



مطالعه رفتار الکتروشیمیایی و آنتی اکسیدانی تیمول با روش‌های محاسباتی

زهرا جوانشیر

گروه شیمی معدنی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: z_chem2005@yahoo.com

لیلی رحیمی اهر

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

چکیده

آویشن باغی با نام علمی *thymus vulgaris* از تیره لامیاسه دارای ارزش‌های دارویی فراوان است. تیمول یک موثره موجود در اسانس این گیاه می‌باشد. تیمول یک ترکیب مهم با خواص دارویی بسیاری می‌باشد که یکی از خواص مهم آن‌ها خاصیت آنتی اکسیدانی آن‌ها می‌باشد که موجب کاربرد گسترده این ترکیب شده است. در این تحقیق با استفاده از شیمی محاسباتی که عموماً با استفاده از اصول ریاضی و تئوری به حل مسائل شیمی می‌پردازد، ساختار تیمول با استفاده از نرم‌افزار گوسین ۰۹ و از طریق نظریه تابعی دانسیته با روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-31G* و مدل‌های CPCM و IEFPCM برای تعیین انرژی حلال محاسبه شدند. سپس با استفاده از روابط شیمی فیزیکی انرژی آزاد گیبس آن‌ها بدست آمده به طور تئوری، تبدیل به پتانسیل نیم‌موج شد و خاصیت آنتی اکسیدانی تیمول در حلال‌های (اتانول، دی متیل سولفوکسید و هپتان) مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر پتانسیل نیم‌موج تیمول با روش‌های CPCM و IEFPCM برای حلال اتانول بیش‌ترین مقدار بدست آمد. هرچه پتانسیل نیم موج منفی‌تر باشد خاصیت آنتی اکسیدانی بیش‌تر است.

کلیدواژه: الکتروشیمی، پتانسیل نیم‌موج، خاصیت آنتی اکسیدانی، تیمول، شیمی محاسباتی.

مقدمه

گیاهان دارویی منابع ارزشمند آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی از قبیل برخی تریپنوییدها و ترکیبات فنلی هستند و دارای پتانسیل بالا به عنوان جایگزینی مناسب برای آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی در کاهش استرس اکسیداتیو می‌باشند.

به‌عنوان مثال، پونه کوهی، آویشن، ریحان و نعناع دارای فعالیت قوی آنتی‌اکسیدانی و محافظت از سلول در مقابل رادیکال‌های آزاد هستند.

علاوه بر این، مواد دارای گروه‌های فنلی فعالیت‌های محافظتی را در بیماری‌های سرطانی نشان می‌دهند [۷-۱].

آویشن معمولاً از زمان یونانیان باستان، مصری‌ها و رومی‌ها در غذاها عمدتاً برای طعم، عطر و نگهداری و همچنین در داروهای قومی مورد استفاده قرار می‌گرفته است.

تیمول، کارواکرول و تربینین ترکیبات اصلی روغن آویشن هستند [۸].

از تیمول می‌توان به دلیل فعالیت بازدارندگی روی باکتری-های دهان، در درمان بیماری‌های عفونی دهان استفاده کرد [۹-۱۰].

شیمی محاسباتی در تعیین ویژگی‌های ساختاری، واکنش-پذیری و سایر خواص اتم‌ها، مولکول‌های کوچک، ماکرومولکول‌ها، بسپارها، جامدات و سایر سیستم‌ها کاربرد دارد.

همچنین توسط شیمی محاسباتی می‌توان ساختارهای شیمیایی، واکنش‌پذیری و سایر خواص مولکول‌ها را بر اساس قوانین فیزیک پیش‌بینی کرد [۱۱-۱۶].

علاوه بر این، شیمی محاسباتی روش‌هایی است که در درک و پیش‌بینی رفتار سیستم‌های مولکولی به کار می‌روند [۱۷].

در طی سال‌های اخیر، نظریه‌ی تابعیت چگالی (DFT) به عنوان یک روش محاسباتی مناسب برای برآورد همبستگی الکترونی گسترش داده شده است.

مهم‌ترین کمیت در این نظریه، چگالی الکترونی می‌باشد [۱۹-۱۸].

یکی از مهم‌ترین روش‌های تقریب برای بررسی تاثیر حلال در محاسبه‌ی داده‌های ترمودینامیکی روش CPCM است. که بر پایه‌ی اثر متقابل بارهای ذرات اتمی حلال و حل‌شونده از نگاه کوانتوم می‌باشد.

پتانسیل نیم‌موج در واقع پتانسیلی است که در آن، جریان نصف جریان حد است.

از این پتانسیل برای شناسایی کیفی ترکیبات استفاده می‌گردد.

به طور کلی برای هر عنصری $E_{1/2}$ مخصوصی وجود دارد که به هیچ پارامتری جز ضرایب انتشار وابسته نیست.

آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که باعث مهار یا از بین بردن عملکرد رادیکال‌های آزاد شده می‌شوند و سلول‌ها را از اثرات مضر این ترکیبات محافظت می‌کنند، بنابراین با روند پیری و گسترش بیماری‌های مختلف مبارزه می‌کنند.

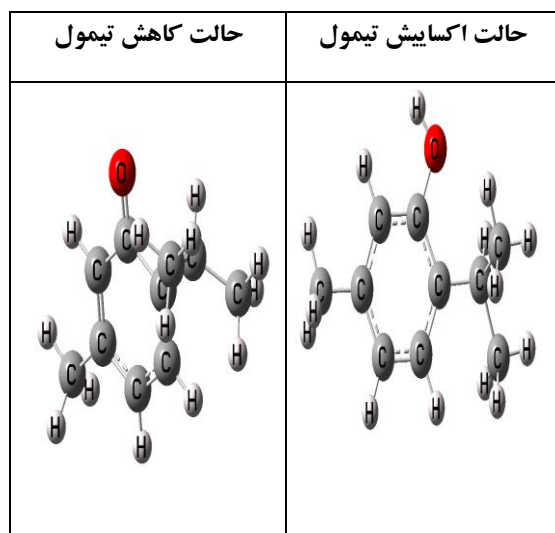
این مواد می‌توانند از تشکیل رادیکال‌های آزاد در بدن جلوگیری کرده و در صورت تشکیل اثر آن‌ها را بر بدن کاهش دهند [۲۰].

فعالیت آنتی‌اکسیدانی یک ترکیب مربوط به پارامترهای الکتروشیمیایی، به ویژه پتانسیل اکسیداسیون آن است که مقدار انرژی لازم برای اهدای الکترون را فراهم می‌کند.

در حقیقت، وقتی پتانسیل اکسیداسیون یک ترکیب زیاد باشد، به راحتی الکترون ساطع می‌کند و فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن بیش‌تر خواهد بود [۲۱].

هدف از این پژوهش محاسبه پتانسیل نیم‌موج تیمول در حلال‌های اتانول، دی‌متیل سولفوکسید و هپتان بوسیله‌ی روش محاسباتی می‌باشد.

در شکل ۲ ساختار بهینه تیمول در حالت اکسایش و کاهش نشان داده شده است.



شکل ۲: ساختار بهینه تیمول در حالت اکسایش و کاهش

نتایج و بحث

از برنامه‌ی گوسین ۰۹ و خط دستور DFT/6-31G* و روش حلال پوشی CPCM به منظور مطالعه‌ی ساختار الکترونی، انرژی حلال پوشی، انرژی آزاد گیبس برای واکنش اکسیداسیون تیمول استفاده شده است.

برای انجام محاسبات ابتدا باید شکل بهینه‌ی مولکول مشخص شود.

سپس با استفاده از شکل بهینه‌ی مولکول، انرژی‌های مورد نیاز بدست آید.

در این کار ترکیب تیمول در حالت گازی و محلول مورد بررسی قرار گرفت و پتانسیل نیم موج آن‌ها با استفاده از انرژی آزاد گیبس بدست آمد [۲۲-۲۵].

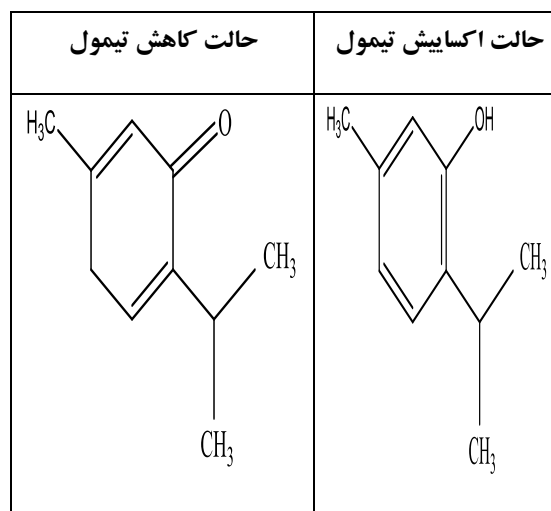
دانستن شکل اکسایش و کاهش یک مولکول برای بدست آوردن مقادیر انرژی آزاد گیبس ضروری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق ساختار تیمول در سه حلال Ethanol و DMSO و Heptane با کمک نرم افزار Gauss View طراحی و سپس ساختارشان از نظر هندسی بهینه شدند.

همه محاسبات در نرم افزار Gaussian 2009 با استفاده از نظریه تابعی دانسیته (DFT) و روش B3LYP و با مجموعه پایه 6-31G* در فاز گازی و بکارگیری از مدل‌های CPCM و IEFPCM برای تعیین پتانسیل نیمه موج در حلال‌ها محاسبه شدند.

با توجه به این نکته که دانستن حالت اکسید و احیاء ترکیب ضروری است و برای بدست آوردن مقادیر انرژی آزاد گیبس لازم می‌باشد، در شکل ۱ حالت اکسایش و کاهش تیمول نشان داده شده است.

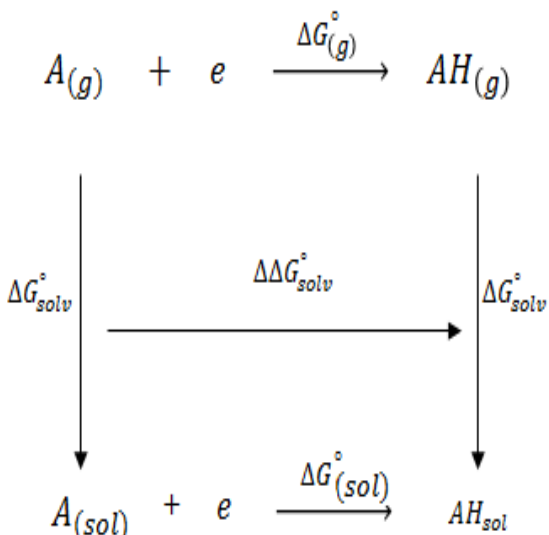


شکل ۱: حالت اکسایش و کاهش تیمول

برای بدست آوردن پتانسیل نیم موج تیمول، ابتدا مولکول در حالت اکسایش و کاهش با استفاده از نرم‌افزار گوسین بهینه شد.

سپس مقادیر G^0 حالت‌های اکسایش و کاهش آن در حالت گازی و در فاز حلال‌های اتانول، دی متیل سولفوکسید و هپتان و نیز مقادیر ΔG_{total}^0 برای مولکول بدست آمد و در نهایت مقدار پتانسیل نیم موج محاسبه گردید.

چرخه‌ی ولتامتری انرژی آزاد گیبس برای فرآیند اکسیداسیون ترکیب تیمول در حالت‌های گازی و محلول به صورت زیر می‌باشد.



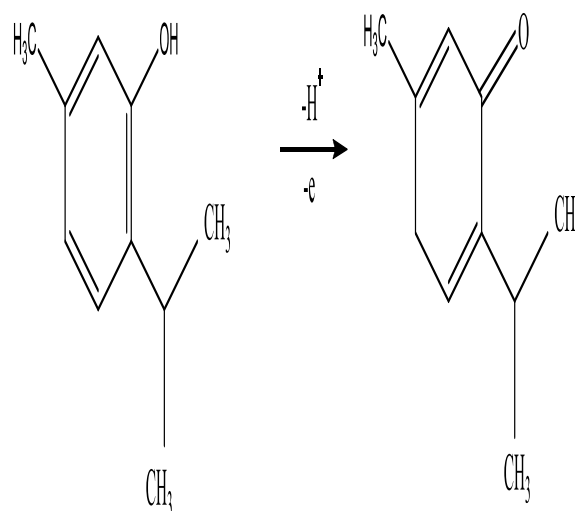
شکل ۴: چرخه‌ی ولتامتری انرژی آزاد گیبس

همانطور که در چرخه‌ی ولتامتری (شکل ۴) که برای ترکیب تیمول در حالت‌های گازی و محلول در نظر گرفته شده است، با تغییر در حالت‌های گازی و محلول، این ترکیبات دچار تغییرات انرژی آزاد گیبس در فرآیند اکسیداسیون می‌شوند [۲۶].

با توجه به خروجی گوسین مقدار G^0 برای تیمول در حالت اکسایش و کاهش استخراج و سپس مقادیر ΔG_{gas}^0 ، $\Delta \Delta G_{\text{solv}}^0$ و $\Delta G_{\text{total}}^0$ محاسبه گردید که نتایج به‌طور خلاصه در جدول ۱ نشان داده شده است.

با توجه به این نکته که دانستن شکل اکسید و احیاء مولکول تیمول ضروری است و برای بدست آوردن مقادیر انرژی آزاد گیبس لازم می‌باشد.

روند اکسایش برای مولکول تیمول به صورت شکل ۳ می‌باشد.



شکل ۳: مکانیسم اکسایش الکتروشیمیایی تیمول

برای بدست آوردن مقدار $\Delta G_{\text{total}}^0$ لازم است که طبق روابط ۱ تا ۳ عمل کرد.

با مشخص شدن شکل اکسید و احیاء ترکیبات و محاسبه‌ی $\Delta G_{\text{total}}^0$ و جایگذاری آن در رابطه‌ی ۴ می‌توان پتانسیل نیم-موج ترکیب را بدست آورد.

$$\Delta G_{\text{gas}}^{\circ} = G_{\text{gas}}^{\circ}(\text{AH}) - G_{\text{gas}}^{\circ}A \quad (۱)$$

$$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^{\circ} = G^{\circ}(\text{AH}_{(\text{solv})}) - \text{AH}_{(\text{g})}) - G^{\circ}(A_{(\text{solv})}) - A_{(\text{g})}) \quad (۲)$$

$$\Delta G_{\text{tot}}^{\circ} = \Delta G_{\text{gas}}^{\circ} + \Delta \Delta G_{\text{solv}}^{\circ} \quad (۳)$$

$$\Delta G^{\circ} = nf(E^{\circ} - E^{\circ}_{\text{ref}}) \quad (۴)$$

جدول ۱- G^0 تیمول در حالت اکسید و احیاء در فاز گازی و فاز سه حلال (EtOH, DMSO و Heptan) بر حسب هارتری با استفاده از روش B3LYP و با مجموعه پایه *6-31G و مدل های CPCM و IEFPCM

مدل	Solvent	$G^0_{\text{gas}}(\text{A})$ (a.u)	$G^0_{\text{gas}}(\text{AH})$ (a.u)	$G^0_{\text{sol}}(\text{A})$ (a.u)	$G^0_{\text{sol}}(\text{AH})$ (a.u)	$\Delta G^0_{\text{sol}}(\text{kJ/mol})$	$\Delta G_{\text{tot}}(\text{kJ/mol})$
CPCM	Ethanol	-463.927455	-464.545152	-463.933667	-464.551099	0.695757553	-162.067577
	DMSO	-463.927455	-464.545152	-463.933823	-464.455237	0.758769558	-1621.00483
	Heptan	-463.927455	-464.545152	-463.930201	-464.548268	0.97143507	-1620.79216
IEFPCM	Ethanol	-463.927455	-464.545152	-463.933487	-464.550875	0.8115421118	-1620.9522055
	DMSO	-463.927455	-464.545152	-463.933720	-464.551105	0.8194186124	-1620.944178
	Heptan	-463.927455	-464.545152	-463.929674	-464.5470489	0.845411064	1620.91819

پس در مقایسه $E_{1/2}$ ها می توان گفت که هر چه $E_{1/2}$ مثبت تر باشد بهتر الکترون می گیرد و راحت تر احیاء می شود و هر چه $E_{1/2}$ منفی تر باشد زودتر الکترون از دست داده، بهتر اکسید می شود و نیز می توان گفت حلال به عنوان پل جهت حرکت الکترون عمل می کند.

پس از بررسی حلال ها می توان نتیجه گرفت که ترتیب قطبیت سه حلال به صورت زیر می باشد:

DMSO > Et(OH) > Heptan

ولی چون Et(OH) پیوند محکم هیدروژنی برقرار می کند پس ترتیب خصلت آنتی اکسیدانی آن ها به ترتیب زیر است.

Et(OH) > DMSO > Heptan

بنابراین بیشترین خاصیت آنتی اکسیدانی را در بین حلال های هابی که مورد بررسی قرار گرفته اند، اتانول دارا می باشد.

نتیجه گیری

همان طور که در ابتدای بحث توضیح داده شده، هدف از انجام این پژوهش اندازه گیری پتانسیل نیم موج تیمول به روش محاسباتی بوده است که با استفاده از این مقدار پتانسیل نیم موج بدست آمده بتوان خاصیت آنتی اکسیدانی ترکیب تیمول را پیش بینی کرد.

جدول ۲- $E_{1/2}$ (بر حسب میلی ولت) تیمول در حلال های EtOH, DMSO و Heptan بر حسب KJ/mol از روش B3LYP و با مجموعه پایه *6-31G و مدل های CPCM و IEFPCM

Comp.	Solvent	$E_{1/2}$ CPCM	$E_{1/2}$ IEFPCM
thymol	Ethanol	-215.798	-215.797
	DMSO	-215.797	-215.797
	Heptane	-213.795	-213.797

نتایج محاسبات با هر دو روش CPCM و IEFPCM مشابه هم به دست آمدند.

می توان فهمید که روش تأثیر زیادی بر نتایج محاسباتی نداشت.

از طرفی برهم کنش ابر الکترونی تیمول با حلال های قطبی بیش تر خواهد بود و حد واسط پایداری تشکیل خواهد شد بنابراین ترکیب تمایل به اکسایش بیش تری در حلال های قطبی خواهد داشت یعنی پتانسیل اکسایش بیش تری خواهد داشت.

همانطور که از جدول ۲ بر می آید با افزایش قطبیت حلال پتانسیل اکسایش افزایش یافته و در نتیجه راحت تر الکترون داده و دارای خاصیت آنتی اکسیدان بالاتری خواهد بود.

[۶] طاهرخانی، م.، مسعودی، ش.، کرمی‌نیا، م.، روستائیان، ع.، ۲۰۱۴، بررسی ترکیب‌های تشکیل‌دهنده، فعالیت ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی و محتوای فنولی روغن اسانسی به دست آمده از اندام هوایی گیاه رویشی در ایران، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴)۳۳، ۱۶ تا ۱۶.

[۷] صمدی‌زاده، م.، علیزاده، ش.، کشاورز، ش.، ۲۰۱۷، سنتز روی دی آکلیل دی تیو فسفات‌ها به عنوان ماده افزودنی به روغن موتور و بررسی ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد سایشی آن‌ها، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴)۳۶، ۷۱ تا ۷۶.

[8] Baser, K.H.C., 1993, Essential oils of Anatolian Labiatae: a profile, *Acta Horticulture*; 333: 217-238.

[9] Ditary, N., Dureuil, L., Pinkas, M., 1994, Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria, *Pharm Acta Helv*; 69: 25-28.

[10] Kohler, C., Schindler, G., marz, R.W., Abel, G., Brinkhaus, B., Derendorf, H., Grafe, EU., 2002, Systemic availability and pharmacokinetics of thymol in humans, *J Clin Pharmacol*; 42:731-737.

[11] Javanshir, Z., Razavi Mehr, M., 2019, Molecular Structural study and solvent effects on menthol and carvacrol compounds: DFT studies, *Articles in Press, Accepted Manuscript, Available Online from 07*.

[12] Smith, S.J., Sutcliffe, B.T., 1997, The development of Computational Chemistry in the United Kingdom, *Reviews in Computational Chemistry*.

[13] Jameh-Bozorghi, S., Darvishpour, M., Mostghima, S., Javanshir, Z., 2011, Solvent Effect on the Redox Potentials of Tetraethyl Ammonium Hexacyanomanganate (III): A Computational Study *Int. J. Electrochem. Sci.*, 6: 4891.

[14] Javanshir, Z., Jameh-Bozorghi, S., Namdari, A., 2017, Ab initio and DFT study of prototropic and metallotropic 1, 5-shifts of isolobal cyclopentadienyl derivatives, *Current Science*. 112 (4): 743.

[15] Jameh-Bozorghi, S., Darvishpour, M., Mohammadi, S., Javanshir, Z., 2011, Predictions of solvent effects on ionization constants of two sulfonic acids, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 6: 5031.

[16] Fekri, M. H., Omrani, A., Jamehbozorghi, S., Razavi Mehr, M., 2019, Study of Electrochemical and Electronical Properties on the Some Schiff Base Ni Complexes in DMSO Solvent by Computational Methods, *Advanced Journal of Chemistry-Section A*. 2(1): 14.

[17] Foresman, J.B., Fisch, E., 1993, exploring chemistry with electronic structure methods a guide to using gaussian, gaussian inc.

[18] Assadi, M.H.N., Hanaor D.A.H., 2013, Theoretical study on copper's energetics and magnetism in TiO₂ polymorphs, *Journal of Applied Physics*. 113 (23): 233913.

[19] Michelini, M.C., Pis Diez, R., Jubert, A.H., 1998, A Density Functional Study of Small Nickel Clusters, *International Journal of Quantum Chemistry*. 4: 6-9.

[20] Karaaslan, C., Kadri, H., Coban, T., Suzen, S., 2013, et al. Synthesis and antioxidant properties of substituted 2-phenyl-1H-indoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9): 2671-2674.

[21] Masek, A., Chrzescijanska, E., Zaborski, M., 2014, Antioxidative Properties of Silymarin, 7-aminoflavone, Neohesperidin Dihydrochalcone and Trihydroxyethylenorutin Studied by the Electrochemical Methods, *Int. J. Electrochem. Sci.* 9: 7875-7889.

[22] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R.,

فعالیت آنتی‌اکسیدانی یک ترکیب با پارامترهای الکتروشیمیایی مرتبط است، به ویژه پتانسیل اکسیداسیون آن که تخمینی از انرژی مورد نیاز برای اهدا الکترون را فراهم می‌کند.

در واقع یک ترکیب هرچه پتانسیل اکسیداسیون کم‌تری داشته باشد، راحت‌تر می‌تواند جابجایی الکترون را انجام دهد و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری خواهد داشت.

با مقایسه E_1 از گونه‌های مورد مطالعه در مدل‌های مختلف محاسباتی CPCM و JEFPCM، می‌توان فهمید که روش تأثیر زیادی بر نتایج محاسباتی نداشت.

با توجه به مباحث فوق و نتایج جدول ۲ می‌توان نتیجه گرفت که در بین حلال‌هایی که پتانسیل نیم‌موج آن‌ها اندازه‌گیری شده است، ترکیب در هر حلالی که که پتانسیل نیم‌موج منفی‌تری دارد، خاصیت آنتی‌اکسیدانی بیش‌تری خواهد داشت.

اگر بخواهیم این ترکیب را براساس خاصیت آنتی‌اکسیدانی در حلال‌ها مرتب کنیم، خواهیم داشت:

هپتان > دی‌متیل سولفو کسید > اتانول

بنابراین بیش‌ترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی تیمول در بین سه که حلالی که مورد بررسی قرار گرفته‌اند، در حلال اتانول بیش‌ترین می‌باشد و در حلال هپتان کم‌ترین خاصیت آنتی-اکسیدانی را دارد.

منابع

[1] Kähkönen, M.P., Hopia, A.I., Vuorela, H.J., Rauha, J.P., Pihlaja, K., Kujala, T.S., Heinonen, M., 1999, Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds, *J. Agric. Food Chem*, 47(10): 3954-62.

[2] Zheng, W., Wang, S.Y., 2001, Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs, *J. Agric. Food Chem*, 49(11): 5165-5170.

[3] Grzeszczuk, M., Jadcak, D., 2009, Estimation of biological value of some species of mint, *herba Polonica*, 55(3):193-199.

[4] Bastaki, S.M., Adeghate, E., Amir, N., Ojha, S., Oz, M., 2018, Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa, *Am J Transl Res*, 10(12):4210-4222.

[5] Stringaro A., Colone M., Angiolella L., Antioxidant, Antifungal, Antibiofilm, and Cytotoxic Activities of Mentha spp. *Essential Oils, Medicines*, 5(4):112-127 (2018).

Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Dapprich, O., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J., 2013, Gaussian 09 Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.

[23] Becke, A.D., Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange, *J. Chem. Phys.* 98: 5648–5652 (1993).

[24] Yanai, T., Tew, D.P., Handy, N.C.A., 2004, New Hybrid Exchange–Correlation Functional Using the Coulomb-Attenuating method (CAM-B3LYP), *Chem. Phys. Lett.* 393: 51-57.

[25] Tomasi, J., Mennucci, B., Cammi, R., 2005, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* No. 105, pp. 2999-3093.

[26] Fernandez, C., Heger, Z., Kizek, R., Ramakrishnappa T., Boruń A., Faisal N. H., 2015, Pharmaceutical Electrochemistry: the Electrochemical Oxidation of Paracetamol and Its Voltammetric Sensing in Biological Samples Based on Screen Printed Graphene Electrodes, *Int. J. Electrochem. Sci.* 10: 7440-7452.