



## بررسی جذب مشتقات فاویپیراویر روی نانوقفسه $B_{12}N_{12}$ با هدف درمان COVID-19 استفاده از روش DFT، QTAIM، و مطالعات داکینگ

محمد تقی بایی\*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آزادشهر، آزادشهر، گلستان، ایران

### چکیده

در این مطالعه، برهمکنش مشتقات فاویپیراویر شامل ۶-کلرو-۳-هیدروکسی-پیرازین-۲-کربوکسامید و ۶-برومو-۳-هیدروکسی-پیرازین-۲-کربوکسامید با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  به عنوان گزینه‌ای بالقوه برای درمان بیماری COVID-19 با روش محاسباتی  $PBE0-D3/6-31+G^{**}$  در دو فاز گازی و آبی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که برهمکنش آن مشتقات روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  قابل توجه و منجر به تشکیل پیوند کووالانسی نسبتاً قوی بین اتم بور نانوقفسه و اتم نیتروژن آن مشتقات شده است. مقادیر انرژی جذب برای کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  برابر با  $-21.419$  و  $-24.524$  کیلوکالری بر مول و برای کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  برابر با  $-23.552$  و  $-26.753$  کیلوکالری بر مول به ترتیب در فاز گازی و آبی محاسبه شده است. تحلیل‌های فرکانس ارتعاشی نشان دادند که کمپلکس‌های تشکیل شده از نظر ساختاری پایدارند و واکنش‌ها با مقادیر منفی آنتالپی و انرژی آزاد همراه است. مقادیر انرژی جذب، تغییر در قطبیت، و انرژی حلال پوشی (Esol) در این کمپلکس‌های نمایانگر آن است که نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  می‌تواند به عنوان یک نانوحامل مناسب برای این مولکولها عمل نماید. سایت‌های فعال آن ترکیبات از طریق آنالیز پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی (MEP) بررسی شدند. کاهش معنادار شکاف انرژی آن کمپلکس‌ها پس از برهمکنش، حساسیت بالای نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  را در شناسایی آن مشتقات نشان داد. در ارزیابی آن کمپلکس‌ها، افزایش نرمی و پتانسیل شیمیایی و کاهش سختی شیمیایی مشاهده شد که بیانگر واکنش‌پذیری بالا و پایداری کم کمپلکسها بود. طیف UV-Vis نیز تغییراتی نشان داد که حاکی از افزایش طول موج جذب بود. در نهایت، فعالیت ضد ویروسی آن مشتقات و کمپلکس‌هایشان نسبت به پروتئاز اصلی COVID-19 (PDB ID: 5R82 و 6LU7) بررسی شد. نتایج نشان داد که کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  توانایی اتصال به سایت فعال گیرنده 6LU7 را دارد، که این امر می‌تواند نشان‌دهنده پتانسیل بالقوه این کمپلکس به عنوان یک داروی ضد ویروسی جهت درمان کووید-۱۹ باشد.

واژه‌های کلیدی: جذب، COVID-19، نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$ ، داکینگ، DFT

نویسنده مسئول: baei52@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۸/۴

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۸/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۲۴

### ۱ مقدمه

پاندمی ویروس کرونا به یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در جهان تبدیل شده است. به دلیل کارایی محدود داروهای ضد ویروسی فعلی، پژوهشگران در جستجوی ترکیبات تازه‌ای با خواص ضد ویروسی هستند [۱]. در آزمایشگاه‌های سراسر

جهان، تعدادی از این ترکیبات علیه ویروس کرونا در حال آزمایش است [۲ و ۳]. با این حال، تأثیرگذاری داروها در درمان COVID-19 هنوز روشن نیست و چالشی مهم برای محققان است. فاویپیراویر و ترکیبات مشابه آن به عنوان درمان‌های بالقوه ضد ویروسی برای آنفولانزا و کروناویروس شناخته شده‌اند [۴]. علاوه بر این، ارزیابی کاملی از فاویپیراویر به عنوان یک

دنیای نانو

و جذب این مولکول‌های جدید روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  مورد بررسی قرار می‌گیرد. در واقع هدف از این تحقیق، توانایی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  به عنوان جاذب یا حامل برای جذب و تحویل مولکول‌های جدید در فرآیند دارورسانی و همچنین توانایی کمپلکس‌های جدید در مهار COVID-19 است. برای این منظور، جذب مولکول‌های ۶-کلرو-۳-هیدروکسی-پیرازین-۲-کربوکسامید و ۶-برومو-۳-هیدروکسی-پیرازین-۲-کربوکسامید روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  با استفاده از روش تئوری تابعی چگالی (DFT)، نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها (QTAIM) و اتصال مولکولی (Docking) مورد مطالعه قرار گرفت.

## ۲- روش محاسباتی

در این مطالعه، با استفاده از محاسبات تابع چگالی در نرم‌افزار Gaussian 09 [۱۶] برای بررسی جذب مولکول‌های  $C_5H_4ClN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  و کمپلکس‌های مرتبط استفاده شد. این بررسی هم در فاز گازی و هم آبی و با روش PBE0 (PBE1PBE-D3/6-31+G\*\*) انجام گرفت [۱۷و۱۸]. برای افزایش دقت، یک اصطلاح پراکندگی تجربی به کار گرفته شد تا سطح PBE0 به PBE0-D3 برای محاسبه برهمکنش‌های غیرکووالانسی ارتقا یابد. پایداری ساختارها با طیف‌های IR که فرکانس موهومی صفر داشتند، تأیید شد و برای تعیین مکان‌های واکنشی ترکیبات، پتانسیل الکترواستاتیک مولکولی (MEP) محاسبه گردید. بهینه‌سازی هندسی تمامی ساختارها با روش PBE0-D3/6-31+G\*\* انجام شد و چگالی حالت‌ها (DOS) نیز مورد بررسی قرار گرفت. انرژی جذب ( $E_{ad}$ )، انرژی برهمکنش ( $E_{int}$ )، و انرژی تغییر شکل ( $E_{def}$ ) سیستم‌های مورد مطالعه با استفاده از معادلات زیر محاسبه شدند.

$$E_{ad} = (E_{molecule/B_{12}N_{12}} + ZPE) - (E_{molecule} + ZPE) - (E_{B_{12}N_{12}} + ZPE) + E_{BSSE} \quad (1)$$

$$E_{int} = (E_{molecule/B_{12}N_{12}} + ZPE) - (E_{molecule} + ZPE \text{ in complex}) - (E_{B_{12}N_{12}} + ZPE \text{ in complex}) \quad (2)$$

$$E_{def} = (E_{molecule} - E_{molecule \text{ in complex}}) + (E_{B_{12}N_{12}} - E_{B_{12}N_{12} \text{ in complex}}) \quad (3)$$

$E_{molecule/B_{12}N_{12}}$  نشان دهنده انرژی های الکترونیکی کمپلکس‌های تشکیل شده،  $E_{molecule}$  به

مهارکننده گسترده برای ویروس‌های RNA انجام شده است [۵]. هرچند این دارو می‌تواند عوارض جانبی داشته باشد و اثربخشی آن نیز محدودیت‌هایی دارد [۶]، بنابراین این وضعیت نیاز به تحقیقات بیشتر و توسعه درمان‌های جایگزین را روشن می‌کند که بتوانند نتایج دقیق‌تر و فراگیرتری در مدیریت ویروس و علائم آن ارائه دهند.

در دهه‌های گذشته، پیوند هالوزن به عنوان موضوعی پراهمیت در طراحی دارو مطرح شده است [۷و۸]. قابلیت‌های پیوند هالوزن در تأثیرگذاری بر طراحی منطقی داروها، محور اصلی بسیاری از پژوهش‌ها در این زمینه بوده است. اهمیت اثر هالوزن در این پروسه نیز به کرات تأکید شده است [۹]. مطالعات اخیر درباره ساختارهای پروتئین نشان داده‌اند که برهمکنش‌های غیرکووالانسی بین پروتئین‌ها و لیگاند‌های هالوزنه، اغلب بهبود چشمگیری در گزینش‌پذیری و میل ترکیبی به همراه دارند [۱۰]. این یافته‌ها ضرورت درک عمیق‌تر این تعاملات را برای طراحی لیگاند‌های موثرتر در اهداف درمانی مشخص می‌کند. بر اساس این نتایج، بررسی نظری جامع درباره جایگزینی فلئور با دیگر هالوزن‌ها مانند کلر و برم در داروی فاوپیراویر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

محققان به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد نانومواد، از آن‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی بهره‌مند میشوند [۱۱]. نیتريد بور (BN) به عنوان یک هم‌ارز ایزوالکترون کربن، قابلیت تبدیل به نانوشکل‌های متنوعی مانند نانوقفس‌ها، نانولوله‌ها، نانوصفحات و ساختارهای نانومتخلخل را دارد. برخلاف نانوساختارهای کربنی، پیوندهای نانوساختارهای BN یونی هستند که امکان برهمکنش‌های کووالانسی اضافی با مولکول‌های خارجی را فراهم می‌آورند [۱۲]. این ساختارها دارای خواصی چون شکاف انرژی بالا، هدایت حرارتی زیاد، مقاومت بالا به اکسیداسیون و سمیت کم داشته که باعث محبوبیت فزاینده آن‌ها می‌شود [۱۳]. نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  به دلیل پایداری ساختاری بیشتر نسبت به دیگر ساختارهای BN، در مطالعات بسیار شناخته شده است [۱۴و۱۵]. این امر علاقه‌مندی قابل توجهی را برای توسعه داروهای جدیدی ایجاد کرده است. بنابراین در این مقاله، در داروی ضد ویروس فاوپیراویر، فلئور با هالوزن‌های دیگر مانند کلر و برم جایگزین شده

ترتیب نشان دهنده مولکول های  $C_5H_4CIN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  نشان دهنده نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  خالص هستند. ZPE انرژی نقطه صفر را نشان می دهد و  $E_{BSSE}$  به انرژی خطای برهم نهی مجموعه پایه که با استفاده از روش counterpoise [۱۹] در شرایط فاز گاز محاسبه می شود، اشاره دارد. برای توضیح اثرات حلال آب، از مدل تداوم قطبی (PCM) استفاده شد [۲۰]. واکنش پذیری این ترکیبات با محاسبه توصیفگرهای مولکولی کوانتومی (QMDS) مانند الکترون افینیته (A)، پتانسیل یونیزاسیون (I)، نرمی (S)، پتانسیل شیمیایی ( $\mu$ )، الکترونگاتیوی ( $\chi$ )، سختی ( $\eta$ )، و شاخص الکتروفیلی ( $\omega$ ) بصورت ذیل تحلیل شد [۲۱].

$$\mu = -1/2(I+A) \quad (4)$$

$$\chi = -\mu \quad (5)$$

$$\eta = 1/2(I-A) \quad (6)$$

$$S = 1/2\eta \quad (7)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (8)$$

انتالپی ( $\Delta H$ ) و تغییرات انرژی آزاد گیبس ( $\Delta G$ ) برای کمپلکس ها در دمای ۲۹۸/۱۴ کلوین و فشار ۱ اتمسفر با استفاده از محاسبات فرکانس در معادلات ۹ و ۱۰ محاسبه شدند.

$$\Delta H = H_{\text{molecule}/B_{12}N_{12}} - H_{\text{molecule}} - H_{B_{12}N_{12}} \quad (9)$$

$$\Delta G = G_{\text{molecule}/B_{12}N_{12}} - G_{\text{molecule}} - G_{B_{12}N_{12}} \quad (10)$$

شکاف انرژی ( $E_g$ ) بین بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) و پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) به منظور تحلیل ویژگی های الکترونیکی سیستم های پژوهشی، از طریق معادله ارائه شده ذیل محاسبه شده است:

$$E_g = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (11)$$

طیف UV-Vis ترکیبات با استفاده از تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان در سطح TD-PBE0-31+G\*\* برای بررسی ویژگی های حالات برانگیخته آنها تعیین شد. علاوه بر این، تحلیل QTAIM برای فهم بهتر برهمکنش های بین مولکول های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  انجام گردید [۲۲ و ۲۳]. مطالعات اتصال مولکولی به کمک برنامه AUTODOCK 4.2 صورت گرفت [۲۴] و ساختار پروتئاز اصلی COVID-19 از بانک اطلاعات پروتئین (6LU7) و

### ۳- تجزیه و تحلیل نتایج

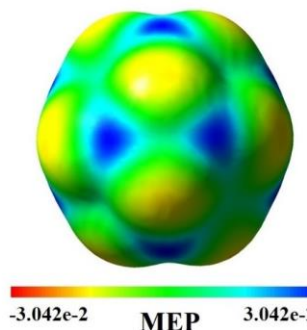
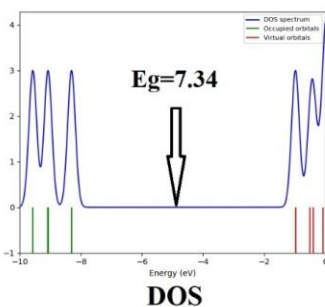
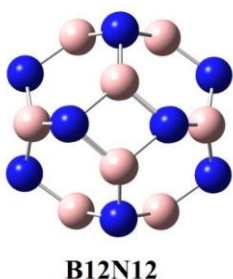
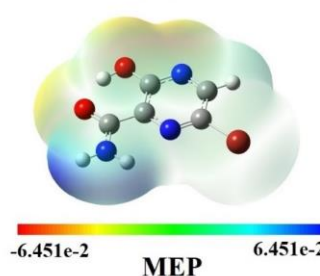
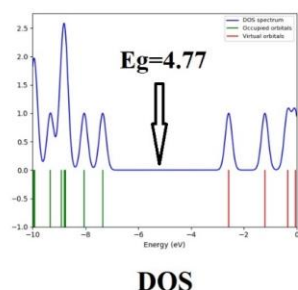
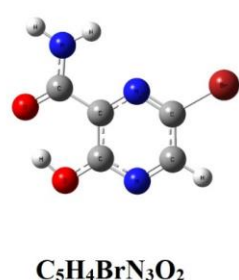
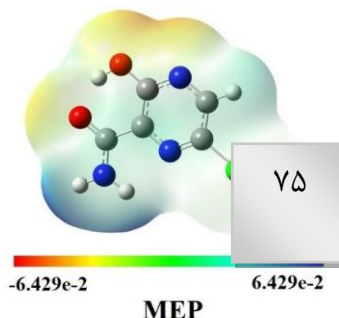
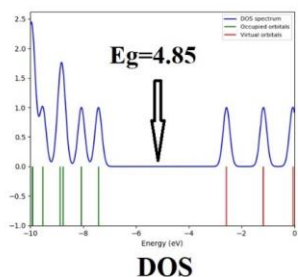
#### ۳-۱- بهینه سازی ساختارها، آنالیز MEP و جذب

#### مولکول های $C_5H_4BrN_3O_2$ و $C_5H_4CIN_3O_2$

#### روی نانوقفسه $B_{12}N_{12}$

ساختارهای بهینه شده، DOS، و پارامترهای MEP مولکول های  $C_5H_4CIN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  با استفاده از روش PBE0-D3/6-31+G\*\* در شکل ۱ نمایش داده شده اند. پارامترهای هندسی و گشتاور دوقطبی (DM/Debye) این ساختارها در جدول ۱ خلاصه شده است. در  $B_{12}N_{12}$  طول پیوند B-N در محدوده ۱/۴۳۷ تا ۱/۴۸۱ آنگستروم بهینه سازی شده که با یافته های قبلی ما مطابقت داشته [۲۵] و صحت روش محاسباتی ما را تأیید می کند. پارامترهای هندسی مولکول ها در فازهای گازی و آبی نسبتاً مشابه هستند. گشتاور دوقطبی مولکول های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  در فاز آبی نسبت به فاز گازی بیشتر بوده است (جدول ۱). این ویژگی برای تحویل دارو در محیط های بیولوژیکی بسیار مهم است [۲۶]. سطح MEP نانوقفسه نشان دهنده ماهیت یونی پیوندهای B-N است. از این رو مطالعه حاضر به بررسی نحوه تعامل مولکول های  $C_5H_4CIN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  با آن نانوقفسه می پردازد.

محدودیت،  
مشخص شد که جذب مولکول‌های C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> و C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> از طریق



شکل ۱. ساختار بهینه شده، DOS، و MEP مولکول‌های B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> و C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>، C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

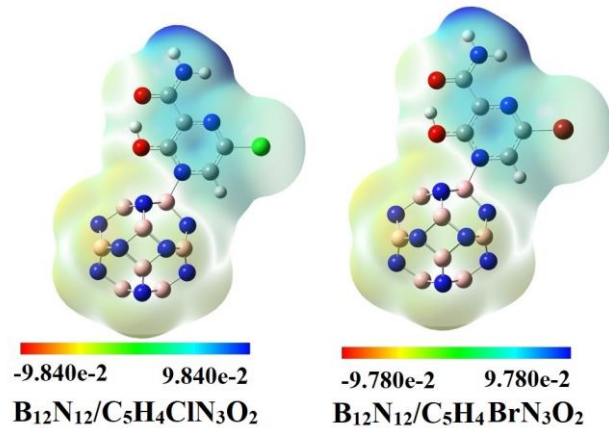
سطوح MEP مولکول‌های C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> و C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> که در شکل ۱ دیده می‌شوند، نشان می‌دهد که بارهای منفی به طور عمده روی اتم‌های اکسیژن و نیتروژن توزیع شده‌اند (منطقه قرمز). این اتم‌ها می‌توانند با اتم‌های بور در نانوقفسه B<sub>12</sub>N<sub>12</sub> برهمکنش داشته باشند. در آن مولکول‌ها، بارهای مثبت این مولکول‌ها بیشتر در اطراف اتم‌های هیدروژن به ویژه اتم‌های هیدروژن در گروه NH<sub>2</sub> متمرکز شده‌اند. در بررسی‌های MEP روی مشتقات فابوپیراویر، می‌توان مکان‌های مختلفی که این مولکول‌ها ممکن است به نانوقفسه جذب شوند را مورد مطالعه قرار داد. این مکان‌ها شامل نقاطی در آن مولکول‌ها مانند O، N و H، و همچنین نقاط B و N در نانوقفسه هستند. پس از یک بهینه‌سازی ساختاری کامل و بدون

اتم‌های اکسیژن آن‌ها بر روی سایت‌های B نانوقفسه از نظر انرژی پایدار نیست. در عوض، جذب از سمت N1 در آن مولکول‌ها روی سایت‌های B

دارند. بعد از جذب، طول پیوند B-N در اطراف مولکول  $B_{12}N_{12}$  از  $1/437$  و  $1/512$  آنگسترم به  $1/481$  و  $1/552$  آنگسترم در آن کمپلکسها در فاز گازی رسیده است. طول پیوندهای C1-N1 و C4-N1 در آن مولکولها نیز پس از جذب به  $1/336$  و  $1/352$  Å تغییر کرده‌اند. علاوه بر این، زوایای O1-C4-N1 و C4-N1-C1 از حدود  $117$  درجه به  $119$  درجه افزایش یافته‌اند. مقادیر Ead، Eint و Edef، همراه با ویژگی‌های ساختاری کمپلکسها، نشان می‌دهند که جذب آن مولکولها روی آن نانوقفسه یک جذب شیمیایی می‌باشد.

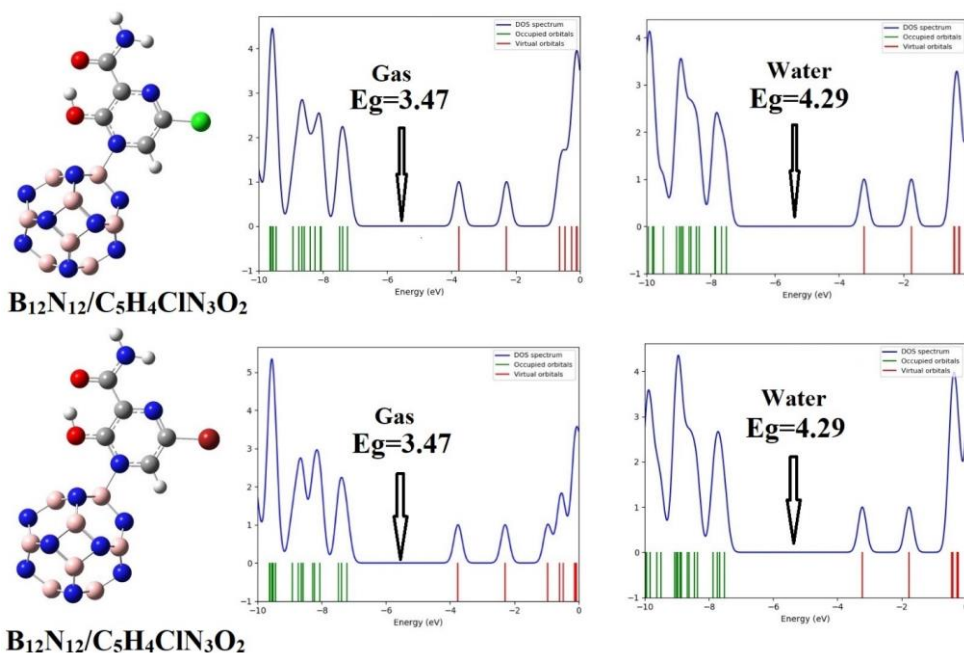
توابع ترمودینامیکی فرآیند جذب مولکولهای  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4ClN_3O_2$  روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  از طریق محاسبه تغییرات آنتالپی ( $\Delta H$ ) و انرژی آزاد ( $\Delta G$ ) کمپلکسها مورد بررسی قرار گرفته است. مقادیر  $\Delta H$  در فاز گازی در جذب این مولکولها روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  برابر با  $-21/237$  و  $-23/367$  کیلوکالری بر مول را نشان می‌دهد. مقادیر منفی  $\Delta H$  در فاز گازی و آبی بیانگر این است که گرما طی فرآیند جذب آزاد می‌شود. علاوه بر این، مقادیر منفی  $\Delta G$  حاکی از وقوع خودبخودی واکنش‌های مربوط به این کمپلکسها می‌باشد. برای ارزیابی حلالیت و ثبات کمپلکسها در یک حلال خاص، می‌توان از انرژی حلالیت ( $E_{sol} = E_{solvent} - E_{gas}$ ) بهره گرفت. مقادیر منفی  $E_{sol}$  نشان‌دهنده وقوع خودبخودی فرآیند حلالیت در آن حلال مورد نظر است [۲۸]. کلیه مقادیر  $E_{sol}$  در فاز آبی منفی هستند (بین  $-3/105$  تا  $-3/201$  کیلوکالری بر مول)، که نشانگر حلالیت مطلوب این کمپلکسها در فاز مایع است. این نتیجه‌گیری نشان می‌دهد که جذب مولکولهای  $C_5H_4ClN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  می‌تواند حلالیت آن مولکولها در آب را بهبود بخشد. همچنین، کمپلکسهای  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  دارای گشتاورهای دوقطبی (DM) بزرگتری در مقایسه با مولکولهای  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4ClN_3O_2$  در فازهای گازی و آبی دارند (افزایشی حدود  $113/5$  دبی). این نشان می‌دهد که جذب این مولکولها روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  می‌تواند موجب افزایش قطبیت کمپلکسها شده و نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  را برای تحویل دارو در محیطهای بیولوژیکی مناسبتر کند.

نانوقفسه از نظر انرژی محتمل تر است. این نتیجه با یافته‌های لی ژانگ و همکاران [۲۷] همخوانی دارد. بنابراین، تمرکز ما بر جذب آن مولکولها بر روی اتمهای B نانوقفسه از طریق اتم N1 آنها می‌باشد که در شکل ۲ نشان داده شد. تحلیل‌های MEP این کمپلکسها نشان دهنده انتقال بار بین مولکولها و نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  است.



شکل ۲. نمودار MEP کمپلکسهای  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$

شکل ۳، ساختار بهینه و چگالی حالات (DOS) مولکولهای  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4ClN_3O_2$  را که روی سطح  $B_{12}N_{12}$  جذب شده‌اند، در هر دو فاز گاز و آب نشان می‌دهد. در جدول ۱ نیز پارامترهای هندسی، گشتاور دوقطبی (DM/Debye)، انرژی جذب (Ead)، انرژی برهمکنش (Eint)، انرژی تغییر شکل (Edef) و توابع ترمودینامیکی آن کمپلکسها به منظور بررسی ویژگی‌ها و قدرت جذب آن مولکولها روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  ارائه شده است. با توجه به جدول ۱ می‌توان دریافت که Ead این کمپلکسها بالا بوده و انرژی جذب کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  حدود ۲ کیلوکالری بر مول بیشتر از کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  است. همچنین، Edef و Eint برای مجموعه  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  مقداری بیشتر از کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  است. انرژی جذب بالای این کمپلکسها، گویای تمایل قوی اتم N1 آن مولکولها برای ایجاد تعامل با اتم B نانوقفسه است که در نهایت به تشکیل پیوند جدید B-N1 منجر می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که مولکولهای  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4ClN_3O_2$  تمایل زیادی برای جذب روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  را



شکل ۳. ساختار بهینه شده و DOS کمپلکسهای  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  در فاز گازی و آبی

جدول ۱. مقادیر طول پیوند ( $\text{\AA}$ )، زوایای پیوند ( $^\circ$ )، فاصله پیوند شیمیایی (D)، گشتاور دو قطبی (DM)، انرژی جذب (Ead)، انرژی، برهمکنش (Eint)، انرژی حلالیت

شکل ۳. ساختار بهینه شده و DOS کمپلکسهای  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  در فاز گازی و آبی

جدول ۱. مقادیر طول پیوند ( $\text{\AA}$ )، زوایای پیوند ( $^\circ$ )، فاصله پیوند شیمیایی (D)، گشتاور دو قطبی (DM)، انرژی جذب (Ead)، انرژی، برهمکنش (Eint)، انرژی حلالیت

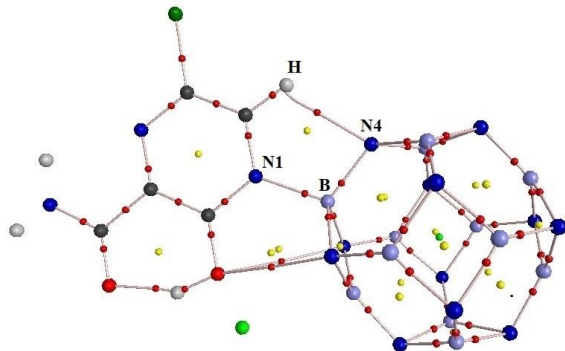
Structures	$C_5H_4ClN_3O_2$		$C_5H_4BrN_3O_2$		$B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$		$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$	
	Gas	Water	Gas	Gas	Gas	Water	Gas	Water
C1-N1	1.321	1.324	1.320	1.323	1.337	1.341	1.336	1.341
C4-N1	1.336	1.334	1.336	1.334	1.352	1.351	1.352	1.351
C4-O1	1.319	1.321	1.318	1.323	1.298	1.300	1.298	1.299
C5-N3	1.340	1.331	1.340	1.331	1.335	1.325	1.335	1.325
C5-O2	1.240	1.248	1.240	1.248	1.241	1.250	1.241	1.250
C1-C2	1.405	1.403	1.404	1.402	1.392	1.388	1.390	1.387
C3-C4	1.415	1.414	1.416	1.414	1.419	1.418	1.419	1.418
C3-C5	1.486	1.488	1.485	1.487	1.490	1.492	1.489	1.491
B-N (hexagon)	-	-	-	-	1.512	1.515	1.512	1.515
B-N (Square)	-	-	-	-	1.552	1.564	1.552	1.564
C4-N1-C1	117.55	117.59	117.41	117.44	119.130	119.022	119.097	118.986
O1-C4-N1	117.19	117.12	117.19	117.11	119.324	119.504	119.334	119.545
H-N4					2.203	2.243	2.197	2.235
D/ $\text{\AA}$ (B-N1)					1.650	1.622	1.648	1.620
DM/ Debye	3.436	4.760	3.524	4.872	11.248	14.752	11.260	14.904
Ead (kcal/mol)	-	-	-	-	-21.419	-24.524	-23.552	-26.753
Eint (kcal/mol)	-	-	-	-	-65.670	-72.313	-68.103	-74.782
Edef (kcal/mol)	-	-	-	-	-17.879	-21.428	-17.904	-21.486
Esol (kcal/mol)	-	-	-	-	-	-3.105	-	-3.201
$\Delta H$ (kcal/mol)	-	-	-	-	-21.237	-24.376	-23.367	-26.579
$\Delta G$ (kcal/mol)	-	-	-	-	-8.004	-10.927	-10.063	-13.229

### ۲-۳- مطالعه نظریه کوانتومی اتم ها در مولکول

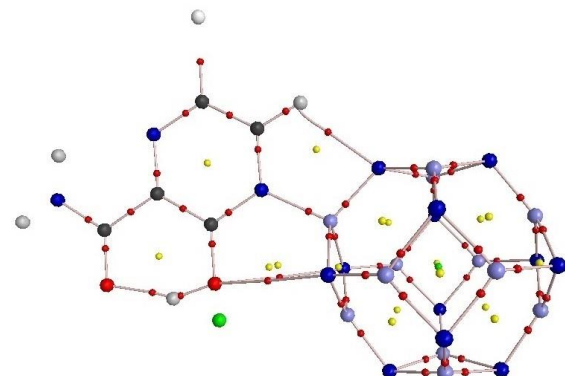
#### ها (QTAIM)

روش QTAIM برای بررسی نوع و شدت برهمکنش‌های بین مولکول‌های  $C_5H_4ClN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  به کار گرفته شد. این تحلیل به تولید مسیرهای پیوند و نقاط بحرانی پیوند، همان‌طور که در شکل ۴ آمده، می‌پردازد. علاوه بر این، پارامترهای مختلف توپولوژیکی مانند لاپلاسیان ( $\nabla^2\rho$ )، چگالی انرژی کل (Hr)، چگالی جنبشی الکترون (Gr)، نسبت چگالی انرژی جنبشی به پتانسیل ( $Gr/Vr$ )، چگالی الکترون ( $\rho$ ) و چگالی انرژی الکترون پتانسیل محلی ( $Vr$ ) در نقاط بحرانی پیوند [۲۳ و ۲۲] برای کمپلکس‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  بررسی شده و در جدول ۲ خلاصه شده است. برای بررسی نوع برهمکنش‌ها در نقاط بحرانی پیوند در کمپلکس‌ها، چگالی الکترونی پیوند بسیار مهم است. اگر  $\rho$  از  $0.20 \text{ a.u.}$  بیشتر شود، آن پیوند، کووالانسی در نظر گرفته می‌شود و اگر  $\rho$  کمتر از  $0.1 \text{ a.u.}$  باشد، پیوند ممکن است یونی، هیدروژنی یا واندروالسی باشند [۲۹]. همچنین در صورتیکه نسبت  $G(r)$  به  $|V(r)|$  کمتر از  $0.5$  باشد، پیوند کووالانسی تلقی می‌شود؛ در حالی که نسبتی بین  $0.5$  تا  $1$  نشانی از ماهیت جزئی کووالانسی است و نسبت بیش از  $1$  نشان‌دهنده برهمکنش الکترواستاتیک غیرکووالانسی است. جدول ۲ نشان می‌دهد که مقدار  $\rho$  برای پیوند B-N1 حدود  $0.1125$  و  $0.1130 \text{ a.u.}$  بوده و نسبت  $G(r)$  به  $|V(r)|$  بین  $0.5$  و  $1$  است که حاکی از یک برهمکنش جزئی کووالانسی است. اما برای برهمکنش H-N4، مقدار  $\rho$  کمتر از  $0.1 \text{ a.u.}$

این نتایج با تحلیل انرژی جذب سازگارند.  $G(r)/|V(r)|$  بیش از  $1$  است که نشان‌دهنده یک برهمکنش الکترواستاتیک غیرکووالانسی است و این نتایج با تحلیل انرژی جذب سازگارند.



$B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$



$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$

شکل ۴. نمودارهای مولکولی کمپلکس‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  با روش QTAIM

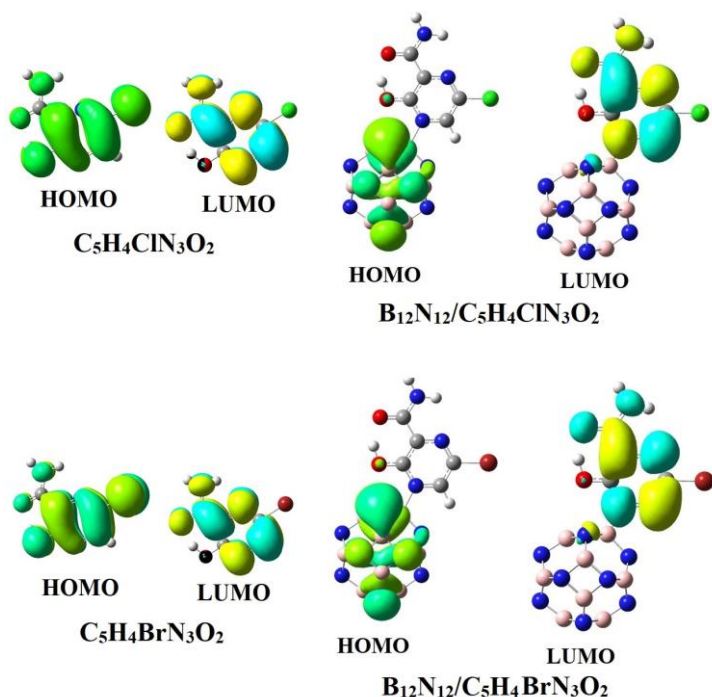
جدول ۲. آنالیز QTAIM مولکول‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  در نقطه بحرانی پیوند (BCP). همه مقادیر بر حسب واحد اتمی (a.u.) داده شده است.

Complex	Bond	Hr	$\nabla^2\rho$	$\rho$	Gr	Vr	Gr/Vr
$B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$	B-N1	0.0784	-0.0712	0.1125	0.1496	0.2279	0.6564
	H-N4	-0.0021	-0.0188	0.0210	0.0167	0.0146	1.1438
$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$	B-N1	0.0787	-0.0719	0.1130	0.1506	0.2294	0.6565
	H-N4	-0.0020	-0.0189	0.0212	0.0169	0.0149	1.1342

نشان می‌دهد. در این فازها، شکاف انرژی  $7/34$ ،  $4/85$ ،  $4/77$ ،  $3/47$  و  $3/47$  الکترون‌ولت در فاز گازی برای آن مولکولها با استفاده از سطح تئوری  $PBE0-D3/6-31+G^{**}$  به دست آمده که با چگالی حالت‌ها (DOS) موجود در شکل‌های ۱ و ۳ مطابقت دارد. کاهش چشمگیر مقدار شکاف

### ۳-۳- ویژگی‌های الکترونی

جدول ۳ خصوصیات الکترونیکی مولکول‌های  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}$  همچنین کمپلکس‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  در فازهای گازی و آبی



در تمامی آن ساختارها و مولکولها نشان دهنده پایداری آنهاست. جذب مولکولهای  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  باعث کاهش سختی شیمیایی ( $\eta$ ) و افزایش نرمی (S) کمپلکس‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4CIN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  شده، که به افزایش واکنش‌پذیری این کمپلکس‌ها اشاره دارد.

انرژی ( $E_{gap}$ ) در کمپلکس‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4CIN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  از ۷/۳۴ به ۳/۴۷ الکترون ولت نشانگر جذب قوی و شیمیایی بین  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  است. علاوه بر این، کاهش قابل ملاحظه شکاف انرژی در این کمپلکس‌ها پس از برهمکنش با مولکول‌های  $C_5H_4CIN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  به حساسیت بالای  $B_{12}N_{12}$  در شناسایی آن مولکول‌ها اشاره دارد. شکل ۵ نمودارهای HOMO و LUMO برای این مولکول‌ها و کمپلکس‌ها به تصویر می‌کشد. تحلیل اوربیتال‌های مرزی (FMO) برای مولکول‌های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  نشان می‌دهد که HOMO در تمام اتم‌ها پراکنده است، همچنین LUMO نیز روی همه اتم‌ها جز کلر و برم متمرکز است. اما در مورد کمپلکس‌ها، HOMO بیشتر بر روی اتم نیتروژن نانوقفسه قرار دارد و LUMO به طور کامل بر روی مولکول‌های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  پخش شده است که نشانگر انتقال بار بین آن مولکول‌ها و نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  است. برای بررسی توصیفگرهای کوانتومی مولکولی (QMDs)، انرژی‌های HOMO و LUMO در هر ترکیب محاسبه شده‌اند. واکنش‌پذیری شیمیایی ساختارها با محاسبه QMD در محیط‌های گازی و حلال مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج آن در جدول ۳ آمده است. پتانسیل شیمیایی منفی ( $\mu$ )

جدول ۳. مقادیر انرژی HOMO و LUMO، شکاف، و توصیفگرهای کوانتومی مولکولی (QMDs) در مولکول‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4CIN_3O_2$ ،  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $C_5H_4CIN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}$

Structures	$B_{12}N_{12}$		$C_5H_4CIN_3O_2$		$C_5H_4BrN_3O_2$		$B_{12}N_{12}/C_5H_4CIN_3O_2$		$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$	
	Gas	Water	Gas	Water	Gas	Water	Gas	Water	Gas	Water
$E_{HOMO}/eV$	-8.31	-8.27	-7.42	-7.39	-7.35	-7.31	-7.24	-7.52	-7.23	-7.52
$E_{LUMO}/eV$	-0.97	-0.89	-2.57	-2.49	-2.58	-2.50	-3.77	-3.23	-3.76	-3.23
$E_g/eV$	7.34	7.38	4.85	4.90	4.77	4.81	3.47	4.29	3.47	4.29
$\mu$	-4.64	-4.58	-5.00	-4.94	-4.97	-4.91	-5.51	-5.38	-5.50	-5.38
$\eta$	3.67	3.69	2.43	2.45	2.39	2.41	1.74	2.15	1.74	2.15
$\chi$	4.64	4.58	5.00	4.94	4.97	4.91	5.51	5.38	5.50	5.38
S	0.14	0.14	0.21	0.20	0.21	0.21	0.29	0.23	0.29	0.23
$\omega$	2.93	2.84	5.14	4.98	5.17	5.00	8.73	6.73	8.70	6.73

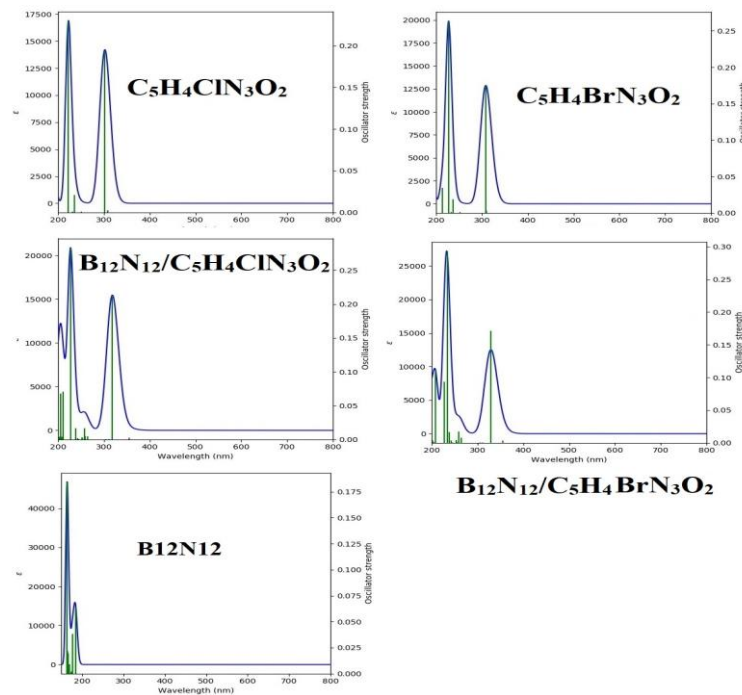
(TD-D)  $31+G^*T$  انجام شد. این بررسی شامل تحلیل انرژی‌های برانگیخته، قدرت نوسانگر، طول موج ماکزیمم و انتقالات مهم بوده که در جدول ۴ نشان داده شده است. شکل ۶ طیف UV-Vis آن ساختارها را نشان می‌دهد. در طیف‌سنجی UV-

۴-۳- آنالیز UV-Vis برای درک تعامل بهتر بین مولکول‌های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4CIN_3O_2$  با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$ ، مطالعه دقیق خواص نوری با استفاده از طیف‌سنجی UV-Vis در روش PBE0-D3/6-

می‌شود، کمپلکس‌های  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  جابجایی به سمت قرمز در  $\lambda_{max}$  را نشان می‌دهند که نشانگر طول موج بالاتر به دلیل جذب  $C_5H_4ClN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  است.

Vis، زمانی که دو ماده ترکیب می‌شوند، طیف‌هایشان با هم همپوشانی داشته؛ بنابراین حتی در صورت وقوع برهمکنش، نوارهای انتقال مولکول‌های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4ClN_3O_2$  با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$ ، همپوشانی دارند. با این حال، همانطور که در شکل ۶ و جدول ۴ مشاهده جدول ۴. مشخصات اپتوالکترونیکی مولکول‌ها  $B_{12}N_{12}$ ،  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  در فاز آبی

Compound	E/eV	$\lambda_{max}/nm$	f	Important contribution
$B_{12}N_{12}$	7.577	163.628	0.1841	H-1->L+8 (31%)
$C_5H_4ClN_3O_2$	5.579	222.230	0.2296	HOMO->L+1 (93%)
$C_5H_4BrN_3O_2$	5.462	226.969	0.2629	HOMO->L+1 (94%)
$B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$	5.466	226.832	0.2827	H-2->L+1 (93%)
$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$	5.313	233.467	0.2929	H-2->L+1 (85%)



شکل ۶. طیف UV-Vis مولکول‌ها  $B_{12}N_{12}$ ،  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  در فاز آبی

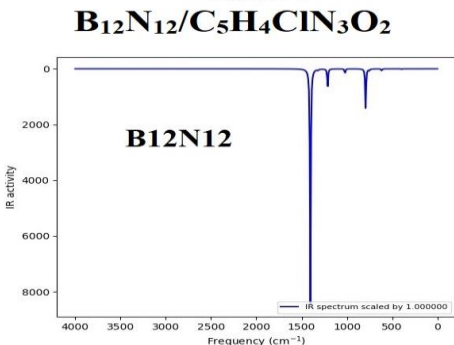
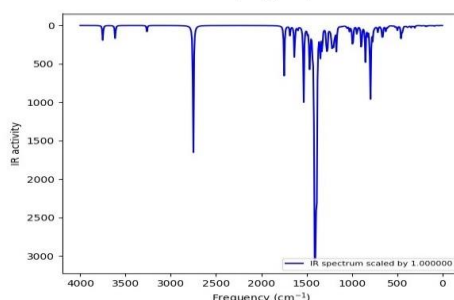
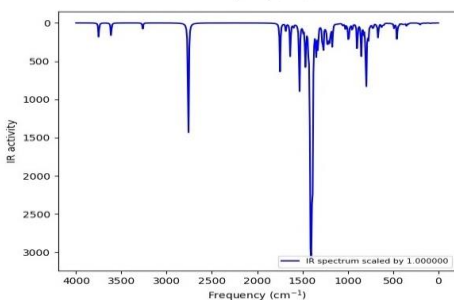
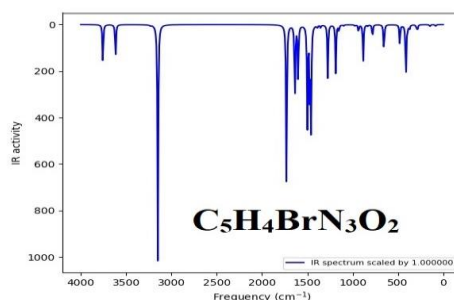
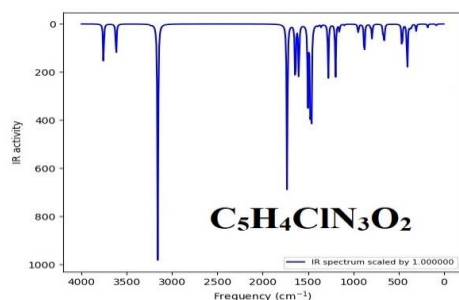
$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  در فاز آبی در شکل ۷ نشان داده شده است. نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$ ، سه پیک ارتعاشی قابل توجه در محدوده‌های ۷۶۰-۸۱۳، ۱۲۱۳-۱۲۱۱ و ۱۴۰۲-۱۴۰۴  $cm^{-1}$  را نشان داد که با تحقیقات پیشین همخوانی دارد [۲۷]. بعد از جذب مولکول‌های  $C_5H_4ClN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$ ، فرکانس‌های ارتعاشی این کمپلکس‌ها به طور قابل توجهی ثابت باقی ماندند. با این حال، پیک‌هایی در ۲۷۵۹/۹۵ و ۲۷۵۰/۹۵  $cm^{-1}$  در کمپلکس‌های

### ۳-۵. آنالیز طیف‌های IR

محاسبه فرکانس‌های ارتعاشی پس از بهینه‌سازی ساختارها با استفاده از روش PBE0-D3/6-31+G\*\* انجام گرفت و تمام فرکانس‌های محاسبه‌شده در ساختارهای مورد مطالعه مثبت بودند. منحنی‌های IR مربوط به مولکول‌های  $B_{12}N_{12}$ ،  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$

برای ارزیابی کارایی جذب این مولکول‌ها مفید باشد. پیوند تازه تشکیل شده B-N1 در آن کمپلکس‌ها، فرکانسی بین ۸۹۵/۸۷ تا ۹۰۰/۶۱  $\text{cm}^{-1}$  را نشان می‌دهد که به وجود تعاملات مهم بین مشتقات فاوپیراویر و نانوقفسه اشاره دارد. در این میان، فرکانس‌های ارتعاشی سایر پیوندها در کمپلکس‌ها تغییرات کمی داشتند.

و  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$  مشاهده شد که به ارتعاش کششی O-H نسبت داده شده‌اند (جدول ۵). این در حالی است که این پیک‌ها در مولکول‌های  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$  و  $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$  قبل از جذب،  $3157/75$  و  $3150/32$   $\text{cm}^{-1}$  بودند که نشان‌دهنده توزیع مجدد بار درون مولکولی در این کمپلکس‌ها است. بنابراین فرکانس حالت کشش O-H می‌تواند



شکل ۷. طیف IR مولکول‌ها  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ ،  $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$ ،  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$ ،  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$  و  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$  در فاز آبی

جدول ۵. مشخصات اپتوالکترونیکی مولکول‌ها  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$ ،  $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$ ،  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$ ،  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$  و  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$  در فاز آبی

Compound	C1-N1	C4-N1-	C4-O1	O1-H	C1-H	B-N1(New bond)
$\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$	1642.07	1642.07	1500.51	3157.75	3234.44	-
$\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$	1639.51	1639.51	1499.64	3150.32	323286	-
$\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2$	1684.36	1633.96	1533.07	2759.95	3263.45	895.87
$\text{B}_{12}\text{N}_{12}/\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$	1682.43	1633.34	1532.26	2750.95	3263.09	900.61

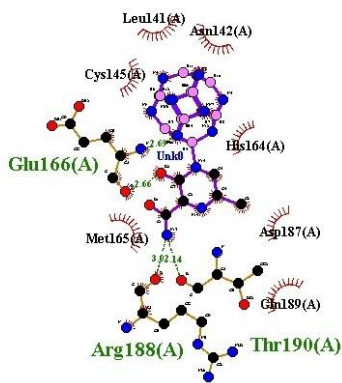
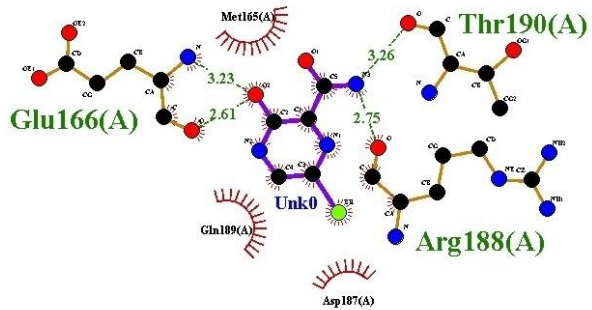
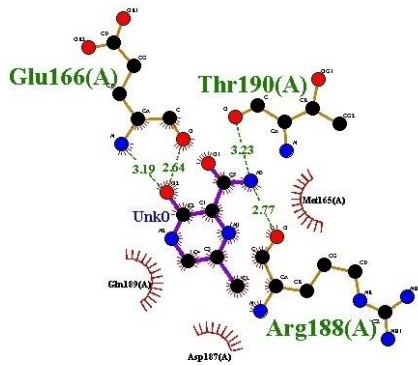
برهمکنش پروتئین‌ها و لیگاندها در طراحی دارو دارای اهمیت زیادی است. در این مطالعه، با استفاده از داکینگ مولکولی برای اثرات

مناسب بودن آنها را برای تعامل با آن گیرنده ها رد می‌کند. در مقابل، لیگندهای  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  مقادیر  $K_i$  بسیار پایینی نشان داده و برای برهمکنش با COVID-19 مناسب‌تر به نظر می‌رسند. با این وجود تنها کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  دارای انرژی اتصال منفی بالاتری نسبت به فاویپیراویر در ارتباط با گیرنده 6LU7 دارا می باشد. پیوندهای هیدروژنی متداول بین آن مولکولهای مطالعه شده و آن گیرنده‌ها در شکل‌های ۸ و ۹ نشان و در جدول ۶ خلاصه شده است. این پیوندها دارای طول ۲/۶۶ و ۲/۶۷ Å با Glu166، ۳/۲۲ Å با Thr190، و ۲/۹۶ Å با Arg188 هستند. نتیجه‌گیری نهایی حاکی از آن است که لیگاند  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  نسبت به سایر لیگندها دارای انرژی اتصال و  $K_i$  برتری است و در نتیجه، توانایی بیشتری در مقابله با ویروس کرونا در مقایسه با داروی فاویپیراویر دارد. بنابراین، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه از اهمیت بالایی برخوردار است.

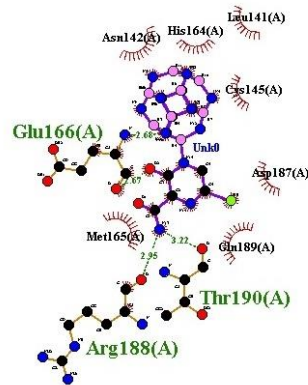
جدول ۶. تجزیه و تحلیل داکینگ و داده‌های برهمکنش اتصال پروتئین-لیگاند بین مولکول‌های  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  با سایت‌های فعال پروتئین اصلی COVID-19 (PDB ID: 5R82 و 6LU7).

بازدارندگی مولکول‌های  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  بر روی پروتئین اصلی COVID-19 بررسی شد. به منظور بررسی موقعیت‌های اتصال، ده موقعیت مختلف تحلیل و منفی‌ترین انرژی به عنوان مطلوب‌ترین موقعیت تعیین شد که در شکل‌های ۸ و ۹ مشاهده می‌شود. برای تعیین انرژی اتصال آزاد و ثابت‌های اتصال ( $E_{Doc}$  بر حسب kcal/mol و  $K_i$  بر حسب میکرومولار)، آنالیز داکینگ مولکولی انجام گردید. قدرت و شرایط بهتر داکینگ با مقدار منفی  $E_{Doc}$  و ارزش پایین‌تر  $K_i$  ارتباط دارد [۳۰]. نتایج جدول ۶ نشان می‌دهد که لیگندهای  $C_5H_4ClN_3O_2$  و  $C_5H_4BrN_3O_2$  در مقابل گیرنده 6LU7 دارای انرژی اتصال -۴/۴۶ و -۴/۶۹ kcal/mol با  $K_i$  برابر با ۵۴۱/۰۰ و ۳۶۷/۳۱  $\mu M$  و در مقابل گیرنده 5R82 دارای انرژی اتصال -۴/۷۰ و -۴/۹۵ kcal/mol با  $K_i$  برابر با ۵۴۴/۰۳ و ۲۳۳/۸۴  $\mu M$  می باشند. با وجود اینکه این مولکول‌ها انرژی اتصال منفی بالاتری نسبت به داروی فاویپیراویر در مقابل COVID-19 نشان می‌دهند [۳۱]، مقادیر بالای  $K_i$

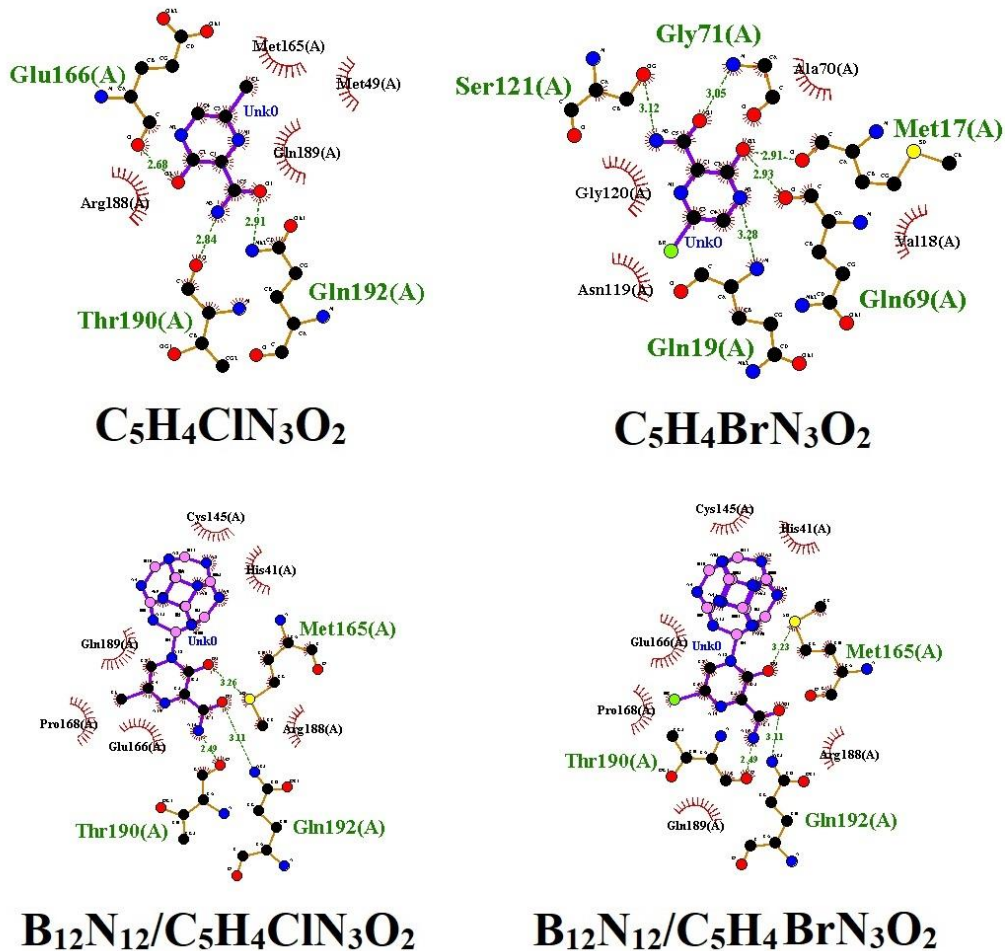
Proteins	Compounds	$E_{Doc}$ (Kcal/mo l)	$K_i$ ( $\mu M$ )	NO. H-bonds	Interacting residues (H-bonds)	Bond lengths
6LU7	$C_5H_4ClN_3O_2$	-4.46	541.0	4	Glu166, Thr190, Arg188	3.19, 2.64, 3.23, 2.77
	$C_5H_4BrN_3O_2$	-4.69	367.3	4	Glu166, Thr190, Arg188	3.23, 2.61, 3.26, 2.75
	$B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$	-3.98	1.21	4	Glu166, Thr190, Arg188	2.69, 2.66, 3.02, 2.14
	$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$	-4.23	1.12	4	Glu166, Thr190, Arg188	2.66, 2.67, 3.22, 2.96
5R82	$C_5H_4ClN_3O_2$	-4.70	544.0	3	Glu166, Thr190, Gln192	2.68, 2.84, 2.91
	$C_5H_4BrN_3O_2$	-4.95	233.8	5	Ser121, Gln19, Gln69, Met17, Gly71	3.12, 3.28, 2.93, 2.91, 3.05
	$B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$	-2.84	8.25	3	Thr190, Gln192, Met165	2.49, 3.11, 3.26
	$B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$	-2.95	6.89	3	Thr190, Gln192, Met165	22.49, 3.11, 3.23



شکل ۸. برهمکنش لیگاندهای  $C_5H_4ClN_3O_2$  با سایت‌های فعال پروتئاز اصلی  
(PDB ID: 6LU7) COVID-19



شکل ۸. برهمکنش لیگاندهای  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  
و  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$



شکل ۹. برهمکنش لیگاند های  $C_5H_4BrN_3O_2$ ،  $C_5H_4ClN_3O_2$ ،  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  سایت های فعال پروتئاز اصلی COVID-19 (PDB ID: 5R82)

#### ۴. نتیجه گیری

با توجه به اهمیت درمان کووید-۱۹ و ظهور داروهای جدید امیدوارکننده، مولکول های  $C_5H_4BrN_3O_2$  و  $C_5H_4ClN_3O_2$  روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات نشان داد که این مولکول ها به طور قوی با نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  برهمکنش داشته و یک پیوند کووالانسی بین اتم بور نانوقفسه و اتم نیتروژن آن مولکول ها تشکیل می دهند. تحلیل QTAIM نشان داد که پیوند B-N جدید تشکیل شده از نوع پیوند کووالانسی جزئی هستند. محاسبات فرکانس ارتعاشی حاکی از پایداری ساختاری کمپلکس ها  $B_{12}N_{12}/C_5H_4ClN_3O_2$  و  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  می باشد. مقادیر انرژی جذب و تغییرات قطبیت در این کمپلکس های

نمایانگر آن است که نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  می تواند به عنوان یک نانوحامل مناسب برای این مولکول ها عمل نماید. کاهش چشمگیر در شکاف انرژی در این کمپلکس ها نشان دهنده حساسیت بالای این نانوقفسه در شناسایی این مولکول ها است. همچنین نتایج QMDS نشان دهنده واکنش پذیری بالا و پایداری مناسب این کمپلکس ها می باشد. جذب این مولکول ها روی نانوقفسه  $B_{12}N_{12}$  باعث افزایش طول موج در طیف UV-Vis گردید. بررسی داکینگ مولکولی نشان داد که کمپلکس  $B_{12}N_{12}/C_5H_4BrN_3O_2$  دارای انرژی اتصال منفی بالاتری نسبت به فاوپیراویور در ارتباط با  $B_{12}N_{12}$  می تواند نشان دهنده پتانسیل بالقوه آن کمپلکس به

دنیای نانو



عنوان یک داروی ضد ویروسی برای درمان کووید-۱۹ باشد.

#### ۵. منابع

- [ Sciences Reviews [Online] 2018, 3. DOI: 10.1515/psr-2017-0198
- [7] Wang, H.; Bisoyi, H.K.H.; Urbas, A.M.; Bunning, T.J.; Li, Q. Halogen Bond: An Emerging Supramolecular Tool in the Design of Functional Mesomorphic Materials. *Chem. Eur. J.* 2019, 25, 1369–1378.
- [8] Mendez, L.; Henriquez, G.; Sirimulla, S.; Narayan, M. Looking Back, Looking Forward at Halogen Bonding in Drug Discovery. *Molecules* 2017, 22, 1397.
- [9] Hernandez MZ, Cavalcanti SM, Moreira DR, et al. Halogen atoms in the modern medicinal chemistry: hints for the drug design. *Curr Drug Targets.* 2010;11:303–14.
- [10] Scholfield, M.R.; Vander Zanden, V.M.; Carter, M.; Ho, P.S. Halogen Bonding (X-Bonding): A Biological Perspective. *Protein Sci.* 2013, 22, 139–152.
- [11] Celaya, C.A., Hernandez-Ayala, L.F., Buendía Zamudio, F., Vargas, J.A., Reina, M., 2021. Adsorption of melphalan anticancer drug on C24, B12N12, B12C6N6, B6C12N12 and B6C6N12 nanocages: a comparative DFT study. *J. Mol. Liq.* 329, 115528.
- [12] Kadda Hachem, Maria Jade Catalan Oplencia, Walid Kamal Abdelbasset, Andrey Sevbitov, Oleg R. Kuzichkin, Abdullah Mohamed, Sahar Moazen Rad, Aref Salehi, Jupinder Kaur, Ravinder Kumar, Andrew Ng Kay Lup, Ali Arian Nia, Anti-inflammatory effect of functionalized sulfasalazine boron nitride nanocages on cardiovascular disease and breast cancer: An in-silico simulation, *Journal of Molecular Liquids*, Volume 356, 2022, 119030, ISSN 0167-7322.
- [13] Weng, Q., Wang, X., Wang, X., Bando, Y., & Golberg, D. (2016). Functionalized hexagonal boron nitride
- 1] Fang, L., Lerner, S. (2020). Coronavirus treatment developed by Gilead Sciences granted “rare disease” status, potentially limiting affordability. *The Intercept.* March 24, 3:03 a.m. <https://theintercept.com/2020/03/23/gilead-sciences-coronavirus-treatment-orphan-drug-status>.
- [2] Hoft, J. (2020). Video: Coronavirus Treatment: New York Doctor Vladimir Zelenko finds 100% success rate in 350 patients using hydroxychloroquine with zinc. Region: USA. Theme: Science and Medicine. *Global Research*, March 24. Gateway Pundit 23 March 2020. <https://www.globalresearch.ca/video-ny-doctor-vladimir-zelenko-finds-100-successrate-350-patients-using-hydroxychloroquine-zinc/5707381>.
- [3] Hunt, J. (2020). Japan is racing to test a drug to treat COVID-19. *Jamalis, J., Yusof, F. S. M., Chander, S., Wahab, R. A., P. Bhagwat, D., Sankaranarayanan, M., Almalki, F., & Ben Hadda, T.* (2020). Psoralen derivatives: Recent advances of synthetic strategy and pharmacological properties. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 19(3), 222–239. <https://doi.org/10.2174/1871523018666190625170802>
- [4] Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, et al. T-705 (Favipiravir) and related compounds: novel broad spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82:95–102.
- [5] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705) a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100:446–54.
- [6] Rhyman, L., Tursun, M., Abdallah, H. H., Choong, Y. S., Parlak, C., Kharkar, P., Ramasami, P. Theoretical investigation of the derivatives of favipiravir (T-705) as potential drugs for Ebola virus. *Physical*



- [19] S.F. Boys, F. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, *Mol. Phys.* 19 (4) (1970) 553–566.
- [20] G. Scalmani, M.J. Frisch, Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 114110
- [21] Karelson M., Lobanov V.S., Katritzky A.R. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies, *Chem. Rev.*, 96 (3) (1996), pp. 1027-1044, 10.1021/cr950202r.
- [22] R.F.W. Bader, Atoms in molecules, *Acc. Chem. Res.* 18 (1) (1985) 9–15.
- [23] R.F.W. Bader, A quantum theory of molecular structure and its applications, *Chem. Rev.* 91 (5) (1991) 893–928.
- [24] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, *J. Comput. Chem.* 30 (16) (2009) 2785–2791.
- [25] A Khalili, MT Baei, S Hossein Hosseini Ghaboos, Improvement of antioxidative activity of apigenin by B12N12 nanocluster: Antioxidative mechanism analysis, *Chemistry select*, 2020, 5(6) 1829-1836.
- [26] Lien EJ, Guo Z-R, Li R-L, et al. Use of dipole moment as a parameter in drug-receptor interaction and quantitative structure-activity relationship studies. *J Pharm Sci.* 1982; 71:641–55.
- [27] Li Zhang, Xin Cheng, Xiang-Hui Li, Jing-Hua Chen, Wei-Ming Sun, A DFT study on the adsorption behavior of antiviral Favipiravir drug on BnNn (n = 12, 16, 20, and 24) clusters: The size effect, *Journal of Molecular Liquids*, Volume 360, 2022, 119388.
- [28] F. Safdari, H. Raissi, M. Shahabi, M. Zaboli, DFT calculations and molecular dynamics simulation study on the adsorption of 5-fluorouracil anticancer drug on graphene oxide nanosheet as a drug nanomaterials: Emerging properties and applications. *Chemical Society Reviews*, 45(14), 3989–4012.
- [14] Jensen, F., & Toftlund, H. (1993). Structure and stability of C24 and B12N12 isomers. *Chemical Physics Letters*, 201(1–4), 89–96. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(93\)85039-Q](https://doi.org/10.1016/0009-2614(93)85039-Q).
- [15] Pokropivny, A. V. (2006). Structure of the boron nitride E-phase: Diamond lattice of B12N12 fullerenes. *Diamond and Related Materials*, 15(9), 1492–1495. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2005.11.003>.
- [16] D. OI, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, 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, Gaussian 09, Revision, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [17] Ernzerhof M, Scuseria GE. Assessment of the Perdew-BurkeErnzerhof exchange correlation functional. *J Chem Phys* 1999; 110:5029e36.
- [18] Adamo C, Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: the PBE0 model. *J Chem Phys* 1999; 110:6158e70.



Calculations. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(11):3922. <https://doi.org/10.3390/ijms21113922>.

delivery vehicle, J. Inorg. Organomet. Polym. 27 (3) (2017) 805–817.

[29] Zhang L, Qi ZD, Ye YL, Li XH, Chen JH, Sun W-M (2021) DFT study on the adsorption of 5-fluorouracil on B40, B39M, and M@B40 (M = Mg, Al, Si, Mn, Cu, Zn), RSC Advances, 11, 39508–39517.

[30] J.J. Irwin, et al., Automated docking screens: a feasibility study, J. Med. Chem. 52 (Sep. (18)) (2009) 5712–5720, doi:10.1021/jm9006966.

[31] Hagar M, Ahmed HA, Aljohani G, Alhaddad OA. Investigation of Some Antiviral N-Heterocycles as COVID 19 Drug: Molecular Docking and DFT



## Study of the adsorption of favipiravir derivatives on B12N12 nanocavities for the treatment of COVID-19 using DFT, QTAIM, and docking studies

Mohammad Taghi Baei\*

Department of Chemistry, Azadshahr Branch, Islamic Azad University, Azadshahr, Golestan, Iran

### ABSTRACT

In this study, the interaction of favipiravir derivatives including 6-chloro-3-hydroxy-pyrazine-2-carboxamide and 6-bromo-3-hydroxy-pyrazine-2-carboxamide with B12N12 nanocages as a potential option for the treatment of COVID-19 disease was investigated by the computational method PBE0-D3/6-31+G\*\* in both gas and aqueous phases. The results showed that the interaction of those derivatives on the B12N12 nanocages was significant and led to the formation of a relatively strong covalent bond between the boron atom of the nanocages and the nitrogen atom of those derivatives. The adsorption energy values for the B12N12/C5H4CIN3O2 complex were calculated to be -21.419 and -24.524 kcal/mol and for the B12N12/C5H4BrN3O2 complex to be -23.552 and -26.753 kcal/mol in the gas and aqueous phases, respectively. Vibrational frequency analyses showed that the complexes formed were structurally stable and the reactions were accompanied by negative enthalpy and free energy values. The adsorption energy values, polarity change, and solvation energy (Esol) in these complexes indicate that the B12N12 nanocage can act as a suitable nanocarrier for these molecules. The active sites of those compounds were investigated by molecular electrostatic potential (MEP) analysis. The significant decrease in the energy gap of those complexes after interaction indicated the high sensitivity of B12N12 nanocage in the detection of those derivatives. In the evaluation of those complexes, an increase in softness and chemical potential and a decrease in chemical hardness were observed, indicating high reactivity and low stability of the complexes. The UV-Vis spectrum also showed changes indicating an increase in the absorption wavelength. Finally, the antiviral activity of those derivatives and their complexes towards the main COVID-19 protease (6LU7 and PDB ID: 5R82) was investigated. The results showed that the B12N12/C5H4BrN3O2 complex has the ability to bind to the active site of the 6LU7 receptor, which could indicate the potential of this complex as an antiviral drug for the treatment of COVID-19.

**Keywords:** Adsorption, COVID-19, B12N12 nanocage, Docking, DFT