بررسی پارامترهای ترمودینامیکی از طریق محاسبات مکانیک مولکولی مقادیر مربوط به پارامترهای سختی، قطبیت، انرژی آزاد گیبس و همچنین گپ هومو و لومو ترکیبات محاسبه شد. همچنین با استفاده از محاسبات مکانیک مولکولی، میدان های نیروی بهینه و کمترین حالت انرژی در هر حلال تعیین شد. یافته های این تحقیق نویدبخش توسعه سیستم های دارورسانی هدفمند و حفظ این ترکیبات دارویی حیاتی است.

واژه های کلیدی: مکانیک کوانتومی (QM)، مکانیک مولکولی (MM)، کلرامبوسیل، عامل آلکیل کننده، نانولوله های کربنی تک جداره (SWCNTs) و نانولوله های نیترید بور (BNNTs)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۲

\* نویسنده مسئول: حوریه یحیایی

نشانی: زنجان، گروه شیمی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی

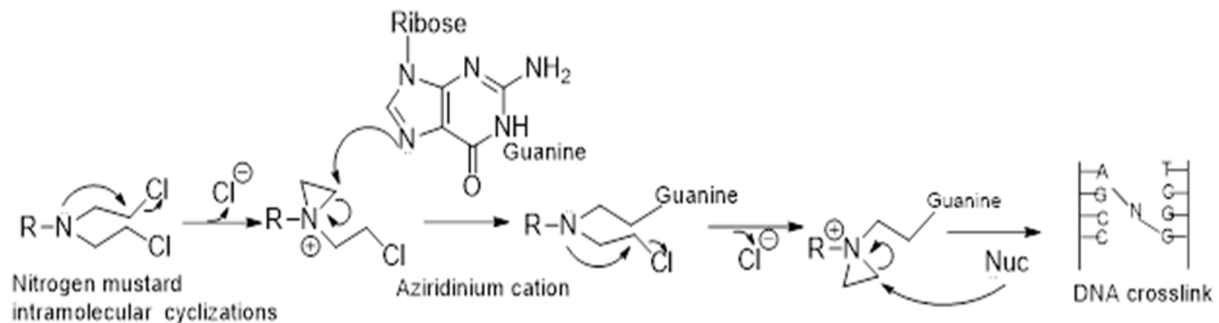
پست الکترونیکی: hooriye\_yahyaei@yahoo.com

## ۱. مقدمه

با توجه به رشد سرطان در سال‌های اخیر، ضرورت توجه به روش‌های نوین درمان این بیماری یا کاهش عوارض داروهای موجود بیش از پیش آشکار می‌شود. یکی از بهینه‌ترین روش‌های دارورسانی و تهاجم هدفمند و دقیق به سلول‌های سرطانی و همچنین کاهش عوارض داروهای ضد سرطان، استفاده از حامل‌های دارو است. در این میان نانوحامل‌ها به دلیل ابعاد کوچک و سایر خواص فیزیکی و شیمیایی، بیشتر مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند [۱]. روش‌هایی که در حال حاضر در زمینه دارورسانی وجود دارد عمدتاً با عوارض جانبی همراه است. ترکیب داروهای رایج ضد سرطان با حامل‌های دارو از جمله نانولوله‌ها به کاهش این عوارض کمک می‌کند. اما قبل از استفاده از این داروها و نانوحامل‌ها، یکی از جنبه‌هایی که باید بررسی شود، اثرات حلال و دما، بر روی کمپلکس نانو و دارو است. نانولوله‌های کربنی به دو دسته تقسیم می‌شوند: نانولوله‌های کربنی تک جداره (SWCNT) و نانولوله‌های کربنی چند جداره (MWCNT). نانولوله‌های کربنی تک جداره از یک لایه گرافن تشکیل شده‌اند که در یک استوانه بدون درز قرار گرفته‌اند SWCNT ها بسته به روشی که ورقه گرافن نورد می‌شود، می‌توانند فلزی یا نیمه هادی باشند، SWCNT های فلزی رسانایی الکتریکی بسیار خوبی دارند و بنابراین در کاربردهای الکترونیکی مفید هستند، در حالی که SWCNT های نیم‌رسانا دارای فاصله باند هستند و در کاربردهایی مانند سنسورها و سلول‌های خورشیدی مفید هستند [۲]. از سوی دیگر، نانولوله‌های کربنی چند جداره، از لایه‌های متعددی گرافن تشکیل شده‌اند که به شکل استوانه‌های متحدالمرکز پیچیده شده‌اند. MWCNT ها را می‌توان به صورت ترکیب چندین SWCNT در نظر گرفت. خواص MWCNT ها به تعداد لایه‌ها، قطر و کایرالیته (روش نورد شدن صفحات گرافن) بستگی دارد MWCNT ها استحکام کششی بالاتری دارند و نسبت به SWCNT ها در برابر تغییر شکل مقاومت بیشتری دارند.

علاوه بر نانولوله‌های کربنی، نانولوله‌هایی نیز وجود دارند که از مواد دیگری مانند نیتريد بور ساخته شده‌اند که ساختار استوانه‌ای مشابهی دارند و خواص منحصر به فردی دارند. نانولوله‌های نیتريد بور (BNNTs) دارای رسانایی حرارتی بالا و استحکام مکانیکی عالی هستند که آنها را در کاربردهایی مانند مدیریت حرارتی و مهندسی هوافضا مفید می‌سازد. نانولوله‌های کربنی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان مانند اندازه کوچک، زیست‌سازگاری و توانایی نفوذ به غشای سلولی برای استفاده در دارورسانی مورد بررسی قرار می‌گیرند. یکی از راه‌هایی که می‌توان از نانولوله‌های کربنی در دارورسانی استفاده کرد، چسباندن داروها به سطح نانولوله‌ها است. سپس نانولوله‌ها را می‌توان به سلول‌ها یا بافت‌های خاصی هدف قرار داد و به دارو اجازه می‌دهد مستقیماً به محل مورد نظر برسد. این دارو همچنین می‌تواند به صورت کنترل شده از سطح نانولوله آزاد شود و در طول زمان آزادسازی پایدار دارو را فراهم کند [۳]. روش دیگر استفاده از نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل دارو است. در این روش دارو در داخل نانولوله کپسوله شده و سپس نانولوله به محل مورد نظر هدف قرار می‌گیرد. هنگامی که نانولوله به محل مورد نظر رسید، دارو می‌تواند از نانولوله آزاد شود. از نانولوله‌های کربنی نیز می‌توان برای افزایش اثربخشی داروهای موجود استفاده کرد. به عنوان مثال، از نانولوله‌ها می‌توان برای افزایش حلالیت داروهای کم محلول استفاده کرد و به آنها اجازه می‌دهد راحت‌تر توسط بدن جذب شوند [۳-۲]. یکی از چالش‌های استفاده از نانولوله‌های کربنی برای دارورسانی، اطمینان از زیست‌سازگاری نانولوله‌ها و عدم ایجاد هیچ‌گونه عوارض جانبی در بدن است. محققان فعالانه در حال کار برای توسعه روش‌های ایمن و مؤثر برای استفاده از نانولوله‌های کربنی در دارورسانی هستند، از جمله آزمایش انواع مختلف پوشش‌ها و اصلاحات روی سطح نانولوله برای بهبود زیست‌سازگاری آنهاست [۳]. عوامل آلکیل‌کننده ترکیبات بسیار فعالی هستند که می‌توانند یک گروه آلکیل را به مولکول DNA پیوند بزنند و با این روش مانع همانندسازی

عوارض جانبی داروهای ضد نئوپلاستیک آلکیله کننده مربوط به ایجاد آلکیلاسیون در محل نامناسب DNA یا RNA است که می تواند باعث اشتباه در کپی اطلاعات مورد نیاز برای تولید پروتئین شود که در نهایت منجر به مرگ سلولی سرطانی می شود [۲]. مکانیسم کلی آلکیلاسیون توسط عوامل آلکیله کننده در شکل ۱ نشان داده شده است [۳].



شکل ۱- مکانیسم کلی آلکیلاسیون توسط عوامل آلکیله کننده [۳].

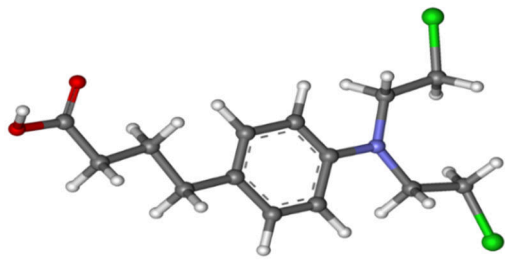
یونی پیوند بین بور و نیتروژن آن را از نظر شیمیایی در برابر اکسیداسیون مقاوم می کند. BNNT ها تحمل دما و حلالیت بهتری نسبت به CNTS دارند [۱۲ و ۱۳]. BNNT ها زیست سازگار هستند [۱۴]، که می تواند با پلیمرها یا مولکول های آمینه واکنش دهد تا خاصیت انحلال آن ها را افزایش دهد که مربوط به برهم کنش ضعیف  $\pi$  و پیوندهای هیدروژنی ضعیف است [۱۵]. نانولوله های بور دارای خواص الکترونی مناسب هستند [۱۶]. علاوه بر این، BNNT ها به دلیل خواص غیر سمی و زیست سازگار، پتانسیل بالایی برای تحویل دارو دارند. جذب سطحی داروی آزومتین بر روی نانولوله های نیتريد بور نشان داد که پایداری جذب فیزیکی زمانی که دارو در داخل نانولوله محصور می شود بیشتر است. جذب شیمیایی برای مولکول دارو زمانی اتفاق می افتد که دارو دقیقاً بالای اتم های نیتروژن بور قرار گیرد [۱۷]. همچنین با بررسی داروی ضد سرطان فلورووراسیل<sup>۱</sup> در نانولوله های نیتريد بور نشان داد که پیوند درون مولکولی دارو از سطح جذبی آن قوی تر است. همچنین در محاسبات اوربیتال های پیوندی و مشاهده کردند که انتقال بار از سمت اوربیتال های پیوندی و غیر پیوندی دارو به سمت اوربیتال های غیر پیوندی نانولوله

DNA می شوند. همچنین قادر به ایجاد پیوند کووالانسی با قطعات مولکول های بزرگ دارای گروه عاملی شامل (OH)، (SH)، (COOH)، گروه آمینه، ترکیبات هتروسیکلی نیتروژن-دار مانند اسیدهای نوکلئیک، فسفات ها، اسیدهای آمینه و پروتئین ها نیتروژن شماره ۳ و ۷ و اکسیژن شماره ۶ در گوانین، نیتروژن شماره ۱، ۳ و ۷ در آدنین و نیتروژن شماره ۳ در سیتوزین معمولاً در اسیدهای نوکلئیک آلکیله می شوند.

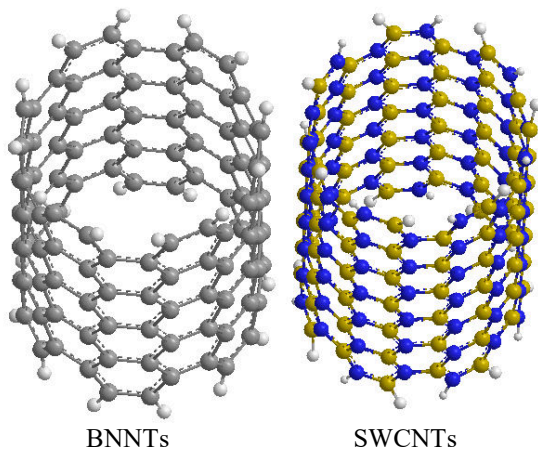
نیتروژن خردل برای اولین بار در سال ۱۹۴۲ برای درمان لنفوسارکوم استفاده شد [۴]. عوامل آلکیله کننده عبارتند از خردل های نیتروژن مانند مکلورتامین، سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل و غیره. کاهش اثرات سمی داروهای شیمی درمانی یکی از اهداف داروسازان است. سیکلوفسفامید موثرترین دارو در بین ۱۰۰۰ ترکیبی است که بر روی ۳۳ نوع تومور ارزیابی شده است. این هشتمین دارویی است که دارای اثرات ضد سرطانی و سیتوتوکسیک مورد تایید FDA است. در بدن توسط آنزیم سیتوکروم P-450 در کبد فعال می شود و به متابولیت های فعال فسفر و خردل و آکروئین تبدیل می شود [۵ و ۶]. عوامل آلکیله کننده موجب مهار همانندسازی می شوند، لذا در بدن عوارض متعددی را به همراه دارند از جمله: ریزش مو، ناباروری، اسهال و همچنین احتمال ایجاد سرطان و هایپرترمی از عوارض این داروها هستند. حسگرهای زیستی مبتنی بر SWCNTS می توانند به تشخیص زود هنگام بسیاری از سرطان ها کمک کنند [۱۰-۷]. نانولوله های نیتريد بور (BNNTs) ساخته شده از اتم های بور و نیتروژن، که در سال ۱۹۹۵ کشف شدند، از نظر ساختاری مشابه نانولوله های کربنی هستند [۱۱]. خواص

<sup>1</sup> Fluorouracil

LC- $\omega$ PBE/6-311+G\*\* بهینه شد [۲۲،۲۳] (شکل‌های ۲ و ۳).



شکل ۲- ساختار هندسی نظری کلرامبوسیل



BNNTs

SWCNTs

شکل ۳- نانولوله‌های کربنی تک جداره (SWCNT) و نانولوله‌های نیترید بور (BNNTs)

تجزیه و تحلیل اوربیتال مولکولی مرزی (FMO) و خواص الکترونیکی مانند انرژی اوربیتال‌های HOMO و LUMO، شکاف انرژی HOMO-LUMO (Eg)، پتانسیل یونیزاسیون (I)، الکترونیخواهی (A)، سختی جهانی ( $\eta$ )، الکترونگاتیوی ( $\chi$ ) پتانسیل شیمیایی الکترونیکی ( $\mu$ )، الکتروفیلی ( $\omega$ ) و نرمی شیمیایی (S) از طریق انرژی‌های  $E_{HOMO}$  و  $E_{LUMO}$  با استفاده از سطح تئوری LC- $\omega$ PBE/6-311+G\*\* برآورد شد [۲۴-۲۷]. محاسبات مکانیک مولکولی با استفاده از نرم-افزار HyperChem (7.01) و روش مونت کارلو در میدان-های نیروی AMBER [۲۸]، OPLS [۲۹]، CHARMM، و MM+ [۳۰،۳۱] انجام شد.

روش مونت کارلو یکی از گسترده‌ترین و پرکاربردترین تکنیک‌های عددی است که در فیزیک آماری، مکانیک کوانتومی و غیره کاربرد دارد [۳۳]. با مقایسه مقدار انرژی

است. همچنین، بررسی اوربیتال‌های مولکولی مرزی HOMO-LUMO پس از فرآیند جذب انرژی اندکی افزایش می‌یابد. در حالی که مقدار انرژی LUMO به طور قابل توجهی کاهش یافته و شکاف کلی انرژی HOMO-LUMO کاهش یافته است. که خود باعث استحکام پیوندهای درون مولکولی می‌شود [۱۸]. با محاسبه انرژی جذب و اوربیتال‌های مرزی داروی ایفوسفامید<sup>۱</sup> محصور شده در نانولوله‌های کربنی و شکاف انرژی HOMO-LUMO مشخص شد که جذب به صورت شیمیایی انجام شده است. انرژی جذب برای این دارو ۳/۸۷eV- است. قطر مناسب برای کپسوله کردن داروی ایفوسفامید ۱۳/۴۵۶ آنگستروم محاسبه شده است [۱۹]. بررسی داروی تالزنا<sup>۲</sup> محصور شده در نانولوله‌های کربنی و نیترید بور با استفاده از محاسبات تابعیت چگالی وابسته به زمان و محاسبات اوربیتال‌های پیوندی نشان داد که انرژی جذب با نانولوله‌های کربنی بیشتر از انرژی جذب نانولوله‌های نیترید بور است. همچنین، جذب روی نانولوله‌های کربنی از نظر قرارگیری دارو مناسب‌تر ارزیابی شد [۲۰]. در این تحقیق با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی و مولکولی، تأثیر دما و حلال بر ساختار نانولوله‌های کربنی تک‌جداره و نانولوله‌های نیترید بور با داروی کلرامبوسیل بررسی شده است. این داروها که به داروی دارای عامل آلکیل‌کننده معروف هستند، که شامل کلرامبوسیل می‌باشند. همه این داروها با ایجاد یک شاخه آلکیل و نیتروژن گوانین، DNA سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند و مانع تکثیر آنها می‌شوند.

## ۲. روش‌های محاسباتی

در این تحقیق از دو روش محاسبات مکانیک کوانتومی و مکانیک مولکولی برای بررسی خواص ترمودینامیکی و الکترونیکی و پایداری و نوع پیوند بین نانولوله‌ها و داروها استفاده شده است. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار گوسین<sup>۳</sup> 09W انجام شد [۲۱]. ساختار مولکولی ترکیبات عنوان در حالت پایه با استفاده از نظریه تابعی چگالی

<sup>3</sup> Gaussian

<sup>1</sup> Ifosfamide

<sup>2</sup> Talzenna

مهم مربوط به محاسبات مکانیک کوانتومی و پایداری کلرامبوسیل با SWCNT ها و BNNT ها را نشان می‌دهد. در این مرحله ابتدا مولکول کلرامبوسیل به تنهایی و سپس با SWCNT و BNNT بهینه شد. سطح انرژی LUMO و HOMO و شکاف انرژی نشان دهنده واکنش پذیری مولکول است [۳۵]. علاوه بر این، HOMO و LUMO می‌توانند به ترتیب به عنوان دهنده الکترون و گیرنده الکترون عمل کنند. افزایش سطح انرژی HOMO ( $E_{HOMO}$ ) برای مولکول منجر به افزایش توانایی برای اهدای الکترون به یک مولکول پذیرنده مناسب می‌شود که دارای یک اوربیتال مولکولی خالی کم انرژی است.  $E_{HOMO}$  و  $E_{LUMO}$  به ترتیب با پتانسیل یونیزاسیون ( $I = -E_{HOMO}$ ) و الکترونخواهی ( $A = -E_{LUMO}$ ) مرتبط هستند [۳۶، ۳۷].

جدول ۱- محاسبات خواص الکترونیکی کلرامبوسیل با استفاده از سطح تئوری LC- $\omega$ PBE/6-311+G\*

Property	Chlorambucil	Chlorambucil- SWCNT	Chlorambucil- BNNT
HF (Hartree)	-1658.608322	-5451.609176	-8882.363028
Zero-point correction (Hartree)	28.303063	29.136774	29.634281
Thermal correction to Energy (Hartree)	28.323225	29.207276	29.754708
Thermal correction to Enthalpy (Hartree)	28.324169	29.20822	29.755652
Thermal correction to Gibbs Free Energy (Hartree)	28.249381	29.039614	29.50324
Sum of electronic and zero-point Energies (Hartree)	-1658.30526	-5450.472403	-8880.728747
Sum of electronic and thermal Energies (Hartree)	-1658.285098	-5450.4019	-8880.60832
Sum of electronic and thermal Enthalpies (Hartree)	-1658.284154	-5450.400956	-8880.607376
Sum of electronic and thermal Free Energies (Hartree)	-1658.358941	-5450.569562	-8880.859788
E (Thermal) (KCal.Mol)	202.827	757.577	1101.096
CV (Cal.Mol-Kelvi)	72.814	317.887	543.370
S (Cal.Mol-Kelvin)	157.404	354.861	531.245
Dipole moment (Debye)	1.7820	2.1592	3.7946
Point Group	C1	C1	C1
$E_{HOMO}$ (eV)	-0.28326	-0.27522	-0.28399
$E_{LUMO}$ (eV)	-0.16753	-0.23502	-0.16972
$E_g$ (eV)	0.11573	0.0402	0.11427
I (eV)	0.28326	0.27522	0.28399
A (eV)	0.16753	0.23502	0.16972
$\chi$ (eV)	0.225395	0.25512	0.226855
$\eta$ (eV)	0.057865	0.0201	0.057135
$\mu$ (eV)	-0.225395	-0.25512	-0.226855
$\omega$ (eV)	0.438978	1.619060	0.450365
S (eV)	8.640802	24.875622	8.751203

شیمیایی [۳۸]، (S) با استفاده از معادلات زیر محاسبه می‌شود:

جنبشی، پتانسیل و انرژی کل در هر یک از ترکیبات دارویی که از نتایج محاسبات مکانیک مولکولی به دست می‌آید و بررسی نمودار دما-انرژی در هر ترکیب، پایدارترین دما و کمترین مقدار انرژی به دست آمده است.

### ۳. بحث و نتایج

روش‌های شیمیایی کوانتومی ابزار بسیار مفیدی برای کسب اطلاعات در مورد ساختارهای مولکولی و رفتارهای الکتروشیمیایی هستند. آنالیز اوربیتال مولکولی مرزی (FMO) برای ترکیبات با استفاده از سطح LC- $\omega$ PBE/6-311+G\*\* انجام شد [۳۴]. نتایج FMO (از جمله  $E_{HOMO}$ ،  $E_{LUMO}$  و شکاف انرژی ( $\Delta E$ ) HOMO-LUMO ترکیبات عنوان) در جداول ۱ و ۲ آورده شده است. جدول ۱ اطلاعات

پارامترهای سختی جهانی ( $\eta$ )، الکترونگاتیوی ( $\chi$ )، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی ( $\mu$ )، الکتروفیلی ( $\omega$ ) و نرمی

دارای کمترین مقدار ( $-0.28399 \text{ eV}$ ) است. هرچه  $E_{\text{gap}}$  کمتر باشد، توانایی دریافت الکترون بیشتر می‌شود. مقادیر  $E_{\text{gap}}$  محاسبه شده برای ساختارهای Chlorambucil -BNNT و SWCNT به ترتیب  $0.0402$  و  $0.11427 \text{ eV}$  است. علاوه بر این، نمودارهای DOS شکاف انرژی ( $\Delta E$ ) محاسبه شده برای هر دو کمپلکس را نشان می‌دهد (شکل ۴). برای دریافت نمودارهای DOS از نرم افزار GaussSum استفاده می‌شود [۴۰]. جدول ۱، مشخصات توصیف‌گرهای مولکولی کوانتومی ترکیب Chlorambucil (مانند میل الکترونیخواهی، پتانسیل یونیزاسیون، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی، سختی جهانی، و الکتروفیلی) را نشان می‌دهد.

$$(\eta = I - A/2) \quad (۱)$$

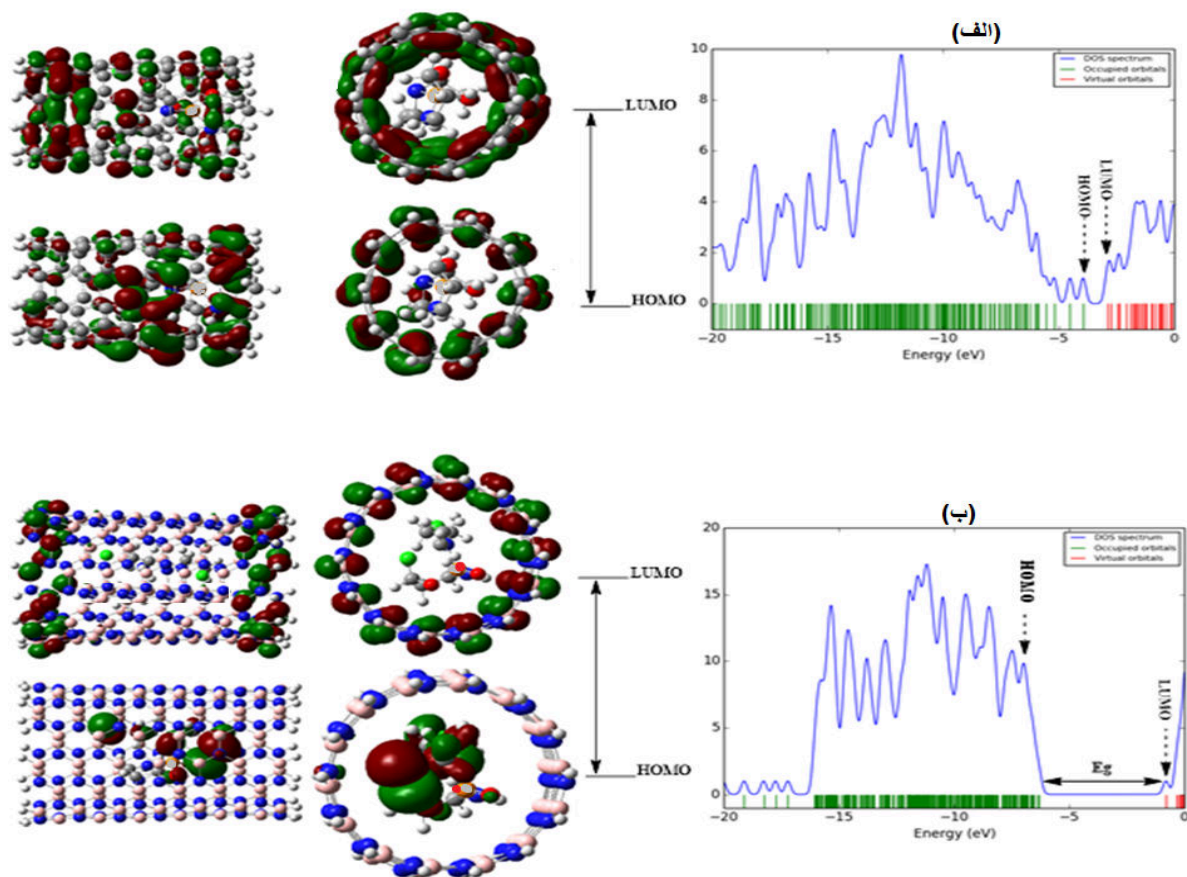
$$(\chi = I + A/2) \quad (۲)$$

$$(\mu = -(I + A)/2) \quad (۳)$$

$$(\omega = \mu^2/2\eta) \quad (۴)$$

$$(S = 1/2\eta) \quad (۵)$$

سختی جهانی ( $\eta$ ) مربوط به شکاف انرژی ( $E_{\text{gap}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ ) است و به عنوان مقاومت انتقال الکترون تعریف می‌شود. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، انرژی HOMO ترکیب Chlorambucil -BNNT



شکل ۴- اوربیتال‌های مولکولی مرزی محاسبه شده و نمودارهای DOS مربوط به Chlorambucil با SWCNT (الف) و BNNT (ب) ( $E_{\text{g}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ ) انرژی بین LUMO و HOMO

این مولکول سخت و کم واکنش با شکاف انرژی وسیعی است ( $0.11427 \text{ eV}$ ). به عنوان شکلی از انرژی پتانسیل، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی ( $\mu = -(I + A)/2$ ) می‌تواند در

مقادیر سختی شیمیایی ( $\eta$ ) برای ترکیبات Chlorambucil -BNNTs و SWCNTs به ترتیب  $0.057135 \text{ eV}$  و  $0.0201$  است. Chlorambucil -BNNT ها بالاترین سختی شیمیایی را دارند ( $0.057135 \text{ eV}$ ) بنابراین،

آزاد گیس Chlorambucil-SWCNTs و Chlorambucil به ترتیب  $1/503240$  و  $0/039614$  Hartree است. انرژی کل یک مولکول از انرژی‌های انتقالی، چرخشی، ارتعاشی و الکترونیکی تشکیل شده است. آنالیز پارامترهای ترمودینامیکی ترکیبات عنوان با قرار دادن مولکول در دمای اتاق ۲۵ درجه سانتی گراد و تحت فشار ۱ اتمسفر انجام می‌شود. پارامترهای ترمودینامیکی مانند انرژی حرارتی (E)، ظرفیت گرمایی (CV) و آنترپی (S) ترکیبات Chlorambucil محاسبه شده با استفاده از سطح LC-PBE/6-311+G\*\* در جدول ۱ آورده شده است.

انرژی کل یک مولکول از انرژی‌های انتقالی، چرخشی، ارتعاشی و الکترونیکی تشکیل شده است. تجزیه و تحلیل آماری ترمودینامیکی ترکیبات عنوان با قرار دادن مولکول در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتیگراد) و تحت فشار ۱ اتمسفر انجام می‌شود. پارامترهای ترمودینامیکی مانند انرژی ارتعاشی نقطه صفر، ثابت دورانی، ظرفیت حرارتی (C) و آنترپی (S) ترکیبات عنوان با استفاده از سطح تئوری LC-PBE/6-311+G\*\* محاسبه شد (جدول ۲). نتایج محاسبات مکانیک کوانتومی نشان می‌دهد که پایداری کمپلکس Chlorambucil-BNNT بیشتر است و BNNTها به عنوان جاذب بهتری عمل می‌کنند.

جدول ۲- حداقل دمای حاوی حداقل انرژی کل برای هر حلال و هر کمپلکس

Molecule name	Solvent	H <sub>2</sub> O	DMSO	Methanol	Ethanol	HCl	Gas
Chlorambucil-SWCNT	E <sub>tot</sub> (min)	2631.109	1811.086	1120.107	1697.016	923.6802	939.4453
	T (K)	310	308	316	308	312	304
Chlorambucil-BNNT	E <sub>tot</sub> (min)	1314.176	1773.508	1361.105	1611.413	936.7801	863.9131
	T (K)	310	308	316	308	312	304

۳۱۶-۲۹۸ کلین انجام شده است. هنگامی که محاسبات در میدان‌های مختلف نیرو انجام شد، واضح است که انرژی‌های بدست آمده از میدان‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است. بررسی نمودارهای انرژی جنبشی (E<sub>kin</sub>) Chlorambucil-BNNT و Chlorambucil-SWCNT نشان می‌دهد که افزایش دما باعث افزایش تدریجی انرژی جنبشی می‌شود (شکل ۵). تغییرات E<sub>kin</sub> بر حسب دما خطی با شیب رو به بالا است. در نتیجه حداکثر و حداقل E<sub>kin</sub> به

طی واکنش‌های شیمیایی جذب یا آزاد شود و ممکن است در طول انتقال فاز اصلاح شود.

پتانسیل شیمیایی الکترونیکی Chlorambucil-BNNT دارای بیشترین مقدار منفی است (eV  $226855/0-$ ). پارامتر الکتروفیلی ( $\omega$ ) بیانگر تثبیت انرژی برای سیستمی است که بار الکترونیکی اضافی را از محیط دریافت می‌کند. شاخص  $(\omega = \mu/2\eta)$  اطلاعات مربوط به انتقال الکترون (پتانسیل شیمیایی) و پایداری (سختی) را نشان می‌دهد.

مقدار بیشتر شاخص الکتروفیلی باعث افزایش ظرفیت مولکول برای پذیرش الکترون می‌شود. شاخص الکتروفیلیسیته برای Chlorambucil-SWCNTs و Chlorambucil-BNNTs به ترتیب  $1/619060$  و  $0/450365$  است. Chlorambucil-SWCNTها دارای بالاترین شاخص الکتروفیلی هستند. بنابراین ظرفیت آن برای پذیرش الکترون بسیار بالاست. گشتاور دوقطبی ( $\mu D$ ) معیار مناسبی برای ماهیت نامتقارن مولکول‌ها است.

تمام ترکیبات دارای مقدار نسبی گشتاور دوقطبی و یک گروه نقطه‌ای C1 هستند که نشان دهنده عدم تقارن در ساختارها است (جدول ۱). ممان دوقطبی Chlorambucil-SWCNT (Debye  $2/1592$ ) در مقایسه با Chlorambucil-BNNT (Debye  $3/7946$ ) کمتر است. بر اساس نتایج، مقادیر انرژی

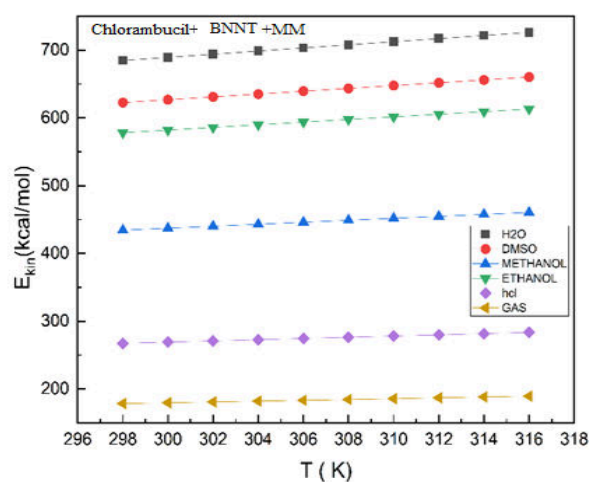
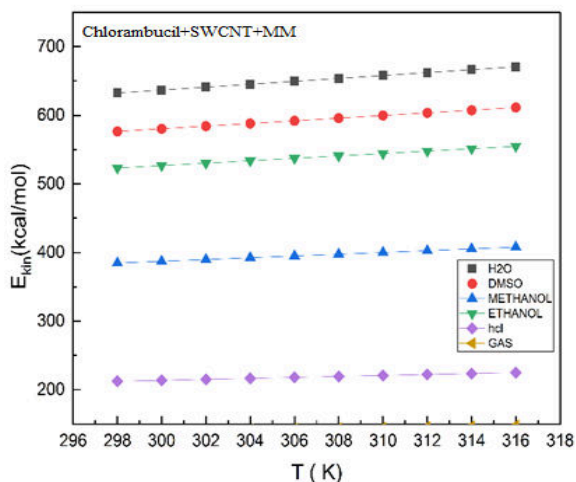
نتایج عددی شبیه‌سازی و محاسبات مکانیک مولکولی Chlorambucil در قالب فهرست انرژی جنبشی (E<sub>kin</sub>)، انرژی پتانسیل (E<sub>pot</sub>) و انرژی کل (E<sub>tot</sub>) برای نانولوله نیتريد بور (BNNT) و نانولوله کربنی تک دیواره ای (SWCNT) در جداول S1-S8 در فایل تکمیلی استخراج شده است. محاسبات در میدان‌های نیروی AMBER، CHARM، OPLS و MM+، همچنین در فاز گاز و حلال‌های آب، متانول، اتانول، DMSO و کلروفرم در دماهای محدوده



به عبارت دیگر، سطح انرژی پتانسیل با استفاده از افزایش دما در تمام میدان‌های نیرو، در تمام ترکیبات کاهش می‌یابد. جداول و نمودارها تغییرات انرژی کل ( $E_{tot}$ ) را بر حسب دما در حلال‌ها و میدان‌های نیرو مختلف نشان می‌دهند. انرژی کل از رابطه زیر (معادله ۶) به دست می‌آید:

$$E_{tot} = E_{kin} + E_{pot} \quad (6)$$

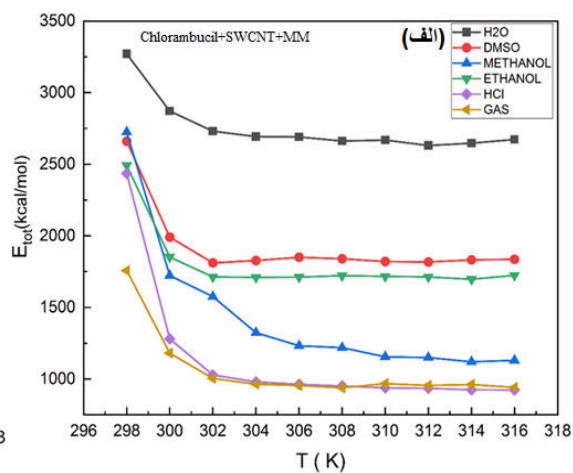
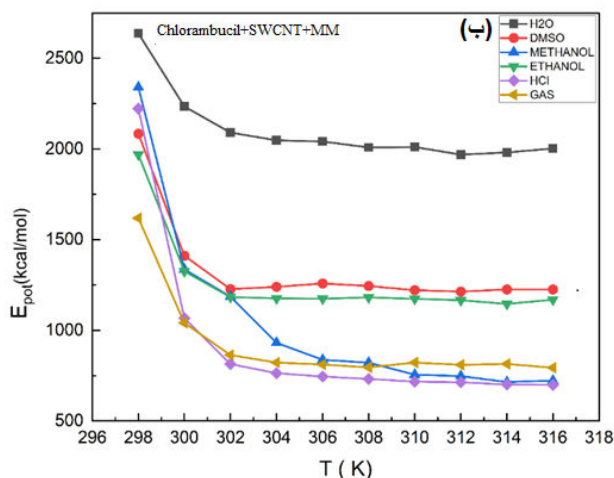
ترتیب با دمای ۳۱۶ و ۲۹۸ کلون مرتب است. مقدار  $E_{kin}$  در سایر میدان‌های نیرو (در دمای برابر) منظم است. مقدار  $E_{kin}$  در آب بیشتر از سایر حلال‌ها است. روند کلی تغییرات انرژی‌های پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و کل ( $E_{tot}$ ) در همه میدان‌های نیرو یکسان است. برای شروع، سطح انرژی پتانسیل بیش از حد است و سپس با شیب‌های متعدد بسته به نوع حلال کاهش می‌یابد.



شکل ۵- انرژی جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب دما مربوط به کمپلکس Chlorambucil-BNNT در ثابت‌های دی الکتریک مختلف به روش شبیه سازی مونت کارلو در میدان‌های نیروی MM+, CHARMM, OPLS, AMBER و MM+

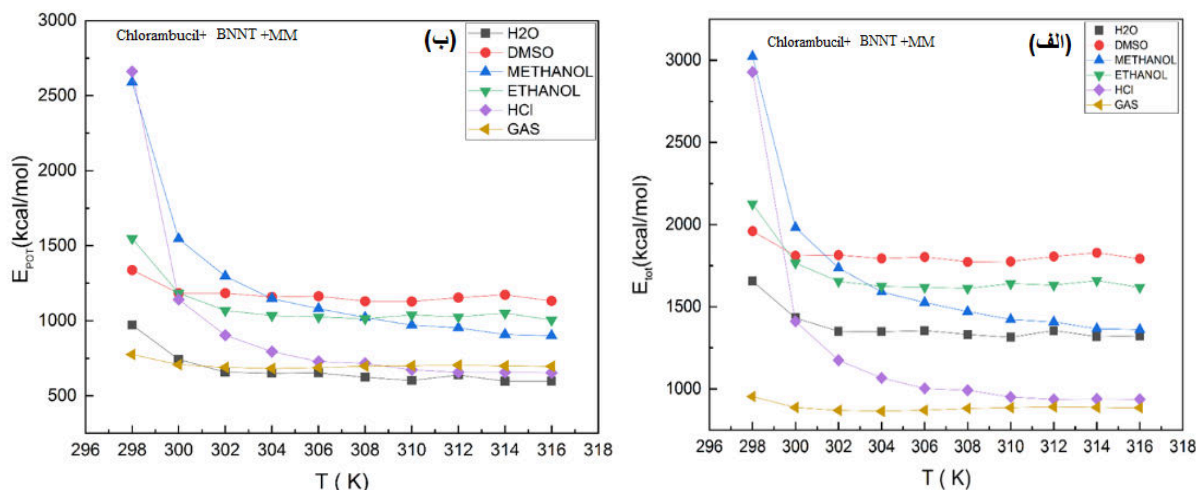
MM+ بیشتر از سایر میدان‌ها است. در نتیجه MM+ نیروی مناسب‌تری است زیرا واگرایی اثرات در سایر میدان‌ها مشهود است. پایداری ترمودینامیکی هر مولکول با سطح انرژی آن مرتبط است. انرژی کمتر نشان دهنده تعادل مولکولی بالاتر است.

به دلیل خطی بودن روند صعودی  $E_{kin}$ ، روند تغییرات  $E_{tot}$  وابسته به تغییرات  $E_{pot}$  است. تغییرات  $E_{pot}$  و  $E_{tot}$  بر حسب دما بصورت غیر خطی هستند (شکل ۶ و ۷). تداوم و همگرایی بالاتر میدان نیروی مناسب بیشتر و مدل شبیه‌سازی عملی فوق‌العاده را نشان می‌دهد. مقایسه نمودارهای انرژی کلی در حسب دما نشان می‌دهد که تداوم در میدان نیروی



شکل ۶- نمودارهای انرژی پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و انرژی کل ( $E_{tot}$ ) (الف) و کمپلکس Chlorambucil-CNT در حلال‌ها و دماهای مختلف و میدان نیروی MM+ (ب)





شکل ۷- نمودارهای انرژی پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و انرژی کل ( $E_{tot}$ ) کمپلکس Chlorambucil-BNNT در حلال‌ها و دماهای مختلف و میدان نیروی MM+.

BNNT در حلال آب به دلیل پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های آب و نیتروژن موجود در BNNT کمتر از Chlorambucil -CNT است. مانند Chlorambucil -CNT، حداقل سطح انرژی در دماهای مختلف مربوط به اسید هیدروکلریک و فاز گاز است. حلالهای متانول و اسید هیدروکلریک سریعتر تحت تأثیر دما قرار می‌گیرند (شکل ۷). ترتیب حلال‌ها از نظر حساسیت به افزایش دما و کاهش سطح انرژی کل ( $E_{tot}$ ) در جدول ۳ توضیح داده شده است. نمودار انرژی پتانسیل ( $E_{pot}$ ) برای این ترکیب در شکل ۷ نشان داده شده است (جدول ۳ و ۲). نتایج نشان می‌دهد که برهم کنش نانولوله کربنی و بور نیتریدی سبب تقویت گروه آلکیل داروی کلرامبوسیل برای پیوند هر چه بیشتر با DNA و همانند سازی آن می‌شوند و اثرات داروهای شیمی‌درمانی نئوپلاسمی را افزایش می‌دهند. عملکرد این عوامل وقتی در حضور آنزیم بازنویسی DNA هستند محدود می‌شود. الکترونگاتیوی بالای اتم‌های کلر و امکان پیوند هیدروژنی در گروه عاملی OH در برهمکنش با نانو حامل‌های کربنی و بور نیتریدی از جمله عوامل مهمی است که در تاثیرگذاری هر چه بیشتر عوامل آلکیله کننده موثر است.

#### ۴. نتیجه‌گیری

بررسی اثرات موقعیت‌های شیمیایی مختلف بر تعامل مولکول کلرامبوسیل با SWNTs و BNNTs از طریق روش DFT مورد ارزیابی قرار گرفت. اثرات دما بر پایداری

#### ۳. ۱. کلرامبوسیل نانولوله‌های کربنی تک جداره (SWCNTs)

به طور معمول، حداقل انرژی در دماهای مختلف مربوط به حلال اسید هیدروکلریک و فاز گاز است (شکل ۷). همانطور که قبلاً ذکر شد، سطح انرژی بالاتر آب نسبت به حلال‌های جایگزین نشان دهنده حلالیت کمتر CNT در آب است. یکی دیگر از نتایج بارز تحقیق در مورد نمودارهای انرژی، حساسیت دمای بالاتر متانول و HCl است. این بدان معناست که آنها حلال‌های بسیار دقیقی هستند و با یک گرمای لمسی، دامنه نمودارهای انرژی کل آنها کاهش می‌یابد. ترتیب حلال‌ها از نظر حساسیت به افزایش دما و کاهش سطح انرژی کل در جدول ۳ توضیح داده شده است. نمودار انرژی پتانسیل برای این ترکیب در شکل ۶ نشان داده شده است (جدول ۳ و ۲).

#### ۳. ۲. کلرامبوسیل نانولوله‌های نیترید بور (BNNTs)

تفاوت نسبی کمپلکس Chlorambucil -BNNT با کمپلکس Chlorambucil -CNT مربوط به حلال متانولی است که سطح پایین تری نسبت به Chlorambucil -CNT دارد و حلال بهتری برای این ترکیب محسوب می‌شود. ارزیابی بیشتر نمودار میدان نیروی MM+ تفاوت دیگری را بین Chlorambucil -BNNT و Chlorambucil -CNT در مورد سطح انرژی کل در حلال آب نشان می‌دهد. همانطور که در نمودارها مشاهده می‌شود، سطح انرژی - Chlorambucil

ترتیب در اسید هیدروکلریک، متانول و اتانول بیشترین حلالیت را دارد.

پس از بررسی نتایج اثر متقابل داروی کلرامبوسیل با هر دو نانولوله مشخص شد که BNNT حامل بهتری در رساندن این داروها به بافت هدف است.

علیرغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه درمان سرطان و تحویل هدفمند دارو، عوارض جانبی همچنان اثربخشی داروهای رایج شیمی درمانی را کاهش می‌دهد. استفاده از نانوحامل‌ها به ویژه نانوحامل‌های کربن و نیتريد بور روشی نوین در این زمینه است که به کاهش عوارض شیمی درمانی کمک شایانی می‌کند. نتایج این تحقیق نشان داد که سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر SWNTs و BNNTs ممکن است بسیار موثر و قادر به ارائه داده‌های علمی کافی برای حمایت بالینی باشند.

#### سیاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز و دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان برای حمایت نسبی از این پژوهش تشکر می‌کنند.

#### مرجع‌ها

- [1] R. Vardanyan, V. Hruby, Chapter 28 - Antineoplastic Agents, in *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Vardanyan, R. and Hruby, V., Editors., *Academic Press: Boston*, (2016) 495-547.
- [2] R. Vardanyan, V. Hruby, Chapter 34 - Antiviral Drugs, in *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Vardanyan, R. and Hruby, V., Editors., *Academic Press: Boston*, (2016) 687-736.
- [3] A. Emadi, R. J. Jones, R. A. Brodsky, Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary, *Nature reviews Clinical oncology*, **6** (2009) 638-647.
- [4] A. Paci, A. Rieutord, F. Brion, P. Prognon, Separation methods for alkylating antineoplastic compounds. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, **764** (2001) 255-287.
- [5] M. C. Janelsins, C. E. Heckler, B. D. Thompson, R. A. Gross, L. A. Opanashuk, D. A. Cory-Slechta, A clinically relevant dose of cyclophosphamide chemotherapy impairs memory performance on the delayed spatial alternation task that is sustained over time as mice age. *Neurotoxicology*, **56** (2016) 287-293.
- [6] F. R. Mauro, A. M. Carella, S. Molica, F. Paoloni, A. M. Liberati, F. Zaja, V. Belsito, A. Cortellezzi, R. Rizzi, P. Tosi, cyclophosphamide and lenalidomide in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. A multicenter phase I-II GIMEMA trial, *Leukemia & Lymphoma*, **58** (2017) 1640-1647.
- [7] R. Guo, Q. Liu, W. Wang, R. Tayebie, F. Mollania, Boron nitride nanostructures as effective adsorbents for melphalan anti-ovarian cancer drug. Preliminary MTT assay and in vitro cellular toxicity, *Journal of Molecular Liquids*, **325** (2021) 114798.

برهمکنش بین ترکیبات در حلال‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. همچنین برهمکنش کلرامبوسیل با نانولوله‌های کربنی تک جداره (SWCNTs) و نانولوله‌های نیتريد بور (BNNTs) در فاز گاز با استفاده از محاسبات DFT مورد ارزیابی قرار گرفت. محاسبات نظری برای بررسی چگالی کل (DOS)، اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMOs)، و پارامترهای ترمودینامیکی کلرامبوسیل با نانولوله‌های کربنی تک جداره (SWCNTs) و نانولوله‌های نیتريد بور (BNNTs) استفاده شد. خواص مولکولی ساختارها مانند پتانسیل یونیزاسیون (I)، الکترونخواهی (A)، سختی شیمیایی ( $\eta$ )، پتانسیل شیمیایی الکترونیکی ( $\mu$ ) و الکتروفیلی ( $\omega$ ) تجزیه و تحلیل شد و ویژگی‌های ترمودینامیکی ترکیبات محاسبه شد. داده‌ها نشان داد که BNNT و SWCNT می‌توانند به عنوان حامل دارو استفاده شوند. کمپلکس‌های Chlorambucil - BNNT پایداری بیشتری نسبت به کمپلکس‌های SWCNT دارند که این نتیجه با مقادیر انرژی‌های HOMO و LUMO و انرژی آزاد گیبس بیشتر تایید شد.

اثر حلال‌ها و دماهای مختلف بر روی Chlorambucil با SWNTs و BNNTs از طریق روش محاسبه مونت کارلو ارزیابی شد. مقایسه انرژی‌های محاسبه شده با استفاده از میدان‌های نیروی CHARMM (Bio+), OPLS, AMBER, و MM+ تفاوت‌های میدان‌های نیرو را نشان می‌دهد. نتایج محاسبات مکانیک کوانتومی در میدان نیروی MM+ همگرا تر بوده و توانسته ترکیب نانولوله‌ها با کلرامبوسیل را به بهینه‌ترین شکل شبیه‌سازی کند. بنابراین میدان نیروی MM+ به عنوان کارآمدترین میدان انتخاب شد و محاسبات مونت کارلو نشان می‌دهد که میدان نیروی MM+ نتایج دقیق‌تری تولید می‌کند. بررسی ترکیب Chlorambucil - BNNTs در میدان نیروی MM+ و در حلال‌های آب، DMSO، متانول، اتانول، هیدروکلراید نشان می‌دهد که HCl کمترین مقدار انرژی را دارد و ثابت شده است که پایدارترین حلال برای شبیه‌سازی است. بعد از اسید کلریدریک، آب بیشترین حساسیت را نسبت به تغییرات دما دارد و به دنبال آن اتانول قرار دارد. کمپلکس کلرامبوسیل - SWCNT به

- synthesis, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, excited state, polarization) and anisotropy (thermal conductivity and electrical) properties of new synthesized derivatives of (E, E)-azomethines in colored stretched poly (vinyl alcohol) matrix, *Journal of Molecular Structure*, **1157** (2018) 536-550.
- [26] H. Yahyaei, S. Sharifi, S. Shahab, M. Sheikhi, M. Ahmadianarog, Theoretical study of adsorption of solriamfetol drug on surface of the B12N12 fullerene: a DFT/TD-DFT approach. *Letters in Organic Chemistry*, **18** (2021) 115-127.
- [27] S. Shahab, M. Sheikhi, L. Filippovich, R. Kumar, E. Dikumar, H. Yahyaei, M. Khaleghian, Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes, *Journal of Molecular Structure*, **1148** (2017) 134-149.
- [28] W. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, **117** (1995) 5179-5197.
- [29] W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, "The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, **110** (1988) 1657-1666.
- [30] A. D. MacKerell Jr, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack Jr, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins, *Journal of physical chemistry B*, **102** (1998) 3586-3616.
- [31] E. Neria, S. Fischer, M. Karplus, Simulation of activation free energies in molecular systems, *The Journal of chemical physics*, **105** (1996) 1902-1921.
- [32] R. HyperChem, 7.0 for windows, Hypercube. 2002, Inc.
- [33] M. Kastner, Monte Carlo methods in statistical physics: Mathematical foundations and strategies. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **15** (2010) 1589-1620.
- [34] I. Collins, P. Workman, New approaches to molecular cancer therapeutics, *Nature chemical biology*, **2** (2006) 689-700.
- [35] N. Scheinfeld, Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis, *Dermatology online journal*, **12** (2006).
- [36] M. R. Sawaya, J. Kraut, Loop and subdomain movements in the mechanism of Escherichia coli dihydrofolate reductase: crystallographic evidence, *Biochemistry*, **36** (1997) 586-603.
- [37] B. N. Cronstein, Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis, *Pharmacological reviews*, **57** (2005) 163-172.
- [38] L. M. Meyer, F. R. Miller, M. J. Rowen, G. Bock, J. Rutzky, "Treatment of acute leukemia with amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl, *Acta haematologica*, **3** (1950) 157-167.
- [39] N. M. O'boyle, A. L. Tenderholt, K. M. Langner, Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *Journal of computational chemistry*, **29** (2008) 839-845.
- [40] N. O'Boyle, *GaussSum, Version 2.0. 5*, . 2007.
- [41] D. Anderson, D. B. McGregor, I. F. H. Purchase, M. C. E. Hodge, J. A. Cuthbert, Dominant-lethal test results with known mutagens in two laboratories, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **43** (1977) 231-246.
- [42] J. C. Reepmeyer, Analysis of the nitrogen mustard mechlorethamine in topical pharmaceutical preparations by high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, **1085** (2005) 262-269.
- [8] Z. Liu, A. C. Fan, K. Rakhra, S. Sherlock, A. Goodwin, X. Chen, Q. Yang, D. W. Felsher, H. Dai, Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for in vivo cancer therapy, *Angewandte Chemie International Edition*, **48** (2009) 7668-7672.
- [9] M. Chegeni, Z. S. Rozbahani, M. Ghasemian, M. Mehri, Synthesis and application of the calcium alginate/SWCNT-GI as a bio-nanocomposite for the curcumin delivery, *International journal of biological macromolecules*, **156** (2020) 504-513.
- [10] A. Sabahi, R. Salahandish, A. Ghaffarinejad, E. Omidinia, Electrochemical nano-genosensor for highly sensitive detection of miR-21 biomarker based on SWCNT-grafted dendritic Au nanostructure for early detection of prostate cancer, *Talanta*, **209** (2020) 120595.
- [11] N. G. Chopra, L. X. Benedict, V. H. Crespi, M. L. Cohen, S. G. Louie, A. Zettl, Fully collapsed carbon nanotubes, *Nature*, **377** (1995) 135-138.
- [12] A. Zinlynezhad, D. Nori-Shargh, N. Najma, H. Yahyaei, Configurational Properties of N, N'-Dimethyl-1, 3-Diazacyclohexane and Its Analogues Containing P and As Atoms: A Hybrid-DFT Study and NBO Interpretation, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **186** (2010) 44-57.
- [13] H. Xu, Q. Wang, G. Fan, X. Chu, Theoretical study of boron nitride nanotubes as drug delivery vehicles of some anticancer drugs, *Theoretical Chemistry Accounts*, **137** (2018) 1-15.
- [14] A. Merlo, V. Mokkaapati, S. Pandit, I. Mijakovic, Boron nitride nanomaterials: biocompatibility and bio-applications, *Biomaterials science*, **6** (2018) 2298-2311.
- [15] Z. Gao, C. Zhi, Y. Bando, D. Golberg, T. Serizawa, Noncovalent functionalization of boron nitride nanotubes in aqueous media opens application roads in nanobiomedicine. *Nanobiomedicine*, **1** (2014) 7 .
- [16] A. R. Juárez, E. C. Anota, H. H. Cocolletzi, J. S. Ramírez, M. Castro, Fullerenes, Stability and electronic properties of armchair boron nitride/carbon nanotubes, *Nanotubes and Carbon Nanostructures*, **25** (2017) 716-725.
- [17] E. Duverger, J. Bentin, E. Delabrousse, T. Gharbi, F. Picaud, Ab initio study of azomethine derivative cancer drug on boron nitride and graphene nanoflakes, *J Nanotechnol Nanomed Nanobiotechnol*, **4** (2017) 1-6.
- [18] K. Shayan, A. Nowroozi, Boron nitride nanotubes for delivery of 5-fluorouracil as anticancer drug: a theoretical study. *Applied Surface Science*, **428** (2018) 500-513.
- [19] M. Yoosefian, S. Sabaei, N. Etminan, Encapsulation efficiency of single-walled carbon nanotube for Ifosfamide anti-cancer drug. *Computers in Biology and Medicine*, **114** (2019) 103433.
- [20] F. Azarakhshi, M. Sheikhi, S. Shahab, M. Khaleghian, K. Sirotsina, H. Yurlevich, D. Novik, Investigation of encapsulation of Talzenna drug into carbon and boron-nitride nanotubes [CNT (8, 8-7) and BNNT (8, 8-7)]: a DFT study. *Chemical Papers*, **75** (2021) 1521-1533.
- [21] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. Petersson, See also, (2009).
- [22] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical Review B: Condensed Matter*, **37** (1988) 785.
- [23] B. Johnson, J. Seminario, P. Politzer, Modern Density Function Theory: *A Tool for Chemistry*. 1995, Elsevier, Amsterdam.
- [24] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chemical reviews*, **105** (2005) 2999-3094.
- [25] S. Shahab, M. Sheikhi, L. Filippovich, E. Dikumar, H. Yahyaei, R. Kumar, M. Khaleghian, Design of geometry,

جدول S1. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil-BNNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی AMBER.

Chlorambucil -BNNT-AMBER											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	178.5432	179.7415	180.9398	182.138	183.3363	184.5346	185.7329	186.9311	188.1294	189.3277
	$E_{pot}$	654.2214	593.2784	574.7914	598.2936	598.8568	582.1776	568.4331	606.2446	590.7676	597.4033
	$E_{tot}$	832.7646	773.0199	755.7312	780.4316	782.1931	766.7122	754.166	793.1757	778.897	786.731
Water	$E_{kin}$	684.8598	689.4562	694.0525	698.6489	703.2453	707.8417	712.438	717.0344	721.6308	726.2271
	$E_{pot}$	1087.496	439.902	204.1264	97.22264	3.593045	-12.29939	-68.50192	-72.60696	-90.69741	-106.6045
	$E_{tot}$	1772.356	1129.358	898.179	795.8715	706.8383	695.5423	643.9361	644.4274	630.9334	619.6226
Methanol	$E_{kin}$	434.3663	437.2815	440.1967	443.112	446.0272	448.9424	451.8576	454.7728	457.688	460.6032
	$E_{pot}$	2974.29	1272.177	1028.908	900.3293	817.3776	809.8813	785.3043	744.9401	723.2129	744.4076
	$E_{tot}$	3408.656	1709.458	1469.105	1343.441	1263.405	1258.824	1237.162	1199.713	1180.901	1205.011
Ethanol	$E_{kin}$	578.2668	582.1478	586.0288	589.9098	593.7908	597.6717	601.5527	605.4337	609.3147	613.1957
	$E_{pot}$	1054.451	967.4005	924.2122	913.0357	958.6172	908.9426	927.8868	923.181	922.9571	911.4692
	$E_{tot}$	1632.718	1549.548	1510.241	1502.946	1552.408	1506.614	1529.44	1528.615	1532.272	1524.665
DMSO	$E_{kin}$	622.6806	626.8596	631.0387	635.2177	639.3968	643.5759	647.7549	651.934	656.1131	660.2921
	$E_{pot}$	1164.889	1027.706	983.4441	963.7737	951.5283	941.8142	989.4799	954.5219	950.2976	973.8453
	$E_{tot}$	1787.569	1654.566	1614.483	1598.991	1590.925	1585.39	1637.235	1606.456	1606.411	1634.137
HCl	$E_{kin}$	267.3707	269.1651	270.9595	272.754	274.5484	276.3428	278.1373	279.9317	281.7262	283.5206
	$E_{pot}$	3779.562	1043.735	768.8716	684.3594	624.6298	591.3092	568.6065	559.4945	559.2642	540.5906
	$E_{tot}$	4046.932	1312.9	1039.831	957.1134	899.1782	867.6521	846.7438	839.4262	840.9903	824.1112

جدول S2. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil -BNNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی OPLS.

Chlorambucil -BNNT-OPLS											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	178.5432	179.7415	180.9398	182.138	183.3363	184.5346	185.7329	186.9311	188.1294	189.3277
	$E_{pot}$	586.6487	545.6719	537.0861	536.6028	541.5897	549.6721	544.253	517.8317	548.9966	553.6388
	$E_{tot}$	765.1919	725.4133	718.0259	718.7408	724.9261	734.2067	729.9858	704.7628	737.126	742.9665
Water	$E_{kin}$	684.8598	689.4562	694.0525	698.6489	703.2453	707.8417	712.438	717.0344	721.6308	726.2271
	$E_{pot}$	2819.786	1600.145	1297.703	1195.925	1063.267	1021.365	980.6267	942.9524	902.8315	900.648
	$E_{tot}$	3504.646	2289.601	1991.755	1894.573	1766.512	1729.206	1693.065	1659.987	1624.462	1626.875
Methanol	$E_{kin}$	434.3663	437.2815	440.1967	443.112	446.0272	448.9424	451.8576	454.7728	457.688	460.6032
	$E_{pot}$	3314.963	1258.476	992.1078	907.9936	804.3764	744.4693	743.3804	679.997	721.4577	681.2134
	$E_{tot}$	3749.33	1695.758	1432.305	1351.106	1250.404	1193.412	1195.238	1134.77	1179.146	1141.817
Ethanol	$E_{kin}$	578.2668	582.1478	586.0288	589.9098	593.7908	597.6717	601.5527	605.4337	609.3147	613.1957
	$E_{pot}$	940.4563	835.1927	817.6052	831.4438	824.9326	806.7386	803.6809	820.531	822.6896	830.2456
	$E_{tot}$	1518.723	1417.34	1403.634	1421.354	1418.723	1404.41	1405.234	1425.965	1432.004	1443.441
DMSO	$E_{kin}$	622.6806	626.8596	631.0387	635.2177	639.3968	643.5759	647.7549	651.934	656.1131	660.2921
	$E_{pot}$	1031.04	933.3824	901.4099	894.069	934.0809	876.413	897.7652	875.7988	902.4773	897.1442
	$E_{tot}$	1653.721	1560.242	1532.449	1529.287	1573.478	1519.989	1545.52	1527.733	1558.59	1557.436
HCl	$E_{kin}$	267.3707	269.1651	270.9595	272.754	274.5484	276.3428	278.1373	279.9317	281.7262	283.5206
	$E_{pot}$	4869.148	1052.73	727.6741	632.7607	562.3539	507.7928	512.8918	510.3799	484.1537	498.3766
	$E_{tot}$	5136.518	1321.895	998.6336	905.5147	836.9023	784.1357	791.0291	790.3116	765.8799	781.8971

جدول S3. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil -BNNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی CHARMM.

Chlorambucil -BNNT-CHARM											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	178.5432	179.7415	180.9398	182.138	183.3363	184.5346	185.7329	186.9311	188.1294	189.3277
	$E_{pot}$	704.1908	657.3785	666.112	643.0456	661.3514	641.9994	647.4434	653.2139	642.3352	664.2284
	$E_{tot}$	882.734	837.12	847.0518	825.1836	844.6878	826.534	833.1763	840.145	830.4647	853.5561
Water	$E_{kin}$	684.8598	689.4562	694.0525	698.6489	703.2453	707.8417	712.438	717.0344	721.6308	726.2271
	$E_{pot}$	-591.0617	-963.9285	-1155.682	-1273.251	-1242.165	-1277.779	-1333.963	-1355.686	-1335.726	-1335.743
	$E_{tot}$	93.79812	-274.4724	-461.6298	-574.602	-538.9193	-569.9372	-621.5253	-638.6514	-614.095	-609.5154
Methanol	$E_{kin}$	434.3663	437.2815	440.1967	443.112	446.0272	448.9424	451.8576	454.7728	457.688	460.6032
	$E_{pot}$	3256.218	1367.498	1092.463	994.1853	905.1007	881.7594	852.9269	836.3844	790.9161	787.9186
	$E_{tot}$	3690.585	1804.779	1532.66	1437.297	1351.128	1330.702	1304.784	1291.157	1248.604	1248.522
Ethanol	$E_{kin}$	578.2668	582.1478	586.0288	589.9098	593.7908	597.6717	601.5527	605.4337	609.3147	613.1957
	$E_{pot}$	1077.05	987.6474	973.7564	959.1466	932.7537	920.7095	984.2506	963.7359	967.6495	959.6878
	$E_{tot}$	1655.317	1569.795	1559.785	1549.056	1526.544	1518.381	1585.803	1569.17	1576.964	1572.883
DMSO	$E_{kin}$	622.6806	626.8596	631.0387	635.2177	639.3968	643.5759	647.7549	651.934	656.1131	660.2921
	$E_{pot}$	1220.863	1114.291	1093.421	1100.45	1064.856	1094.451	1081.418	1093.716	1102.407	1100.148
	$E_{tot}$	1843.543	1741.151	1724.46	1735.667	1704.253	1738.027	1729.173	1745.65	1758.52	1760.44
HCl	$E_{kin}$	267.3707	269.1651	270.9595	272.754	274.5484	276.3428	278.1373	279.9317	281.7262	283.5206
	$E_{pot}$	4212.356	1110.364	829.9585	753.756	709.0031	654.5487	637.4265	596.7051	609.5114	585.4241
	$E_{tot}$	4479.727	1379.529	1100.918	1026.51	983.5515	930.8916	915.5638	876.6368	891.2375	868.9447

جدول S4. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil-BNNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی MM+.

Chlorambucil -BNNT-MM+											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	178.5432	179.7415	180.9398	182.138	183.3363	184.5346	185.7329	186.9311	188.1294	189.3277
	$E_{pot}$	775.332	707.8235	688.7202	681.775	687.1375	697.1654	699.941	704.1298	699.1039	696.0223
	$E_{tot}$	953.8753	887.565	869.66	863.9131	870.4738	881.7000	885.6738	891.0609	887.2334	885.35
Water	$E_{kin}$	684.8598	689.4562	694.0525	698.6489	703.2453	707.8417	712.438	717.0344	721.6308	726.2271
	$E_{pot}$	971.0051	742.3318	656.7501	649.4886	652.5814	623.6415	601.7377	638.5366	597.2741	597.8341
	$E_{tot}$	1655.865	1431.788	1350.803	1348.137	1355.827	1331.483	1314.176	1355.571	1318.905	1324.061
Methanol	$E_{kin}$	434.3663	437.2815	440.1967	443.112	446.0272	448.9424	451.8576	454.7728	457.688	460.6032
	$E_{pot}$	2589.135	1545.253	1296.679	1147.486	1079.968	1022.172	970.8573	952.7848	908.3129	900.5017
	$E_{tot}$	3023.502	1982.535	1736.876	1590.598	1525.995	1471.114	1422.715	1407.558	1366.001	1361.105
Ethanol	$E_{kin}$	578.2668	582.1478	586.0288	589.9098	593.7908	597.6717	601.5527	605.4337	609.3147	613.1957
	$E_{pot}$	1547.818	1183.515	1068.423	1034.369	1025.189	1013.741	1039.327	1025.921	1050.405	1005.006
	$E_{tot}$	2126.085	1765.663	1654.452	1624.279	1618.979	1611.413	1640.88	1631.355	1659.719	1618.201
DMSO	$E_{kin}$	622.6806	626.8596	631.0387	635.2177	639.3968	643.5759	647.7549	651.934	656.1131	660.2921
	$E_{pot}$	1338.022	1183.763	1183.844	1158.689	1163.84	1129.932	1128.21	1153.901	1172.68	1132.397
	$E_{tot}$	1960.703	1810.623	1814.883	1793.906	1803.237	1773.508	1775.965	1805.835	1828.793	1792.689
HCl	$E_{kin}$	267.3707	269.1651	270.9595	272.754	274.5484	276.3428	278.1373	279.9317	281.7262	283.5206
	$E_{pot}$	2661.194	1141.954	903.6956	794.1802	728.7463	715.8073	672.6553	656.8484	657.2687	653.3728
	$E_{tot}$	2928.565	1411.119	1174.655	1066.934	1003.295	992.1501	950.7925	936.7801	938.9949	936.8934



جدول S5. انرژی‌های کل (E<sub>tot</sub>)، پتانسیل (E<sub>pot</sub>) و جنبشی (E<sub>kin</sub>) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil-SWCNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی AMBER.

Chlorambucil -SWCNT-AMBER											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	E <sub>kin</sub>	139.4591	140.3951	141.3311	142.267	143.203	144.139	145.0749	146.0109	146.9469	147.8828
	E <sub>pot</sub>	1916.472	781.867	584.9922	552.8502	530.7584	518.3698	513.6712	512.4897	531.4938	497.2288
	E <sub>tot</sub>	2055.931	922.2621	726.3232	695.1172	673.9614	662.5088	658.7462	658.5006	678.4407	645.1117
Water	E <sub>kin</sub>	635.1164	639.3789	643.6415	647.904	652.1665	656.429	660.6916	664.9541	669.2166	673.4791
	E <sub>pot</sub>	2828.614	577.0208	199.6531	16.15642	-64.44012	-147.8853	-184.7162	-198.3841	-233.0684	-260.418
	E <sub>tot</sub>	3463.73	1216.4	843.2946	664.0604	587.7264	508.5438	475.9753	466.57	436.1482	413.0612
Methanol	E <sub>kin</sub>	384.6229	387.2043	389.7857	392.367	394.9484	397.5297	400.1111	402.6925	405.2738	407.8552
	E <sub>pot</sub>	3269.733	1168.336	800.5449	724.0565	719.7787	672.072	667.7457	645.819	656.159	664.3701
	E <sub>tot</sub>	3654.356	1555.54	1190.331	1116.424	1114.727	1069.602	1067.857	1048.511	1061.433	1072.225
Ethanol	E <sub>kin</sub>	523.1938	526.7052	530.2165	533.7279	537.2393	540.7506	544.262	547.7734	551.2847	554.7961
	E <sub>pot</sub>	2476.909	1115.361	934.2994	877.8309	877.8367	896.0849	854.8249	851.0565	863.449	872.008
	E <sub>tot</sub>	3000.103	1642.066	1464.516	1411.559	1415.076	1436.836	1399.087	1398.83	1414.734	1426.804
DMSO	E <sub>kin</sub>	576.4903	580.3593	584.2284	588.0975	591.9665	595.8356	599.7046	603.5737	607.4428	611.3118
	E <sub>pot</sub>	2464.079	1162.279	961.7382	938.7226	895.3551	907.3564	881.8039	893.9286	898.6339	889.6594
	E <sub>tot</sub>	3040.569	1742.639	1545.967	1526.82	1487.322	1503.192	1481.509	1497.502	1506.077	1500.971
HCl	E <sub>kin</sub>	212.2976	213.7225	215.1473	216.5721	217.9969	219.4217	220.8465	222.2714	223.6962	225.121
	E <sub>pot</sub>	3011.398	881.3101	553.4668	469.4365	467.8343	460.2125	477.9518	451.6793	452.9573	450.0936
	E <sub>tot</sub>	3223.696	1095.033	768.6141	686.0086	685.8313	679.6342	698.7984	673.9507	676.6534	675.2146

جدول S6. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil-SWCNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی CHARMM.

Chlorambucil-SWCNT-CHARM											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	123.4702	124.2988	125.1275	125.9562	126.7848	127.6135	128.4421	129.2708	130.0995	130.9281
	$E_{pot}$	3513.341	1870.013	1733.797	1727.293	1706.569	1713.595	1723.968	1713.741	1704.255	1712.636
	$E_{tot}$	3636.811	1994.312	1858.924	1853.249	1833.354	1841.208	1852.41	1843.012	1834.355	1843.564
Water	$E_{kin}$	635.1164	639.3789	643.6415	647.904	652.1665	656.429	660.6916	664.9541	669.2166	673.4791
	$E_{pot}$	3726.205	447.9356	-10.53737	-196.2329	-224.5717	-258.4242	-270.7616	-296.3546	-308.7784	-344.6153
	$E_{tot}$	4361.321	1087.315	633.1041	451.6711	427.5948	398.0048	389.9299	368.5995	360.4382	328.8639
Methanol	$E_{kin}$	384.6229	387.2043	389.7857	392.367	394.9484	397.5297	400.1111	402.6925	405.2738	407.8552
	$E_{pot}$	4921.296	2327.198	1934.445	1871.058	1839.024	1838.752	1809.637	1818.856	1827.12	1817.281
	$E_{tot}$	5305.919	2714.402	2324.231	2263.425	2233.972	2236.281	2209.748	2221.548	2232.394	2225.137
Ethanol	$E_{kin}$	523.1938	526.7052	530.2165	533.7279	537.2393	540.7506	544.262	547.7734	551.2847	554.7961
	$E_{pot}$	3809.026	2146.716	2005.458	2022.558	1997.721	2012.967	2005.289	2016.351	2001.207	2041.08
	$E_{tot}$	4332.22	2673.421	2535.675	2556.286	2534.961	2553.717	2549.551	2564.124	2552.492	2595.876
DMSO	$E_{kin}$	576.4903	580.3593	584.2284	588.0975	591.9665	595.8356	599.7046	603.5737	607.4428	611.3118
	$E_{pot}$	4324.076	2346.547	2156.572	2084.145	2095.078	2129.791	2150.397	2117.571	2100.276	2111.711
	$E_{tot}$	4900.567	2926.906	2740.8	2672.242	2687.044	2725.627	2750.102	2721.145	2707.719	2723.023
HCl	$E_{kin}$	212.2976	213.7225	215.1473	216.5721	217.9969	219.4217	220.8465	222.2714	223.6962	225.121
	$E_{pot}$	4746.544	1921.642	1658.233	1651.156	1646.153	1639.358	1623.639	1642.919	1634.071	1617.215
	$E_{tot}$	4958.842	2135.364	1873.38	1867.728	1864.15	1858.78	1844.485	1865.19	1857.767	1842.336

جدول S7. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil-SWCNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی MM+.

Chlorambucil -SWCNT-MM+											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	139.4591	140.3951	141.3311	142.267	143.203	144.139	145.0749	146.0109	146.9469	147.8828
	$E_{pot}$	1618.395	1040.469	863.386	822.0264	811.4689	795.3063	822.4226	809.4621	814.346	793.2241
	$E_{tot}$	1757.854	1180.864	1004.717	964.2934	954.6719	939.4453	967.4975	955.473	961.2928	941.107
Water	$E_{kin}$	632.4516	636.6962	640.9409	645.1855	649.4301	653.6748	657.9194	662.1641	666.4087	670.6533
	$E_{pot}$	2637.605	2234.607	2090.567	2047.832	2041.676	2008.537	2010.638	1968.945	1981.115	2002.411
	$E_{tot}$	3270.056	2871.303	2731.507	2693.018	2691.106	2662.212	2668.557	2631.109	2647.523	2673.065
Methanol	$E_{kin}$	384.6229	387.2043	389.7857	392.367	394.9484	397.5297	400.1111	402.6925	405.2738	407.8552
	$E_{pot}$	2339.813	1335.706	1186.004	930.8162	837.3327	821.6292	755.1666	747.3729	714.8332	722.7037
	$E_{tot}$	2724.435	1722.911	1575.79	1323.183	1232.281	1219.159	1155.278	1150.065	1120.107	1130.559
Ethanol	$E_{kin}$	523.1938	526.7052	530.2165	533.7279	537.2393	540.7506	544.262	547.7734	551.2847	554.7961
	$E_{pot}$	1969.208	1325.219	1183.221	1176.412	1174.449	1181.249	1173.346	1165.725	1145.731	1169.397
	$E_{tot}$	2492.402	1851.924	1713.438	1710.14	1711.688	1722	1717.608	1713.498	1697.016	1724.193
DMSO	$E_{kin}$	576.4903	580.3593	584.2284	588.0975	591.9665	595.8356	599.7046	603.5737	607.4428	611.3118
	$E_{pot}$	2084.069	1410.941	1226.858	1239.812	1258.185	1244.004	1221.36	1213.977	1225.124	1225.223
	$E_{tot}$	2660.559	1991.3	1811.086	1827.909	1850.152	1839.84	1821.064	1817.55	1832.567	1836.535
HCl	$E_{kin}$	212.2976	213.7225	215.1473	216.5721	217.9969	219.4217	220.8465	222.2714	223.6962	225.121
	$E_{pot}$	2223.073	1066.933	813.5826	763.5455	745.2718	731.9496	717.1742	713.2387	701.4652	698.5592
	$E_{tot}$	2435.371	1280.656	1028.73	980.1176	963.2687	951.3714	938.0207	935.51	925.1614	923.6802

جدول S8. انرژی‌های کل ( $E_{tot}$ )، پتانسیل ( $E_{pot}$ ) و جنبشی ( $E_{kin}$ ) بر حسب (kcal/mol) برای Chlorambucil-SWCNT از طریق شبیه‌سازی مونت کارلو در حلال‌های مختلف در میدان نیروی OPLS.

Chlorambucil-SWCNT-OPLS											
Temperature		298	300	302	304	306	308	310	312	314	316
Gas	$E_{kin}$	139.4591	140.3951	141.3311	142.267	143.203	144.139	145.0749	146.0109	146.9469	147.8828
	$E_{pot}$	2747.199	972.2169	748.6149	686.3362	667.2529	663.4384	683.3582	672.1226	643.5039	664.0379
	$E_{tot}$	2886.658	1112.612	889.946	828.6032	810.4559	807.5774	828.4332	818.1335	790.4508	811.9207
Water	$E_{kin}$	635.1164	639.3789	643.6415	647.904	652.1665	656.429	660.6916	664.9541	669.2166	673.4791
	$E_{pot}$	4507.918	1813.985	1093.958	813.0714	555.2314	464.9553	347.8833	242.3731	164.7241	55.09719
	$E_{tot}$	5143.034	2453.364	1737.6	1460.975	1207.398	1121.384	1008.575	907.3272	833.9407	728.5763
Methanol	$E_{kin}$	384.6229	387.2043	389.7857	392.367	394.9484	397.5297	400.1111	402.6925	405.2738	407.8552
	$E_{pot}$	3292.809	1235.658	913.4895	843.2758	817.657	789.3914	777.5173	750.967	777.4578	739.7312
	$E_{tot}$	3677.432	1622.862	1303.275	1235.643	1212.605	1186.921	1177.628	1153.659	1182.732	1147.586
Ethanol	$E_{kin}$	523.1938	526.7052	530.2165	533.7279	537.2393	540.7506	544.262	547.7734	551.2847	554.7961
	$E_{pot}$	2353.986	1186.998	975.9008	959.7575	939.1356	975.2918	954.5486	936.6571	930.7855	946.373
	$E_{tot}$	2877.18	1713.703	1506.117	1493.485	1476.375	1516.042	1498.811	1484.43	1482.07	1501.169
DMSO	$E_{kin}$	576.4903	580.3593	584.2284	588.0975	591.9665	595.8356	599.7046	603.5737	607.4428	611.3118
	$E_{pot}$	2861.29	1306.188	1058.258	1017.591	1007.63	994.3881	1006.675	1024.402	999.6308	1028.425
	$E_{tot}$	3437.78	1886.547	1642.486	1605.688	1599.597	1590.224	1606.379	1627.976	1607.074	1639.737
HCl	$E_{kin}$	212.2976	213.7225	215.1473	216.5721	217.9969	219.4217	220.8465	222.2714	223.6962	225.121
	$E_{pot}$	3322.642	1049.453	698.896	638.8822	608.2574	620.8275	599.9583	606.6838	590.306	601.1439
	$E_{tot}$	3534.94	1263.175	914.0433	855.4543	826.2543	840.2493	820.8049	828.9552	814.0022	826.2649