

مطالعه‌ی محاسباتی خواص آنتی‌اکسیدانی ویتامین E و توانایی آن در خنثی‌سازی رادیکال‌های آلکیل پراکسید

مهناز رحمانی، فرزانه زنجانی*، محبوبه طاهرخانی

گروه شیمی، واحد تاکستان، دانشگاه آزاد اسلامی، تاکستان، ایران

چکیده: در این پژوهش، عملکرد آنتی‌اکسیدانی آلفاتوکوفرول، α -TOCO یکی از گونه‌های فعال ویتامین E با رادیکال CCl_3O_2 با استفاده از نظریه تابعیت چگالی، DFT، و مدل پیوستار قطبش پذیر شبه هادی، CPCM، در سطح نظری $B3LYP/6-31G^{**}$ و سه فاز مختلف گاز، روغن و آب مطالعه شده است. محاسبات انرژی برهمکنش نشان می‌دهد که بین رادیکال CCl_3O_2 و α -TOCO نیروی جاذبه وجود دارد و مقدار آن در فاز روغنی و آب بیش‌تر از فاز گازی می‌باشد. مطالعه سازوکارهای انتقال الکترون، رایش اتم هیدروژن و اضافه‌شدن رادیکال نشان می‌دهد که فرایند اضافه‌شدن رادیکال نسبت به دیگر واکنش‌ها از نظر ترمودینامیکی مطلوب‌تر می‌باشد و فازهای روغنی و آبی هر دو فازهای مناسب برای انجام این نوع فرآیندها هستند. مقادیر کمیت‌های واکنش پذیر محاسبه شده نشان می‌دهد که α -TOCO در برابر رادیکال CCl_3O_2 تمایل به اکسیدشدن دارد که این تمایل در فاز آبی از همه بیشتر می‌باشد. همچنین با جذب رادیکال بر روی α -TOCO در هر فاز، خاصیت آنتی‌اکسیدانی α -TOCO کم می‌شود و الکترون پذیرندگی آن افزایش می‌یابد. نتایج محاسبات نظریه تابعیت چگالی وابسته به زمان، TD-DFT، نشان می‌دهند که طول‌موج بیشینه جذب، λ_{max} و قدرت نوسانگر متناظر با آن، f_{max} برای α -TOCO در فاز روغنی بیشتر از فاز گازی و آب می‌باشد. λ_{max} و f_{max} با جذب رادیکال بر روی α -TOCO به‌طور قابل ملاحظه تغییر می‌کند و در فازهای روغنی و آبی، λ_{max} هم‌تافت α -TOCO و CCl_3O_2 نزدیک به طول موج نور قرمز رنگ می‌شود. نتایج حاصل از محاسبات اتم‌ها در مولکول‌ها، AIM، نشان می‌دهند که برهمکنش‌های ایجاد شده بین α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 در هر سه فاز از نوع پیوند هیدروژنی و واندروالسی است با این تفاوت که تعداد پیوندها و قدرت پیوندهای ایجاد شده به ترتیب از فاز روغنی به فاز آبی و از فاز آبی به فاز گازی کاهش می‌یابد. این نتیجه با مقادیر محاسبه شده برای انرژی‌های برهمکنش و مقادیر کمیت‌های ترمودینامیکی واکنش اضافه‌شدن رادیکال به α -TOCO مطابقت دارد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین E، رادیکال آلکیل پراکسید، DFT، TDDFT، AIM

KEYWORDS: vitamin E, alkyl peroxide radical, DFT, TDDFT, AIM

مقدمه

در فعال کردن واکنش‌های شیمیایی ضروری شرکت می‌کنند. ویتامین E در سال ۱۹۲۰ میلادی به عنوان ترکیبی محلول در چربی

ویتامین‌ها ترکیبات آلی هستند که برای انجام واکنش‌های خاص متابولیک ضروری‌اند. بیشتر آن‌ها به عنوان کوآنزیم یا جزیی از آنزیم

* عهده‌دار مکاتبات

+E- mail: fzanjanchi@yahoo.com

اکسیدکننده در ارگانسیم باید تا حدودی متعادل باشد. چنین تعادلی تنها زمانی می‌تواند تأمین شود که اکسیدان‌های اضافی توسط مواد سپور معروف به آنتی‌اکسیدان‌ها غیرفعال شوند. تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است توسط عوامل سلولی و بیولوژیکی برهم بخورد [۱۲-۱۰]. به هم خوردن این تعادل منجر به افزایش میزان رادیکال‌های آزاد و آسیب سلولی می‌شود. نشان داده شده است که رادیکال‌های آزاد می‌توانند در هر دو شرایط درون‌تنی^{۱۴} و برون‌تنی^{۱۵} به پروتئین‌ها، چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و DNA آسیب برسانند [۱۳، ۱۲]. تتراکلرید کربن یک عامل سمیت کبدی است که از نظر بیوشیمیایی و آسیب‌شناسی مورد بررسی قرار گرفته است. CCl₄ باعث تخریب بسیاری از اندام‌ها مانند کبد، تیموس، غدد لنفاوی، طحال، کلیه‌ها، مغز و لوزالمعده می‌شود [۱۶-۱۴]. CCl₄ به رادیکال تری کلرومتیل تبدیل می‌شود که به نوبه خود با اکسیژن واکنش داده و رادیکال بسیار فعال تری کلرومتیل پراکسید، CCl₃O₂، را تشکیل می‌دهد. رادیکال CCl₃O₂ می‌تواند با غیرفعال کردن مستقیم آنزیم‌ها از طریق پروتئین‌های غشایی و پیوندهای کووالانسی یا با تأثیر بر اسیدهای چرب غشایی و پراکسیداسیون لیپیدی، واکنش آلیکله شدن را القا کند [۱۹-۱۷]. در پراکسیداسیون لیپیدها مواد مختلفی تولید می‌شود که فعالیت‌های بیولوژیکی زیادی دارند، از جمله تأثیرات آن بر تقسیم سلولی و تشکیل تومورهای کبدی را می‌توان نام برد [۲۰، ۲۱]. به همین دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد رادیکالی ویتامین‌ها در سال‌های اخیر مورد مطالعه گسترده قرار گرفته‌اند. برخی از ایزومرهای ویتامین E آنتی‌اکسیدان قوی هستند و توانایی کاهش آسیب‌های رادیکال‌های آزاد را دارند، از التهاب جلوگیری می‌کنند، باعث افزایش ایمنی بدن می‌شوند و از بیماری‌های قلبی جلوگیری می‌کنند [۲۲].

از مطالعات تجربی انجام شده در این زمینه را می‌توان به کار شامولیترات و میسون^{۱۶} اشاره کرد که در آن با روش طیف‌سنجی ESR واکنش بین ویتامین E و آلکیل پراکسید بررسی شده و رادیکال‌های فنوکسیل ویتامین E که در نتیجه از بین بردن رادیکال پراکسیل حاصل می‌شوند، شناسایی شده‌اند [۲۳]. علاوه بر آن،

و ضد سقط جنین شناخته شد و نام علمی آن توکوفرول^۱ است. این عبارت از واژه‌ی یونانی توکو^۲ به معنی به دنیا آوردن بچه و فرین^۳ به معنی حمل یا تحمل گرفته شده است. پسوند ال^۴ نیز نشان می‌دهد که این ماده الکل می‌باشد [۱]. ویتامین E هشت ایزوفرم دارد: α ، β ، γ ، δ ، ϵ ، ζ ، η و θ . توکوترینول^۵ توکوفرول‌ها و توکوترینول‌ها به ترتیب دارای یک زنجیره جانبی اشباع شده و اشباع نشده با سه پیوند دوگانه هستند. فرم‌های α در حلقه کروموتن، دارای سه گروه متیل هستند [۲]. نتایج مطالعات انجام شده بر روی این ایزوفرم‌ها نشان می‌دهد که عملکرد زنجیره، به صورت افزایش حلالیت توکوفرول‌ها در لیپیدها است و بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن‌ها تأثیر نمی‌گذارد. بنابراین، در بسیاری از مطالعات تجربی و نظری، تنها از ساختارهای مدل توکوفرول‌ها استفاده می‌شود. تعدادی از این مدل‌ها، شامل زنجیره فیتیل نیستند در حالی که در بعضی مدل‌ها، زنجیره با گروه متیل یا اتیل جایگزین می‌شوند [۸-۳]. از طرفی مطالعات انجام شده توسط کلین^۶ و همکاران^۶ بر روی آنتالپی واکنش‌های مربوط به سه سازوکار اکسیدکنندگی توکوفرول و شش کروموتن با استفاده از روش B3LYP/6-311++G** نشان می‌دهد که α توکوفرول دارای کمترین آنتالپی‌های تفکیک پیوند^۷ O-H، BDE، انتقال الکترون^۸، ETE، پتانسیل یونش^۹، IP، و پروتون‌خواهی^{۱۰}، PA، می‌باشد و همه ایزوفرم‌های توکوفرول دارای آنتالپی تفکیک پروتون، PDE، یکسان هستند. در نتیجه آنتالپی واکنش‌های مربوط به سازوکارهای انتقال اتم هیدروژن^{۱۱}، HAT، انتقال تک الکترون به دنبال انتقال الکترون^{۱۲}، SETPT، و انتقال الکترون از دست دادن پروتون متوالی^{۱۳}، SPLET، بالاترین اثربخشی آنتی‌اکسیدانی α توکوفرول را تأیید می‌کنند. بنابراین با توجه به نتایج بالا، در این پژوهش تنها به مطالعه بر روی گونه α توکوفرول اکتفا شده است [۹].

با توجه به این که واکنش‌های بیوشیمیایی به طور مداوم در موجودات زنده رخ می‌دهند، می‌توان گفت که عوامل اکسیدکننده در متابولیسم به طور مداوم تولید می‌شوند. بنابراین، میزان عوامل

(۱) Tocopherol

(۳) Pherein

(۵) Tocotrienol

(۷) Bond Dissociation Enthalpy

(۹) Ionization Potential,

(۱۱) Hydrogen Atom transfer

(۱۳) Sequential Proton loss Electron Transfer

(۱۵) Vitro

(۲) Tocos

(۴) OI

(۶) Klein

(۸) Electron Transfer Enthalpy

(۱۰) Proton Affinity

(۱۲) Single-Electron Transfer Followed by Proton Transfer

(۱۴) Vivo

(۱۶) Chamulitrat and Mason

با رادیکال CCl_3O_2 استفاده می‌شود.

بخش نظری

در این پژوهش، از بین هشت گونه ویتامین E، تنها گونه آلفاتوکوفرول، α -TOCO، که بیش‌ترین تاثیر آنتی‌اکسیدانی را با تخریب رادیکال‌های پروکسیل لیپید در محیط‌های برون‌تنی و درون‌تنی دارند، مورد بحث و بررسی قرار گرفته است [۲۸، ۲۶، ۲۲، ۹، ۴]. برای مطالعه، ابتدا ساختار مولکولی α -TOCO، $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$ ، و رادیکال CCl_3O_2 ، R، با برنامه گوس‌ویو^{۱۲} [۲۹] ترسیم و سپس با نرم‌افزار گوسین^{۱۳} ۰۹ [۳۰] در سطح نظری B3LYP/6-31G** [۳۱، ۳۲] بهینه‌سازی شدند. جهت اطمینان از پایداری ساختارها و محاسبه کمیت‌های ترمودینامیکی، محاسبات بسامدهای ارتعاشی^{۱۴} روی α -TOCO و رادیکال به‌طور مجزا انجام شد. ساختار بهینه‌شده مولکولی α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 در شکل ۱ نشان داده شده است.

بعد از بهینه‌سازی کامل و اطمینان از پایداری ساختارها (صفر شدن تعداد شیوه‌های منفی^{۱۵}، NIMAG=0)، برای یافتن واکنش‌پذیرترین موقعیت α -TOCO در برابر رادیکال از نظریه اوربیتال مولکولی مرزی^{۱۶} (نظریه واکنش‌پذیری یا انتخاب فوکویی^{۱۷}) [۳۳] استفاده شد.

برای شرایط عمومی واکنش‌پذیری شیمیایی، دو نوع اوربیتال وجود دارند که دارای اهمیت خاصی هستند. اوربیتال اشغال‌شده‌ای که در بالاترین سطح انرژی^{۱۸}، HOMO، و اوربیتال اشغال‌نشده‌ای که دارای پایین‌ترین انرژی^{۱۹}، LUMO، می‌باشند. این اوربیتال‌ها به عنوان اوربیتال‌های مرزی شناخته می‌شوند. به‌طور کلی مطابق با این نظریه، واکنش شیمیایی بین دو گونه A و B ترجیحاً در یک جهتی پیش می‌رود که موثرترین همپوشانی بین HOMO از A و LUMO از B یا بالعکس ایجاد شود. در برهمکنش یک الکترون‌دهنده با یک الکترون‌پذیرنده برهمکنش اوربیتالی بین HOMO از دهنده و LUMO از پذیرنده حاکم است. برای الکترون‌دوست‌ها^{۲۰} چگالی الکترونی HOMO با واکنش‌پذیرترین موقعیت‌ها ارتباط دارد. در حالی که چگالی الکترونی LUMO موقعیت‌های فعال در مقابل

در مطالعات برتون و همکاران^۱، ثابت‌های سرعت واکنش ربایش اتم هیدروژن^۲ با رادیکال‌های پروکسیل از α توکوفرول و دیگر ساختارهای مشابه با روش‌های مهار خوداکسیداسیون استاین^۳ (IAS) و EPR جنبشی فلاش لیزری مستقل^۴ اندازه‌گیری و مقایسه شده‌اند [۴]. اثر حلال‌های قطبی و پروتون‌دار^۵ با حلال‌های غیرقطبی و بی‌پروتون^۶ بر هم‌افزایی آنتی‌اکسیدان‌های α توکوفرول و هیدروکسی تولوئن بوتیل^۷ (BHT)، توسط مارتو و همکاران^۸ مطالعه شده است [۲۴]. از نتایج این تحقیق می‌توان در بکارگیری حلال مناسب برای جلوگیری از تخریب اکسیداتیو آنتی‌اکسیدان‌ها و بازسازی مجدد آن‌ها بالاخص در صنعت استفاده کرد.

بنابر دانش نویسندگان، در حال حاضر مطالعه نظری و محاسباتی روی ترکیب ویتامین E به‌خصوص خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن در برابر رادیکال‌های آزاد به‌طور محدود انجام شده است، بنابراین مطالعه ساختار الکترونی و سازوکار عملکرد این ترکیب در برابر رادیکال‌های آزاد می‌تواند بسیار مفید باشد. در کارهای محاسباتی پیشین، خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین E محاسبه و با ترکیباتی مانند کاروتنوئیدها و ملاتونین‌ها مقایسه شده است و یا خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین E در سازوکارهای مانند HAT، SETPT و SPLET مطالعه شده است [۲۷، ۲۵، ۹-۳، ۷]. در این تحقیق هدف این است که برهمکنش ایزومر α توکوفرول ویتامین E با یک رادیکال آلکیل پراکسید در سازوکارهای انتقال الکترون^۹، ربایش اتم هیدروژن به‌وسیله رادیکال و اضافه شدن رادیکال^{۱۰} به ویتامین E برای تشکیل یک محصول افزایشی^{۱۱} مورد بحث و بررسی نظری قرار گیرد و اثر حلال روی چگونگی انجام واکنش مطالعه شود. به همین دلیل گونه‌های موردنظر در فاز گازی و حلال‌های قطبی (آب) و غیرقطبی (روغن) در سطح نظری B3LYP/6-31G** مورد مطالعه قرار می‌گیرند و نتایج بحث و بررسی می‌شوند. علاوه بر این، در این پژوهش برای اولین بار با بکارگیری نظریه TDDFT طیف جذبی α توکوفرول و هم‌تافت آن با رادیکال CCl_3O_2 محاسبه و تغییرات آن بررسی می‌شود. همچنین از تجزیه و تحلیل AIM برای ارزیابی برهمکنش α توکوفرول

(۱) Burton

(۳) Inhibited Autoxidation of Styrene

(۵) Protic

(۷) Butylated Tydroxy Toluene

(۹) Electron Transfer

(۱۱) Adduct

(۱۳) Gaussian

(۱۵) Number of Imaginary Frequency

(۱۷) The Fukui Theory of Reactivity and selection

(۱۹) Lowest Unoccupied Molecular Orbital

(۲) Hydrogen atom Abstraction

(۴) Independent laser-Flash Kinetic EPR

(۶) Aprotic

(۸) Marteau

(۱۰) Radical Addition

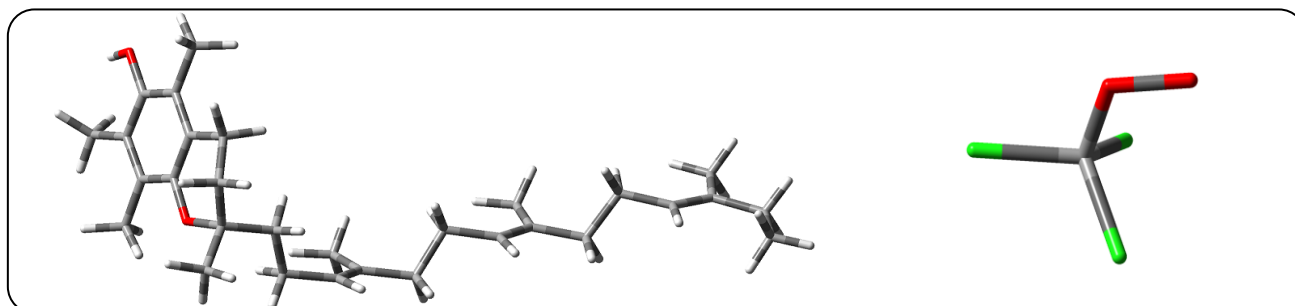
(۱۲) GaussView

(۱۴) Vibrational Frequencies

(۱۶) Frontier Molecular Orbital Theory

(۱۸) Highest Occupied Molecular Orbital

(۲۰) Electrophile



شکل ۱. ساختار مولکولی α -TOCO (چپ) و رادیکال CCl_3O_2 (راست) بهینه شده در سطح نظری $\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}^{**}$: در شکل اتم‌های کربن، هیدروژن، اکسیژن و کلر به ترتیب به رنگ‌های خاکستری، سفید، قرمز و سبز نمایش داده شده‌اند.

جدول ۱. نقشه کامل الکترون‌دهنده و پذیرنده FEDAM

| | | |
|------|--------------------|---------------------|
| ↑ IP | الکترون پذیرنده بد | الکترون پذیرنده خوب |
| | الکترون دهنده بد | الکترون دهنده خوب |
| | الکترون پذیرنده بد | الکترون پذیرنده خوب |
| | الکترون دهنده خوب | الکترون دهنده خوب |
| | EA → | |

انرژی‌های HOMO و LUMO (یا $-EA$ و $-IP$) به ترتیب حساسیت‌پذیری مولکول‌ها به حمله‌ی الکترون‌دوستی و هسته‌دوستی را نشان می‌دهند. گاف HOMO-LUMO، Δ ، معیار واکنش‌پذیری شیمیایی یک مولکول است. پتانسیل شیمیایی، μ و سختی، η ، به‌طور گسترده‌ای برای پیش‌بینی رفتار شیمیایی استفاده می‌شود. پتانسیل شیمیایی، μ ، معیاری برای گرایش یک سامانه برای به‌دست آوردن یا از دست دادن الکترون است. مقادیر بزرگ منفی μ نشان‌دهنده الکترون‌پذیری و مقادیر کوچک منفی μ نشان‌دهنده الکترون‌دهندگی خوب سامانه مورد مطالعه است. سختی شیمیایی، η ، مقاومت مولکول‌ها را در برابر انتقال بار درون مولکولی (ICT)^(۱) توصیف می‌کند [۴۴-۴۱].

در نقشه FEDAM جدول ۱ مقادیر IP نسبت به EA رسم شده و به ما اجازه می‌دهد که مواد را برحسب الکترون‌پذیری یا الکترون‌دهندگی طبقه‌بندی کنیم [۴۸-۴۵]. الکترون‌ها از مولکول‌های قرارداده شده در پایین سمت چپ (الکترون‌دهنده خوب) به مولکول‌های دیگری که در بالا سمت راست (الکترون‌پذیرنده خوب) منتقل می‌شود. ترکیبات با مقادیر IP کم، آسانتر اکسید می‌شوند. از طرف دیگر، مقادیر بزرگ و مثبت EA، مولکول‌هایی با یک ظرفیت بزرگ‌تر پذیرش الکترون‌ها را نشان می‌دهد و آسان‌تر احیاء می‌شوند.

هسته‌دوست‌ها^(۱) را تعیین می‌کند. در نظریه فوکویی، شاخص واکنش‌پذیری از مربع ضرایب اوربیتال‌های مرزی محاسبه می‌شود. شاخص واکنش‌پذیری الکترون‌دوستی از مربع ضرایب HOMO، $f_r^{(E)} = \sum_i (C_{ri}^{HOMO})^2$ و هسته‌دوستی از مربع ضرایب LUMO، $f_r^{(N)} = \sum_i (C_{ri}^{LUMO})^2$ در موقعیت r به‌دست می‌آید و برای حمله رادیکال‌های آزاد، این شاخص به‌صورت $f_r^{(R)} = \sum_i [(C_{ri}^{HOMO})^2 + (C_{ri}^{LUMO})^2]$ محاسبه می‌گردد. i تعداد اوربیتال‌های اتمی می‌باشد. مقدار $f_r^{(R)}$ بزرگتر، واکنش‌پذیری بیش‌تر آن موقعیت را به حمله رادیکالی نتیجه می‌دهد [۳۴]. در این پژوهش، سازوکار انتقال الکترون براساس کمیت‌های پتانسیل یونش^(۲)، IP، الکترون‌خواهی^(۳)، EA، الکترون‌پذیرندگی^(۴)، ω^+ ، الکترون‌دهندگی^(۵)، ω^- ، پتانسیل شیمیایی^(۶)، μ ، سختی شیمیایی^(۷)، η محاسبه شده برای ساختارهای بهینه‌شده و نقشه کامل الکترون‌پذیرنده-دهنده^(۸)، FEDAM، تجزیه و تحلیل می‌شود. طبق قضیه کوپمنز^(۹) انرژی‌های HOMO و LUMO به ترتیب برابر با منفی پتانسیل یونش، $-IP$ ، و منفی الکترون‌خواهی، $-EA$ ، هستند [۳۵]. شاخص‌های واکنش‌پذیری از مقادیر IP و EA به صورت زیر به‌دست می‌آیند [۴۰-۳۶]:

$$\omega^+ \approx \frac{(IP+3EA)^2}{16(IP-EA)} \quad (۱)$$

$$\omega^- \approx \frac{(3IP+EA)^2}{16(IP-EA)} \quad (۲)$$

$$\mu = -\left(\frac{IP+EA}{2}\right) \quad (۳)$$

$$\eta = \left(\frac{IP-EA}{2}\right) \quad (۴)$$

(۱) Nucleophile

(۳) Electron Affinity

(۵) Electrodonating

(۷) Chemical Hardness

(۹) Koopmans' Theorem

(۲) Ionization Potential

(۴) Electroaccepting

(۶) Chemical Potential

(۸) Full-Electron Donor-Acceptor map

(۱۰) Inter Change Transfer

جدول ۲. چگالی الکترونی مرزی برای حمله رادیکال در موقعیت‌های اتمی کربن، $f_r^{(R)}$ محاسبه شده برای ساختار α -TOCO بهینه شده در سطح نظری B3LYP/6-31G**

| | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| C_1 | C_2 | C_3 | C_4 | C_5 |
| ۰/۲۴۱۴۰۶ | ۰/۲۰۰۴۵۹ | ۰/۰۰۹۱۲۳ | ۰/۲۴۵۱۱۷ | ۰/۱۹۶۶۹۰ |
| C_6 | C_7 | C_8 | C_9 | C_{10} |
| ۰/۰۰۷۲۶۸ | ۰/۰۲۴۹۹۷ | ۰/۰۴۶۷۷۶ | ۰/۰۰۵۷۹۳ | ۰/۰۱۳۱۵۷ |
| C_{11} | C_{12} | C_{13} | C_{14} | C_{15} |
| ۰/۰۰۸۴۲۵ | ۰/۰۱۶۹۶۱ | ۰/۰۰۵۶۷۰ | ۰/۰۰۶۸۵۸ | ۰/۰۰۱۳۳۶ |
| C_{16} | C_{17} | C_{18} | C_{19} | C_{20} |
| ۰/۰۰۰۰۳۴ | ۰/۰۰۰۰۳۴ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۷ | ۰/۰۰۰۰۰۰ |
| C_{21} | C_{22} | C_{23} | C_{24} | C_{25} |
| ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ |
| C_{26} | C_{27} | C_{28} | C_{29} | |
| ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰۰۰ | |

چگالی‌های الکترونی، $\rho(r)$ ، و لاپلاسیان مربوط به نقاط بحرانی پیوند، $\nabla^2\rho(r)$ ، برای هم‌تافت α -TOCO، CCl_3O_2 ، R/α -TOCO، با استفاده از نرم‌افزار AIM2000 محاسبه شده‌اند [۵۶].

نتایج و بحث

مطالعه ساختار الکترونی و ترمودینامیک پیوندی

در این تحقیق، ساختارهای الکترونی مولکول α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 در ابتدا با استفاده از برنامه گوس و یو ترسیم و سپس با نرم‌افزار گوسین ۰۹ با استفاده از تابعیت هیبریدی B3LYP و مجموعه پایه 6-31G** بهینه‌سازی شدند. محاسبات بسامدهای ارتعاشی در همان سطح نظری بر روی ساختارهای بهینه‌شده برای اطمینان از پایداری سامانه‌ها و بعداً برای ارزیابی سهم انرژی آزاد گیس انجام شد. ساختارهای بهینه α -TOCO و CCl_3O_2 در شکل ۱ نشان داده شده است. پس از بهینه‌سازی کامل و اطمینان از پایداری ساختارها (تعداد بسامدهای مجازی برابر با صفر یا $\text{NIMAG} = 0$ ، از نظریه اوربیتال مولکولی مرزی [۳۳] برای یافتن واکنش‌پذیرترین موقعیت اجزای واکنش استفاده شد. در جدول ۲ مقادیر $f_r^{(R)}$ برای ۲۹ اتم کربن α -TOCO فهرست شده است. نتایج گزارش شده در جدول (۲) نشان می‌دهد که چگالی الکترونی روی اتم شماره ۴، C_4 ، بزرگتر از سایر اتم‌ها می‌باشد. بنابراین محتمل‌ترین موقعیت برای حمله رادیکال CCl_3O_2 به α -TOCO همین اتم می‌باشد.

در مطالعه حاضر، دو مجموعه HOMO و LUMO (α -HOMO، α -LUMO، β -HOMO و β -LUMO) برای رادیکال CCl_3O_2 و هم‌تافت R/α -TOCO، CCl_3O_2 و α -TOCO مربوط به پیکربندی بدون محدودیت پوسته باز آنها وجود دارد. برای این سامانه‌ها، قضیه کوپمنز فقط برای سطوح انرژی α -HOMO و α -LUMO به کار رفته است.

بر اساس اصل HSAB^۱ یک واکنش شیمیایی اسید - باز، $A + B \rightarrow A:B$ ، به صورت یک فرایند دو مرحله‌ای: (I) انتقال مقداری بار از B به A و (II) تشکیل پیوند واقعی در نظر گرفته می‌شود که مقدار بار منتقل شده از B به A در شکل A:B با ΔN به شرح زیر محاسبه می‌شود [۴۹، ۳۸، ۳۶]:

$$\Delta N = \left[\frac{\mu_B - \mu_A}{2(\eta_B + \eta_A)} \right] \quad (5)$$

که μ و η ، به ترتیب پتانسیل شیمیایی و سختی گونه‌های A و B هستند. در این مطالعه، برهمکنش α -TOCO با رادیکال CCl_3O_2 به ترتیب با نقش A و B در نظر گرفته شده است.

در این تحقیق برای در نظر گرفتن اثر حلال از طرح پیوسته قطبش‌پذیر شبه‌هادی^۲، CPCM، استفاده شده است. این روش از طرح پیوسته اوساگر^۳ به دست آمده و توسط توماسی^۴ و همکاران فرمول‌بندی شده است [۵۰]. در این مدل حلال به صورت یک محیط پیوسته با ثابت دی‌الکتریک یکنواخت در نظر گرفته شده که حل‌شونده به صورت یک حفره کروی درون آن قرار دارد. قطبیت مولکول می‌تواند یک دوقطبی در محیط ایجاد کند و میدان الکتریکی ایجاد شده بوسیله قطبیت حلال می‌تواند با دوقطبی مولکول حل‌شونده برهمکنش داشته باشد که سبب پایداری شبکه می‌شود. برای بررسی اثر حلال در برهمکنش رادیکال با ویتامین E دو نوع حلال روغن گیاهی (روغن موجود در آفتابگردان، زیتون یا کانولا) و آب با ثابت‌های دی‌الکتریک کاملاً متفاوت ($\epsilon_{\text{water}} = 78/3$ و $\epsilon_{\text{oil}} = 3/1$) در نظر گرفتیم. انتقال الکترونی عمودی هر ساختار بهینه‌شده با استفاده از نظریه تابعیت چگالی وابسته به زمان^۵، TD-DFT، در همان سطح نظری مورد استفاده در محاسبات بهینه‌سازی ساختار و همچنین الگوریتم CPCM برای مطالعه اثر حلال‌ها استفاده شده است [۵۳-۵۱].

چگالی‌های الکترونی و برهمکنش‌های بین مولکولی بر اساس نظریه اتم‌ها در مولکول‌ها^۶، AIM، بررسی شده‌اند [۵۴، ۵۵].

(۱) Hard and Soft Acids and Bases

(۲) Onsager Continuum Model

(۳) Time-Dependent Density Functional Theory

(۴) Conductor-Like Polarizable Continuum

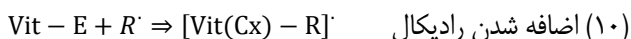
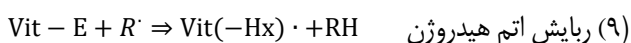
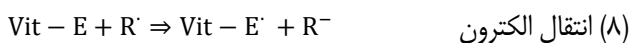
(۵) Tomasi

(۶) Atoms In Molecules

جدول ۳. انرژی‌های برهمکنش محاسبه شده با روش‌های مختلف، ΔE_{int}^{CP} و ΔE_{int} (kJ/mol) برای هم‌تافت R/ α -TOCO در فازهای خلاء، روغن و آب در سطح نظری B3LYP/6-31G**

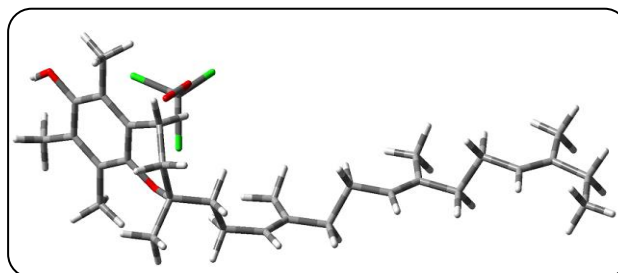
| | خلاء | روغن | آب |
|-----------------------|---------|---------|---------|
| ΔE_{int} | -۱۲/۷۱۶ | -۱۹/۲۷۸ | -۲۴/۷۷۵ |
| ΔE_{int}^{CP} | ۸۹/۱۳۰ | -۳۶/۸۹۷ | -۳۴/۱۰۰ |

رادیکال با ویتامین E، این محاسبات علاوه بر فاز گازی در حلال‌های روغن و آب نیز انجام شد که نتایج به‌دست آمده در جدول ۳ گزارش شده‌اند. نتایج نشان می‌دهند که بین α -TOCO و رادیکال در حلال‌های روغن و آب نیروی جاذبه وجود دارد و انرژی برهم‌کنش حاصل از این نیروی جاذبه در حلال‌های روغن و آب تقریباً یکسان است. مهم‌ترین سازوکارهای موجود ممکن برای جاروب کردن^۴ رادیکال‌های آزاد توسط ویتامین E، انتقال الکترون، ربایش اتم هیدروژن بوسیله رادیکال و اضافه شدن رادیکال به ویتامین E برای تشکیل یک محصول افزایشی می‌باشد [۲۲، ۲۷]. این سازوکارها در معادله‌های شیمیایی زیر به صورت نمایشی نوشته شده‌اند:



که Hx اتم هیدروژن ربوده شده و Cx اتم کربنی است که رادیکال به آن برای تشکیل محصول افزایشی اضافه می‌شود. اهمیت نسبی این سازوکارها به خواص شیمیایی ویژه واکنش‌گرها (α -TOCO و CCl_3O_2) و قطبیت حلال مورد استفاده وابسته می‌باشد. با توجه به این که محتمل‌ترین موقعیت برای حمله‌ی رادیکال به α -TOCO، اتم C_4 از حلقه‌ی بنزنی ویتامین E است که هیدروژن ندارد، بنابراین واکنش ۹ روی اتم C_8 که دارای بالاترین $f_r^{(R)}$ بعد از اتم‌های حلقه بنزنی است، انجام شد. واکنش‌های ۸ الی ۱۰ در سه فاز گاز، روغن و آب مورد بحث و بررسی قرار گرفته و نتایج به‌دست آمده برای کمیت‌های ΔH ، ΔS و ΔG آن‌ها در شرایط استاندارد $P=1 \text{ atm}$ و $T=298.15 \text{ K}$ در جدول ۴ گزارش شده است.

مقادیر ΔH محاسبه شده برای واکنش‌های انتقال و ربایش اتم هیدروژن در هر سه فاز مثبت (واکنش‌ها گرماگیر) و برای واکنش اضافه شدن



شکل ۲. سامانه بهینه شده حاصل از جذب رادیکال CCl_3O_2 بر روی α -TOCO در سطح نظری B3LYP/6-31G**

برای انجام واکنش، رادیکال CCl_3O_2 را به اتم شماره ۴، C_4 ، نزدیک کرده و سپس سامانه حاصل را با برنامه گوسین بهینه‌سازی می‌کنیم. جهت اطمینان از پایداری سامانه حاصل و محاسبه کمیت‌های ترمودینامیکی، محاسبات بسامدهای ارتعاشی نیز روی ساختارهای بهینه شده انجام می‌شود. صفر شدن تعداد شیوه‌های منفی، پایداری هم‌تافت بهینه شده را تایید می‌کند. ساختار سامانه حاصل در شکل ۲ نمایش داده شده است.

انرژی برهمکنش بین رادیکال CCl_3O_2 و α -TOCO را می‌توان از معادله زیر محاسبه کرد:

$$\Delta E_{int} = E^{(R/\alpha\text{-TOCO})} - E^{(R)} - E^{(\alpha\text{-TOCO})} \quad (۶)$$

که $E^{(R/\alpha\text{-TOCO})}$ انرژی کل رادیکال جذب شده روی α -TOCO، $E^{(R)}$ انرژی رادیکال CCl_3O_2 و $E^{(\alpha\text{-TOCO})}$ انرژی α -TOCO بهینه‌شده به‌طور مجزا در هر فاز محاسبه شده است. اما به جهت محاسبه دقیق‌تر میزان برهمکنش بین رادیکال CCl_3O_2 و α -TOCO از معادله زیر استفاده می‌کنیم که در آن اصلاح از بالا به پایین^۱ در نظر گرفته شده است.

$$\Delta E_{int}^{CP} = E_{DCBS}^{(R/\alpha\text{-TOCO})} - E_{DCBS}^{(\alpha\text{-TOCO})} - E_{DCBS}^{(R)} + [E_{MCBS}^{\prime(\alpha\text{-TOCO})} - E_{MCBS}^{(\alpha\text{-TOCO})}] + [E_{MCBS}^{\prime(R)} - E_{MCBS}^{(R)}] \quad (۷)$$

که $E^{(R/\alpha\text{-TOCO})}$ ، $E^{(\alpha\text{-TOCO})}$ و $E^{(R)}$ به ترتیب انرژی‌های بهینه‌شده هم‌تافت R/ α -TOCO، مولکول α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 می‌باشند. $E^{\prime(\alpha\text{-TOCO})}$ و $E^{\prime(R)}$ انرژی‌های α -TOCO و رادیکال جدا شده از هم با همان هندسه‌ها در سامانه ترکیبی می‌باشند. DCBS^2 و MCBS^3 به ترتیب مجموعه‌های پایه متمرکز روی دو پاره و تک پاره‌ها هستند. برای مطالعه اثر حلال بر روی واکنش

(۱) Counterpoise Correction

(۳) Monomer-Centered Basis Set

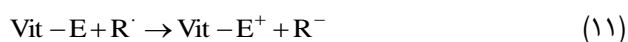
(۲) Dimmer-Centered Basis Set

(۴) Scavenge

در بقیه موارد ΔG اعداد مثبت بسیار کوچکی هستند. با توجه به این مقادیر از ΔG می‌توان پیش‌بینی کرد که مقدار ثابت تعادل، K ، این فرایندها عددی کوچک می‌باشد ($\Delta G = -RT \ln K$) یعنی فرایندها در هیچ جهتی کامل نخواهند بود و بازدهی فرایند کم می‌باشد. با توجه به این که ΔH و ΔS در همه موارد به جزء فرایند اضافه شدن رادیکال در فازهای روغنی و آبی مثبت می‌باشد می‌توان نتیجه گرفت که واکنش‌ها در دمای بالا خودبخودی می‌شوند و می‌توان با افزایش دما بازدهی را ارتقا داد. همچنین فرایند اضافه شدن رادیکال در درجه حرارت اتاق (25°C) نسبت به دیگر واکنش‌ها از نظر ترمودینامیکی مطلوب‌تر می‌باشد و فازهای روغنی و آبی هر دو فازهای مناسب برای انجام این نوع واکنش می‌باشند.

به منظور تجزیه و تحلیل واکنش‌پذیری الکترون‌دوستی و هسته‌دوستی اجزای واکنش، کمیت‌های عددی مهم پتانسیل یونیزاسیون، IP ، الکترون‌خواهی، EA ، الکترون‌پذیری، ω^+ ، و الکترون‌دهندگی، ω^- ، گاف HOMO-LUMO، Δ ، پتانسیل شیمیایی، μ ، سختی شیمیایی، η ، برای ساختارهای بهینه‌شده α -TOCO رادیکال CCl_3O_2 ، R ، و هم‌تافت R/α -TOCO، و انتقال الکترون از α -TOCO به رادیکال، ΔN ، در هم‌تافت‌های R/α -TOCO در سطح نظری $B3LYP/6-31G^{**}$ در فازهای گاز، روغن و آب محاسبه و در جدول ۵ گزارش شده است.

نتایج محاسبات شاخص‌های واکنش‌پذیری نشان می‌دهد که در هر سه فاز مورد مطالعه (گاز، روغن و آب) مقادیر IP ، EA ، ω^+ ، ω^- و Δ برای α -TOCO کمتر از رادیکال است. روند مشابهی در فازهای روغن و آب وجود دارد. با توجه به مقادیر به دست آمده، می‌توان نتیجه گرفت که α -TOCO در برابر رادیکال خاصیت آنتی‌اکسیدانی (الکترون‌دهندگی) را دارد. همچنین نتایج نشان می‌دهد که با جذب رادیکال بر روی α -TOCO در هر فاز تمایل به اکسید شدن α -TOCO را کم می‌کند و تمایل به الکترون‌پذیری در α -TOCO افزایش می‌یابد. با مقایسه مقادیر IP و EA به دست آمده α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 می‌توان نتیجه گرفت که ظرفیت پذیرش الکترون برای α -TOCO کمتر از رادیکال آزاد است و α -TOCO در برابر رادیکال CCl_3O_2 به عنوان یک الکترون‌دهنده خوب محسوب می‌شود و بنابراین، سازوکار عمومی به صورت زیر می‌شود:



بنابراین، ویتامین E یک ضد رادیکال موثر برای رادیکال مورد مطالعه است.

جدول ۴. مقادیر ΔH (kJ/mol)، ΔS (J/K mol) و ΔG (kJ/mol) برای واکنش‌های انتقال الکترون، ربایش اتم هیدروژن و اضافه شدن رادیکال در سه فاز خلاء، روغن و آب به دست آمده برای ساختارهای بهینه شده اجزاء واکنش در سطح نظری $B3LYP/6-31G^{**}$

| خلاء | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|
| | ΔH | ΔS | ΔG |
| انتقال الکترون | ۳۸۰/۱۸۴ | ۳/۵۹۹ | ۳۷۹/۱۰۵ |
| ربایش اتم هیدروژن | ۴۱/۵۲۴ | ۲/۲۲۰ | ۴۰/۸۷۶ |
| اضافه شدن رادیکال | ۰/۱۰۹ | -۰/۳۹۷ | ۰/۲۲۶ |
| روغن | | | |
| انتقال الکترون | ۱۴۹/۴۳۱ | ۱۲/۳۲۳ | ۱۴۵/۷۵۷ |
| ربایش اتم هیدروژن | ۴۰/۶۷۶ | ۸/۷۳۲ | ۳۸/۰۸۰ |
| اضافه شدن رادیکال | -۰/۰۲۵ | -۰/۲۴۷ | -۰/۰۵۰ |
| آب | | | |
| انتقال الکترون | ۳۱/۳۶۷ | ۴/۹۷۴ | ۲۸/۶۲۹ |
| ربایش اتم هیدروژن | ۳۶/۶۸۰ | ۸/۰۴۶ | ۳۴/۲۸۰ |
| اضافه شدن رادیکال | -۰/۰۲۵ | -۰/۲۴۷ | -۰/۰۵۰ |

رادیکال در فاز خلاء مثبت و در فاز روغنی و آبی منفی (واکنش گرمازا) می‌باشند. مقادیر ΔS برای واکنش اضافه شدن رادیکال در هر سه فاز (به دلیل این که محصول واکنش یک جزء می‌باشد)، منفی می‌باشد و ΔS واکنش‌های دیگر در فازهای مطالعه شده مثبت به دست آمده است. مقادیر ΔG برای واکنش‌های مطالعه شده در هر سه فاز مثبت است با این تفاوت مقادیر ΔG در واکنش‌های ربایش اتم هیدروژن و اضافه شدن رادیکال نسبت به واکنش انتقال الکترون به طور قابل ملاحظه کوچک‌تر است که این نتیجه ارجح بودن این واکنش‌ها را نسبت به واکنش انتقال الکترون نشان می‌دهد. مقادیر ΔG در واکنش‌های انتقال الکترون و ربایش اتم هیدروژن به ترتیب از فاز گازی به فاز روغنی و از فاز روغنی به فاز آبی کاهش پیدا می‌کند که این روند کاهش در واکنش انتقال الکترون نسبت به واکنش ربایش اتم هیدروژن قابل ملاحظه است. یعنی فاز آبی، فاز مناسب‌تری برای انجام واکنش ربایش اتم هیدروژن می‌باشد. مقادیر ΔG برای واکنش اضافه شدن رادیکال در هر سه فاز تقریباً برابر با صفر، یعنی واکنش تقریباً خودبه‌خودی و برگشت‌پذیر است. مقادیر ΔG واکنش اضافه شدن رادیکال در فازهای روغنی و آبی با هم برابر هستند.

به طور کلی نتایج نشان می‌دهند که ΔG برای همه فرایندها در فازهای مطالعه شده نه چندان بزرگ و نه خیلی کوچک می‌باشند به جزء فرایندهای انتقال الکترون در فازهای گازی و روغنی،

جدول ۵. مقادیر عددی کمیت‌های پتانسیل یونیزاسیون، IP، الکترون خواهی، EA، الکترون‌پذیری، ω^+ ، و الکترون‌دهندگی، ω^- ، گاف HOMO-LUMO، Δ ، پتانسیل شیمیایی، μ ، سختی شیمیایی، η ، برای ساختارهای بهینه‌شده α -TOCO، رادیکال RCCl_3O_2 ، و همتافت R/ α -TOCO (همه برحسب eV) و انتقال الکترون از α -TOCO به رادیکال، ΔN ، در همتافت‌های R/ α -TOCO در سطح نظری B3LYP/6-31G^{**} در فازهای گاز، روغن و آب

| | خلاء | | | روغن | | | آب | | |
|------------|--------|----------------|-------------------|--------|----------------|-------------------|--------|----------------|-------------------|
| | R | α -TOCO | R/ α -TOCO | R | α -TOCO | R/ α -TOCO | R | α -TOCO | R/ α -TOCO |
| IP | ۸/۸۷۱ | ۵/۱۷۳ | ۵/۶۰۲ | ۸/۸۸۳ | ۵/۰۹۸ | ۵/۵۵۲ | ۸/۸۷۱ | ۴/۸۳۸ | ۵/۱۹۲ |
| EA | ۱/۶۶۰ | -۰/۰۷۰ | ۱/۴۴۷ | ۱/۶۸۳ | -۰/۱۳۴ | ۱/۳۷۸ | ۱/۷۴۱ | -۰/۳۰۶ | ۱/۳۰۳ |
| ω^+ | ۱/۶۶۳ | -۰/۲۹۴ | ۱/۴۸۷ | ۱/۶۸۵ | ۰/۲۶۳ | ۱/۴۰۵ | ۱/۷۴۱ | -۰/۱۸۷ | ۱/۳۳۱ |
| ω^- | ۶/۹۲۸ | ۲/۸۴۵ | ۵/۰۱۲ | ۶/۹۶۸ | ۲/۷۴۵ | ۴/۸۷۰ | ۷/۰۴۷ | ۲/۴۵۳ | ۴/۵۷۹ |
| Δ | ۷/۲۱۱ | ۵/۲۴۳ | ۴/۱۵۵ | ۷/۲۰۰ | ۵/۲۳۲ | ۴/۱۷۴ | ۷/۱۳۰ | ۵/۱۴۴ | ۳/۸۸۹ |
| μ | -۵/۲۶۶ | -۲/۵۵۲ | -۳/۵۲۵ | -۵/۲۸۳ | -۲/۴۸۲ | -۳/۴۶۵ | -۵/۳۰۶ | -۲/۲۶۶ | -۳/۲۴۸ |
| η | ۳/۶۰۶ | ۲/۶۲۲ | ۲/۰۷۸ | ۳/۶۰۰ | ۲/۶۱۶ | ۲/۰۸۷ | ۳/۳۶۵ | ۲/۵۷۲ | ۱/۹۴۵ |
| ΔN | | | ۰/۲۱۸ | | | ۰/۲۲۵ | | | ۰/۵۱۲ |

محاسبات TDDFT و CPCM در سطح نظری B3LYP/6-31G^{**} محاسبه و بررسی شده است. محاسبات TDDFT برای پایین‌ترین سی حالت برانگیخته همه گونه‌ها انجام شده‌اند. انرژی‌های برانگیختگی الکترونی، E_{ex} ، طول موج بیشینه جذب، λ_{max} ، قدرت نوسانگر مربوط به انتقال الکترونی λ_{max} و f_{max} و گشتاور دوقطبی، μ ، α -TOCO و همتافت α -TOCO و رادیکال در فازهای گازی، روغن و آبی در جدول (۶) گزارش شده‌اند.

نتایج نشان می‌دهند که λ_{max} و f_{max} α -TOCO در فاز روغنی بیشتر از فاز گازی و آب می‌باشد. λ_{max} و قدرت نوسانگر مربوط به λ_{max} با جذب رادیکال بر روی α -TOCO به‌طور قابل ملاحظه تغییر می‌کند. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند که λ_{max} طیف جذبی R/ α -TOCO در فاز روغنی و آب نزدیک به طول موج قرمز رنگ می‌شود. این نتیجه می‌تواند بسیار جالب باشد و در شناسایی رادیکال‌زدایی ویتامین E به کار رود. مقادیر گشتاور دو قطبی محاسبه شده هم نشان می‌دهد که α -TOCO به تنهایی در فازهای مطالعه شده دارای گشتاور دو قطبی کوچکی است و با جذب رادیکال بر روی آن گشتاور دو قطبی آن به مقدار قابل ملاحظه افزایش می‌یابد، به‌خصوص مقدار آن در فاز آبی بیش از فاز روغنی و در فاز روغنی بیش‌تر از فاز گازی است و این می‌تواند حلالیت همتافت رادیکال و ویتامین E را به‌طور قابل ملاحظه در فازهای روغنی و آب افزایش دهد و در نتیجه به کمک آن می‌توان رادیکال‌های جذب شده روی ویتامین E را از طریق حلال‌های روغنی و آبی از محیط خارج کرد و با این سازوکار سم‌زدایی نمود.

مشکل سرطان و درمان آن با ترکیبات ضد سرطانی پیچیده‌تر از آن است که بتوان تنها با واکنش انتقال الکترون، که یک مدل بسیار ساده از سازوکار اصلی است، مورد بررسی قرار گیرد. با این حال، این نتایج ایده‌ای در مورد نحوه انتقال الکترون بین ویتامین E و رادیکال مورد مطالعه (فعالیت ضد رادیکال از طریق انتقال الکترون) به ما ارائه می‌دهد. شواهدی وجود دارد که اثرات آنتی‌اکسیدانی و پیش‌اکسیداتیو ممکن است به ترتیب با القای استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در سلول‌های تومور مرتبط باشد. بنابراین، هر دو خاصیت الکترون‌دهندگی و الکترون‌پذیری از عوامل مهم مهارسازی رادیکال‌های آزاد هستند و باید مورد بررسی قرار گیرند [۵۷،۴۶].

مطالعه طیف‌سنجی جذب الکترونی

اگر جذب نور در ناحیه UV-Vis طیف الکترومغناطیس $\lambda > 200 \text{ nm}$ رخ دهد، مشخصات و ویژگی‌های طیف جذبی نقش اصلی در تجزیه و تحلیل ساختاری خواهد داشت. ترکیبات جاذب نور با طول موج بین ۴۰۰ الی ۸۰۰ nm رنگی هستند. روش‌های شیمی کوانتومی مانند نظریه تابعی چگالی وابسته به زمان، TDDFT، برای پیش‌بینی و درک اطلاعات طیف‌های جذبی استفاده می‌شوند [۵۷،۵۶]. بخش اعظم مطالعات TDDFT روی انتقالات الکترونی عمومی متمرکز شده است که به‌طور مستقیم به طول موج‌های دقیق طیف‌های جذبی تجربی خانواده‌های زیادی از رنگینه‌های آلی مربوط می‌شود [۵۹،۵۸،۵۳،۴۴]. در مطالعه حاضر، طیف‌های جذبی الکترونی، α -TOCO، (قبل و بعد از جذب رادیکال بر روی آن) در فازهای گازی، روغنی و آبی با استفاده از

جدول ۶. انرژی‌های برانگیختگی، E_{ex} (eV)، طول‌موج بیشینه جذب، λ_{max} (nm)، قدرت نوسانگر مربوط به انتقال الکترونی f_{max} ، گشتاور دوقطبی، μ (Debye) برای α -TOCO و هم‌تافت R/ α -TOCO محاسبه‌شده در فازهای گازی، روغن و آبی در سطح نظری TD-B3LYP/6-31G**//B3LYP/6-31G**

| | α -TOCO | R/ α -TOCO | α -TOCO | R/ α -TOCO | α -TOCO | R/ α -TOCO |
|-----------------|------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| E_{ex} | ۶/۲۰۶ ۶/۲۶۶ | ۱/۳۰۴ | ۵/۳۷۳ ۶/۱۲۵ ۶/۳۱۶ | ۱/۵۴۶ | ۶/۱۳۷ ۶/۲۱۹ | ۱/۴۳۸ |
| λ_{max} | ۱۹۹/۷۹ ۱۹۷/۸۶ | ۹۵۰/۷۶ | ۲۷۲/۴۲ ۲۰۲/۴۳ ۱۹۹/۴۵ | ۸۰۲/۱۷ | ۲۰۲/۰۲ ۱۹۹/۳۸ | ۸۶۲/۰۹ |
| f | -۰/۶۱۴ -۰/۰۳۹ | -۰/۰۲۴ | -۰/۶۹۴ -۰/۶۹۲ | -۰/۱۶۰ | -۰/۶۱۹ -۰/۶۸۰ | -۰/۱۶۸ |
| μ | -۰/۸۳۹ | ۱/۶۰۰ | ۱/۰۴۰ | ۶/۰۰۸ | ۱/۱۹۴ | ۷/۴۵۶ |

جدول ۷. چگالی بار، $\rho_{X \rightarrow Y}$ ($e/\text{\AA}^3$) و لاپلاسیان چگالی بار، $\nabla^2 \rho_{X \rightarrow Y}$ ($e/\text{\AA}^5$) در نقاط بحرانی پیوند و نوع پیوند برای پیوندهای XY و X → Y به ترتیب اتمی از رادیکال CCl_3O_2 و اتمی از ویتامین E می‌باشند.

| خلأ | | | |
|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------|
| X → Y | $\rho_{X \rightarrow Y}$ | $\nabla^2 \rho_{X \rightarrow Y}$ | نوع پیوند |
| $\text{Cl}_1 \rightarrow \text{C}_1$ | -۰/۰۰۵۱ | -۰/۰۱۵۵ | vdW |
| $\text{Cl}_2 \rightarrow \text{C}_2$ | -۰/۰۰۵۲ | -۰/۰۰۸۴ | vdW |
| $\text{Cl}_2 \rightarrow \text{H}_{2\delta}$ | -۰/۰۰۴۵ | -۰/۰۱۶۳ | vdW |
| $\text{Cl}_2 \rightarrow \text{H}_{3\epsilon}$ | -۰/۰۰۱۳ | -۰/۰۰۵۴ | vdW |
| $\text{O}_2 \rightarrow \text{C}_2$ | -۰/۰۴۲۰ | -۰/۱۸۸۶ | HB |
| روغن | | | |
| X → Y | $\rho_{X \rightarrow Y}$ | $\nabla^2 \rho_{X \rightarrow Y}$ | نوع پیوند |
| $\text{Cl}_1 \rightarrow \text{H}_{3\epsilon}$ | -۰/۰۰۹۲ | -۰/۰۳۶۰ | HB |
| $\text{Cl}_1 \rightarrow \text{H}_{3\eta}$ | -۰/۰۰۵۰ | -۰/۰۱۶۶ | vdW |
| $\text{Cl}_2 \rightarrow \text{H}_{2\delta}$ | -۰/۰۰۱۹ | -۰/۰۰۶۱ | vdW |
| $\text{Cl}_2 \rightarrow \text{H}_{2\delta}$ | -۰/۰۰۲۴ | -۰/۰۰۷۹ | vdW |
| $\text{O}_1 \rightarrow \text{H}_{3\eta}$ | -۰/۰۰۴۱ | -۰/۰۱۶۷ | vdW |
| $\text{O}_2 \rightarrow \text{C}_{1\alpha}$ | -۰/۰۲۷۱ | -۰/۰۷۵۹ | HB |
| $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_{2\delta}$ | -۰/۰۰۵۳ | -۰/۰۱۸۱ | vdW |
| آب | | | |
| X → Y | $\rho_{X \rightarrow Y}$ | $\nabla^2 \rho_{X \rightarrow Y}$ | نوع پیوند |
| $\text{Cl}_1 \rightarrow \text{O}_{3\eta}$ | -۰/۰۰۵۸ | -۰/۰۲۲۸ | vdW, HB |
| $\text{Cl}_1 \rightarrow \text{H}_{3\eta}$ | -۰/۰۰۳۵ | -۰/۰۱۱۱ | vdW |
| $\text{Cl}_2 \rightarrow \text{H}_{2\delta}$ | -۰/۰۰۲۳ | -۰/۰۰۷۰ | vdW |
| $\text{O}_2 \rightarrow \text{C}_{1\alpha}$ | -۰/۰۲۴۱ | -۰/۰۷۰۴ | HB |
| $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_{3\epsilon}$ | -۰/۰۰۲۸ | -۰/۰۱۰۸ | vdW |

مطالعه اتم‌ها در مولکول‌ها (AIM)

محاسبات AIM با استفاده از توابع موج از اساس برای هم‌تافت‌های α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 ، R/ α -TOCO، در فازهای گازی، روغنی و آب در سطح نظری B3LYP/6-31G** انجام شده‌اند. نظریه AIM چگالی الکترونی، ρ ، را به عنوان نقطه شروع در نظر می‌گیرد. برهمکنش بین هر دو اتم در سامانه به‌وسیله شاخص‌های همراه با چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند که به صورت نقاط بحرانی (-۱، ۳) معرفی شده‌اند، مشخص می‌شوند. کوتاه‌ترین مسیر گرادیانی بین دو هسته و گذرنده از نقطه بحرانی پیوند، یک مسیر پیوند را مشخص می‌کند. براساس تحلیل‌های ریخت‌شناسی از چگالی الکترونی، نقاط بحرانی و مسیرهای پیوند، نقشه مولکولی را ارائه می‌دهد که یک بیان خوب از حالت الکترونی کلی و برهمکنش‌های پیوندی می‌باشد [۵۵، ۶۰].

در شکل ۳ نقشه‌های مولکولی AIM برای هم‌تافت‌های α -TOCO و رادیکال با استفاده از توابع موج محاسبه‌شده در سطح نظری B3LYP/6-31G** ترسیم شده است. تفاوت‌ها در مسیر پیوند در این نمودارها، به دلیل تفاوت‌ها در برهمکنش‌های α -TOCO با رادیکال در فازهای مختلف می‌باشد. با توجه به معیارهای پیشنهادی AIM توسط پاپلیبر مشخص است که این برهمکنش‌ها از نوع پیوندهای هیدروژنی و واندروالسی هستند. این معیارها براساس چگالی بار، $\rho_{X \rightarrow Y}$ و مشتق دوم (لاپلاسیان) چگالی بار، $\nabla^2 \rho_{X \rightarrow Y}$ در نقاط بحرانی پیوند تعریف شده‌اند [۵۴]. مقادیر چگالی بار و لاپلاسیان چگالی بار در نقاط بحرانی مسیرهای پیوند بین اتم‌های رادیکال CCl_3O_2 (x) و اتم‌های α -TOCO (y) در جدول ۷ فهرست شده‌اند.

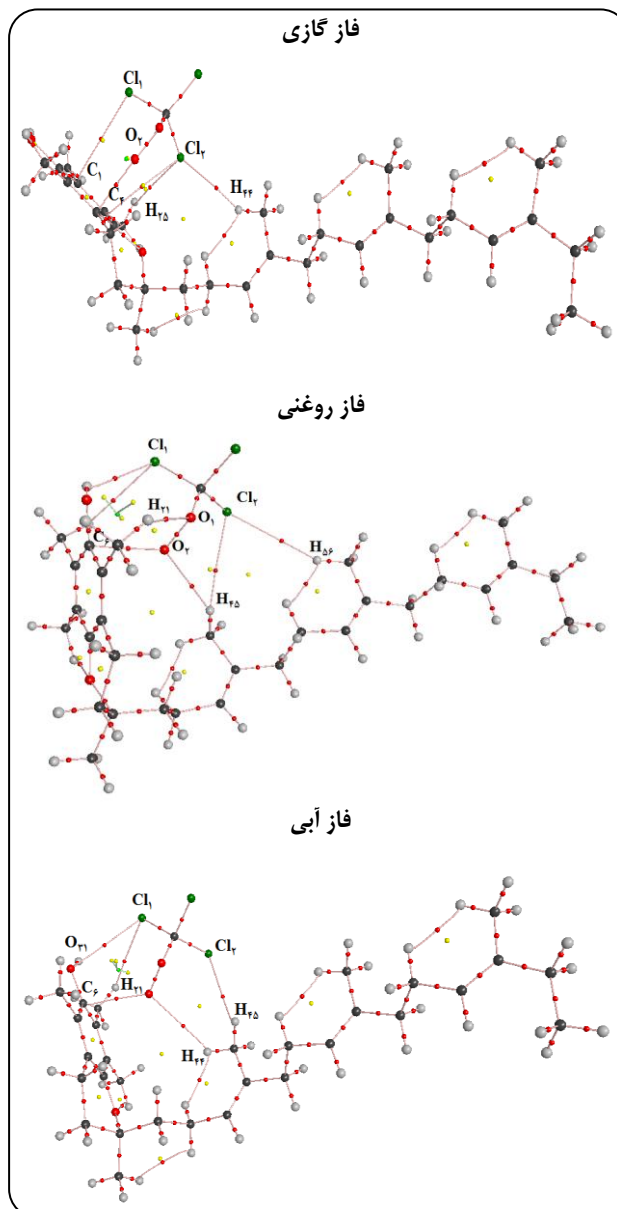
نتیجه‌گیری

در این تحقیق، ابتدا ساختار مولکولی α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 به طور مجزا از هم بهینه‌سازی شدند و پایداری آن‌ها نیز بررسی شد. سپس واکنش پذیرترین موقعیت α -TOCO در برابر حمله رادیکال محاسبه شده و رادیکال را به اتم موردنظر نزدیک کرده و سامانه حاصل، بهینه‌سازی شد. انرژی برهمکنش محاسبه شده نشان می‌دهد که بین رادیکال و α -TOCO نیروی جاذبه وجود دارد و این نیروی جاذبه و انرژی برهمکنش در فازهای روغن و آب تقریباً با هم برابر می‌باشد.

علاوه بر این، مطالعات ترمودینامیکی روی مهم‌ترین سازوکارهای واکنش رادیکال‌ها و ویتامین E نشان می‌دهد فرایند اضافه شدن رادیکال CCl_3O_2 به α -TOCO در درجه حرارت اتاق نسبت به فرایندهای انتقال الکترون و ربایش اتم هیدروژن از نظر ترمودینامیکی مطلوب‌تر می‌باشد و فازهای روغنی و آبی هر دو فازهای مناسب برای انجام این نوع فرایندها هستند. با توجه به نتایج می‌توان پیش‌بینی که فرایندها در دماهای بالا به صورت خودبه‌خودی انجام می‌شوند.

با توجه به مقادیر به دست آمده برای شاخص‌های واکنش پذیری، می‌توان نتیجه گرفت که α -TOCO در مقایسه با رادیکال CCl_3O_2 به عنوان یک الکترون‌دهنده خوب در نظر گرفته می‌شود $(\alpha\text{-TOCO} + \text{R}^\cdot \rightarrow \alpha\text{-TOCO}^+ + \text{R}^-)$. خاصیت آنتی-اکسیدانی α -TOCO در فاز آبی بیشتر از فاز روغنی و در فاز روغنی بیشتر از فاز گازی است. خاصیت الکترون‌دهندگی ویتامین E در برابر رادیکال‌ها می‌تواند به طرق مختلف در خواص ضد رادیکالی آن موثر باشد.

نتایج محاسبات TDDFT نشان می‌دهند که λ_{max} و قدرت نوسانگر متناظر با λ_{max} ، f_{max} α -TOCO در فاز روغنی بیشتر از فاز گازی و آب می‌باشد. λ_{max} و f_{max} با جذب رادیکال بر روی α -TOCO به طور قابل ملاحظه تغییر می‌کند. در فازهای روغنی و آب، λ_{max} هم‌تافت $\text{R}/\alpha\text{-TOCO}$ نزدیک به طول موج قرمز رنگ می‌شود. این نتیجه بسیار جالب می‌باشد و می‌تواند در شناسایی رادیکال‌زدایی α -TOCO به کار رود. مقادیر گشتاور دو قطبی محاسبه شده هم نشان می‌دهد که α -TOCO به تنهایی در فازهای مطالعه شده دارای گشتاور دو قطبی کوچکی است و با جذب رادیکال بر روی آن گشتاور دو قطبی آن به مقدار قابل ملاحظه افزایش می‌یابد، به خصوص مقدار آن در فاز آبی بیش از فاز روغنی و در فاز روغنی بیش‌تر از فاز گازی است و این می‌تواند حلالیت هم‌تافت $\text{R}/\alpha\text{-TOCO}$ را به طور قابل ملاحظه



شکل ۳. نقشه مولکولی AIM هم‌تافت‌های $\text{R}/\alpha\text{-TOCO}$ با استفاده از سطح نظری $\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}^{**}$

نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که برهمکنش‌های ایجاد شده بین α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 در هر سه فاز از نوع پیوند هیدروژنی و واندروالسی است با این تفاوت که تعداد پیوندها و قدرت پیوندهای ایجاد شده به ترتیب از فاز روغنی به آبی و از فاز آبی به گازی کاهش می‌یابد. این نتیجه با مقادیر محاسبه شده برای انرژی‌های برهمکنش در جدول ۳ و مقادیر به دست آمده برای کمیت‌های ترمودینامیکی واکنش اضافه شدن رادیکال به α -TOCO در جدول ۴ همخوانی دارد.

به گازی کاهش می‌یابد. این نتیجه با مقادیر محاسبه‌شده برای انرژی‌های برهمکنش و مقادیر به‌دست آمده با کمیت‌های ترمودینامیکی واکنش اضافه شدن رادیکال به α -TOCO مطابقت دارد.

در فازهای روغنی و آب افزایش دهد و در نتیجه به کمک آن می‌توان رادیکال‌های جذب شده روی α -TOCO را از طریق حلال‌های روغنی و آبی از محیط خارج کرد و با این سازوکار سم‌زدایی نمود. نتایج محاسبات AIM نشان می‌دهد که برهمکنش‌های ایجاد شده بین α -TOCO و رادیکال CCl_3O_2 در هر سه فاز از نوع پیوند هیدروژنی و واندروالسی است با این تفاوت که تعداد پیوندها و قدرت پیوندهای ایجاد شده به ترتیب از فاز روغنی به آبی و از فاز آبی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۹

مراجع

- [۱] شاکر حسینی، ر؛ آزاد بخت، م؛ ویتامین‌ها، انتشارات گرایش، ص. ۲۵. (۱۳۸۳).
- [2] Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M., [Vitamin E: Tocopherols and Tocotrienols as Potential Radiation Countermeasures](#), *J. Radiat. Res.*, **54(6)**: 973–988 (2013).
- [3] Leopoldini M., Marino T., Russo N., Toscano M., [Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism](#), *J. Phys. Chem. A*, **108(22)**: 4916–4922 (2004).
- [4] Burton G.W., Doba T., Gabe E.J., Hughes L., Lee F.L., Prasad L., [Autoxidation of Biological Molecules. 4. Maximizing the Antioxidant Activity of Phenols](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **107(24)**: 7053-7065 (1985).
- [5] Burton G.W., Hughes L., Ingold K.U., [Antioxidant Activity of Phenols Related to Vitamin E. Are There Chain-Breaking Antioxidants better than .Alpha.-Tocopherol?](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **105(18)**: 5950-5951 (1983).
- [6] Burton G.W., Le Page Y., Gabe E.J., Ingold K.U., [Antioxidant Activity of Vitamin E and Related Phenols. Importance of Stereoelectronic Factors](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **102(26)**: 7791-7792 (1980).
- [7] Wright J.S., Carpenter D.J., McKay D.J., Ingold K.U., [Theoretical Calculation of Substituent Effects on the O–H Bond Strength of Phenolic Antioxidants Related to Vitamin E](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **119(18)**: 4245-4252 (1997).
- [8] James S. Wright, Erin R. Johnson, and Gino A. DiLabio, [Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **123(6)**: 1173–1183 (2001).
- [9] Klein E., Lukeš V., Ilčin M., [DFT/B3LYP Study of Tocopherols and Chromans Antioxidant Action Energetic](#), *Chem. Phys.* **336(1)**: 51–57 (2007).
- [10] Dündar Y., Aslan R., ["Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar"](#), Afyon Kocatepe Universitesi Yayınları, Afyon, (2000).
- [11] Montgomery R., Conway T.W., Spector MD A.A., Chappell MD D., ["Biochemistry A Case-Oriented Approach"](#), 6th ed. Mosby-Year book, **5**: 203-204 (1996).

- [12] Aydingoz M., Bulut S., [Investigation of the Protective Effect of Sığla Oil Against Carbon Tetrachloride Induced Toxication in Kidney](#), *J. Appl. Biol. Sci.*, **8(1)**: 10-13 (2014).
- [13] Sies H., [Strategies of Antioxidant Defense](#), *Euro. J. Biochem.*, **215(2)**: 213-219 (1993).
- [14] Özeki T., Funakoshi K., Lwaki K., [Rapid Induction of Chirrosis by Administration of Carbon Tetrachloride Plus Phospholipase D](#), *Br. J. Exp. Pathol.*, **66(4)**: 385-390 (1985).
- [15] Masaiki N., Yamada S., Orgata I., Ohta Y., Fujiwara K., [Enhancement of Carbon Tetrachloride Induced Liver Injury by Glucagon and Insulin Treatment](#), *Res. Exp. Med.* **188(1)**: 27-33 (1988).
- [16] Bayraktar N., Duygulu S.D., Taslipinar M.Y., Ucankus N.L., Omeroglu S., Gumuslu S., Kavutcu M., Canbolat, O., [Investigation of the Effects of Stobadine on the Antioxidant Enzymes in Carbon Tetrachloride Mediated Brain Toxicity](#), *Türk. Biyokimya. Dergisi.*, **36(4)**: 283-289 (2011).
- [17] Freeman B.A., Crapo J.D., [Biology of Disease: Free Radicals and Tissue Injury](#), *Lab Invest.*, **47(5)**: 412-426 (1982).
- [18] Le Page R.N., Cheeseman K.H., Osman N., Slater T.F., [Lipid Peroxidation in Purified Plasma Membrane Fractions of Rat Liver in Relation to the Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride](#), *Cell. Biochem. Funct.*, **6(2)**: 87-99 (1988).
- [19] Slater T.F., Cheeseman K.H., Ingold K.U., [Carbon Tetrachloride Toxicity as a Model for Studying Free-Radical Mediated Liver Injury](#), *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, **311(1152)**: 633-645 (1985).
- [20] Comporti M., [Lipid Peroxidation and Cell-Ular Damage in Toxic Liver Injury](#), *Lab Invest.*, **53(6)**: 599-623 (1985).
- [21] Sun F., Hamagawa E., Tsutsui C., [Evalutaion of Oxidative Stres Durinh Apoptosis and Necrosis Caused by Carbon Tetrachloride in Rat Liver](#). *Biochimica at Biophysica Acta*, **1535(2)**: 186-191 (2001).
- [22] Niki E., [Role of Vitamin E as a Lipid-Soluble Peroxyl Radical Scavenger: in Vitro and in Vivo Evidence](#), *Free Radic. Biol. Med.*, **66**: 3-12 (2013).
- [23] Chamulitrat W. Mason R.P., [Lipid Peroxyl Radical Intermediates in the Peroxidation of Polyunsaturated Fatty Acids by Lipoxygenase](#), *J. Biol. Chem.*, **264(35)**: 20968-20973 (1989).
- [24] Marteau C., Favier D., Nardello-Rataj V., Aubry J-M., [Dramatic Solvent Effect on the Synergy Between \$\alpha\$ -Tocopherol and BHT Antioxidants](#), *Food Chem.*, **160**: 190-195 (2014).
- [25] Guerra M., Amorati R., Pedulli G.F., [Water Effect on the O-H Dissociation Enthalpy of Para-Substituted Phenols: A DFT Study](#), *J. Org. Chem.*, **69**: 5460-5467 (2004).
- [26] Martínez A., Rodríguez-Gironés M.A., Barbosa A., Costas M., [Donator Acceptor Map for Carotenoids, Melatonin and Vitamins](#), *J. Phys. Chem. A*, **112**: 9037-9042 (2008).
- [27] Martínez A., Barbosa A., [Antiradical Power of Carotenoids and Vitamin E: Testing the Hydrogen Atom Transfer Mechanism](#), *J. Phys. Chem. B*, **112**: 16945-16951 (2008).

- [28] Matsuo M., Matsumoto S., [Oxygenations of Vitamin E \(a-Tocopherol\) and Its Model Compound 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-OiIn the Presence of the Superoxide Radical Solubilized in Aprotic Solvents: Unique Epoxidations and Recyclizations](#), *J. Org. Chem.*, **52**: 3514-3520 (1987).
- [29] GaussView 03, [Gaussian Inc.](#), Pittsburg, PA 15106, USA.
- [30] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J., [Gaussian 09](#), Gaussian, Inc.: Wallingford, CT (2016).
- [31] Lee C., Yang W., Parr R.G., [Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density](#), *Phys. Rev. B.*, **37**: 785 (1988).
- [32] Becke A.D., [A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories](#), *J. Chem. Phys.*, **98(2)**: 1372 (1993).
- [33] Fukui K., Fujimoto H., "[Frontier Orbitals and Reaction Paths \(Selected Papers of K. Fukui\)](#)" World Scientific Series in 20th Century Chemistry, vol. 7. Singapore: World Scientific (1997).
- [34] Rauk A. "[Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry](#)" 2nd ed. New York: Wiley-Interscience (2001).
- [35] Koopmans T., [Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwertenzu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms](#), *Physica*, **1**: 104–113 (1934).
- [36] Sarkar R., Kumari S., Kundu T.K., [Density Functional Theory based Studies on the Adsorption of Rare-Earth Ions from Hydrated Nitrate Salt Solutions on g-C₃N₄ Monolayer Surface](#), *J. Mol. Graph. Mode.*, **97**: 107577 (2020).
- [37] Wang Y.G., Barnes E.C., Kaya S., Sharma V., [The Reactivity of Ambident Nucleophiles: Marcus Theory or Hard and Soft Acids and Bases Principle?](#), *J. Comput. Chem.*, **40(31)**: 2761-2777 (2019).
- [38] Zhan C.G., Nichols J.A., Dixon D.A., [Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies](#), *J. Phys. Chem. A.*, **107(20)**: 4184–4195 (2003).
- [39] Mebi C.A., [DFT Study on Structure, Electronic Properties, and Reactivity of Cis-Isomers of \[\(NC₅H₄-S\)₂Fe\(CO\)₂\]](#), *J. Chem. Sci.*, **123(5)**: 727–731 (2011).

- [۴۰] جوانشیر، ز؛ مطالعه ساختار مولکولی و اثرهای حلال روی ترکیب‌های منتول و کارواکرول، مطالعه نظری، نشریه شیمی و مهندسی شیمی، ۳۹(۳): ۱۳۱-۱۴۰ (۱۳۹۹).
- [41] Fekri M.H., Bazvand R., Solymani M., Razavi Mehr M., [Adsorption Behavior, Electrical and Thermodynamic Properties of Ornidazole Drug Interaction with C60 Fullerene Doped with Si, B and Al: A Quantum Mechanical Simulation](#), *Phys. Chem. Res.*, **9(1)**: 151-164 (2021).
- [42] Fekri, M.H., Beyranvand A., Dashti Khavidaki H., Razavi Mehr M., [Cycloaddition \[2+2\] Interaction of some Corticosteroid Drugs with C60 Nano Fullerene- A Theoretical Study](#), *Int. J. Nano Dimens.*, **12(2)**: 156-163 (2021).
- [43] Singh B., Singh R., Singh B., Kumar D., [Computational Investigation of Structure and Reactivity of Methyl Hydrazinecarbodithioate](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **37(2)**: 117-131 (2018).
- [44] Kumar Pandey A., Narayan Mishra V., Singh V., [Biological, Electronic, NLO, NBO, TDDFT and Vibrational Analysis of 1-benzyl-4-formyl-1H-pyrrole-3-carboxamide](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **39(1)**: 233-242 (2020).
- [45] Martínez A. Melendez-Martínez A.J., [Lycopene, Oxidative Cleavage Derivatives, and Antiradical Activity](#), *Comput. Theor. Chem.*, **1077**: 92 (2016).
- [46] Martínez A., Rodríguez-Gironés M.A., Barbosa A., Costas M., [Donator Acceptor Map for Carotenoids, Melatonin and Vitamins](#), *J. Phys. Chem. A*, **112**: 9037-9042 (2008).
- [47] Monego D.L., da Rosa M.B., do Nascimento P.C., [Applications of Computational Chemistry to the Study of the Antiradical Activity of Carotenoids: A Review](#), *Food. Chem.*, **217**: 37 (2017).
- [48] Avelar M., Martínez A., [Do Casiopeinas Prevent Cancer Disease by Acting as Antiradicals? A Chemical Reactivity Study Applying Density Functional Theory](#), *J. Mex. Chem. Soc.*, **56(3)**: 250-256 (2012).
- [49] Kokalj A., [On the HSAB based Estimate of Charge Transfer between Adsorbates and Metal Surfaces](#), *Chem. Phys.*, **393(1)**: 1-12 (2012).
- [50] Tomasi J., Persico M., [Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent](#), *Chem. Rev.*, **94(7)**: 2027-2094 (1994).
- [51] Rung E., Gross E.K.U., [Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems](#), *Phys. Rev. Lett.*, **35(1)**: 442-444 (1984).
- [52] Burke K., Werschnik J. Gross E.K.U. [Time-Dependent Density Functional Theory: Past, Present, and Future](#), *J. Chem. Phys.*, **123**: 062206 (2005).
- [53] Fabian J., [Electronic Excitation of Sulfur-Organic Compounds – Performance of Time-Dependent Density Functional Theory](#), *Theor. Chem. Acc.*, **106**: 199-217 (2001).
- [54] Grabowski S.J., [Ab Initio Calculations on Conventional and Unconventional Hydrogen Bonds - Study of the Hydrogen Bond Strength](#), *J. Phys. Chem. A*, **105(47)**: 10739-10746 (2001).
- [55] Matta C.F., Boyd R.J., "An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules", In: Matta C.F., Boyd R.J. (ed) "The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design", 1st edn. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Chapter 1, (2007).

- [56] AIM 2000, Version 2, www.aim2000.de. Bielefeld, Germany, (2002).
- [57] Hafez S.M.N.A., Elbassuoni E., Abdelzaher W.Y., Welson N.N., Batiha G.El-S., Alzahrani K.J., Abdelbaky F.A.F., [Efficacy of Vitamin E in Protection against Methotrexate Induced Placental Injury in Albino Rats](#), *Biomed. Pharmacother.*, **139**: 111637 (2021).
- [58] Halim Hussien S.A., Ali T.E., Abdel-Kariem S.M., [Synthesis, DFT Calculations to investigate the Structure Electronic, Absorption Electronic Spectra, Antimicrobial Activity Application, and Non-Linear Optical Analysis of Pyridinyl and Pyrimidinyl Phosphonates Schemes](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, 41(4): 1249-1274 (2022).
- [59] Fouda A.; Irfan A., Assiri M.A.; Al-Sehemi A.G., [Synthesis and Characterization of Pyrano\[3,2-C\]Chromene Derivatives: Exploring Their Optoelectronic and Charge Transport Properties by First-Principles Approach](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **40(2)**: 451-462 (2021).
- [60] Bayach I., Yong Tan T., Manickam Achari V., Hashim R., [Quantum Chemical Investigations on C14C10-Branched-Chain Glucoside Isomers Towards Understanding Self-Assembly](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **39(3)**: 257-269 (2020).