دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال سیزدهم شماره‌ی ۵۱
تابستان ۱۴۰۱، صفحات ۲۲-۱۷

بررسی محاسباتی جذب سطحی ملفالان بر روی سطح نقاط کوانتومی گرافن

محمد رضا جلالی سروستانی
باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد یادگار امام خمینی(ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

رویا احمدی*
گروه شیمی، واحد یادگار امام خمینی(ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، شهر ری، ایران
Email: Roya_Ahmadi_Chemist@yahoo.com

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۱۰/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۱

چکیده

در این مطالعه، برهمکنش ملفالان با نقاط کوانتومی گرافن با استفاده از محاسبات مادون قرمز (IR) و اوربیتال‌های پیوندی طبیعی (NBO) و اوربیتال‌های مولکولی مرزی (هومو و لومو) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقادیر منفی انرژی جذب سطحی، تغییرات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس حاکی از آن بود که جذب سطحی ملفالان بر روی سطح نقاط کوانتومی گرافن گرماده، خودبخودی و از لحاظ عملی امکان پذیر می‌باشد. پارامترهای ساختاری مانند انرژی اوربیتال‌های هومو و لومو، گپ انرژی، الکتروفیلیسیته، پتانسیل شیمیایی، سختی شیمیایی، چگالی و انرژی نقطه صفر هم محاسبه شده و مورد بحث قرار گرفتند. کاهش چشم‌گیر گپ انرژی بعد از جذب شدن ملفالان بر روی سطح نقاط کوانتومی گرافن نشان داد که هدایت الکتریکی و خاصیت الکتروکاتالیتیک بعد از برهمکنش جاذب و جذب شونده تقویت شده و از نانو نقاط کوانتومی گرافن می‌توان برای ساخت حسگر الکتروشیمیایی نوین برای شناسایی و تعیین ملفالان استفاده کرد.

کلیدواژه: ملفالان، نقاط کوانتومی گرافن، نظریه تابعی چگالی، اوربیتال‌های طبیعی پیوندی، جذب سطحی.

مقدمه

ملفالان (Melphalan) با نام تجاری آلکران (Alkeran) یک داروی ضد سرطان می‌باشد که از رشد و گسترش سلول های سرطانی در بدن جلوگیری می‌کند. L-Sarcolysin و Phenylalanine Mustard phenylalanin نام‌های دیگر این دارو است[۱-۵] . ملفالان برای درمان نوع خاصی از سرطان خون (میلوم متعدد)، سرطان تخمدان، و سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد. از جمله عوارض جانبی این دارو می‌توان به کبودی یا خونریزی آسان، ضعف غیر معمول تب، لرز، بدن درد، علائم آنفولانزا تهوع، درد معده، تب کم، از دست دادن اشتها، ادرار تیره، مدفوع سفالی رنگ، یرقان (زردی پوست و چشم) از دست رفتن دوره‌های قاعدگی (دوره های پریود نامنظم) توده‌های غیر معمول در بدن بثورات قرمز رنگ پوست، نبض سریع، درد، از دست دادن وزن. تنفس نفس و یا سرفه ای که متوقف نمی‌شود پوست زرد یا رنگ پریده، ادرار تیره رنگ، گیجی و ضعف .تهوع خفیف، استفراغ، اسهال زخم یا تکه های سفید داخل دهان و یا ریزش موقت مو خارش پوست خفیف، اشاره نمود [۱۰-۶]. از این رو، پیدا کردن یک نانو حامل برای رساندن داروی ملفالان به بافت سرطانی مورد نظر و کاهش عوارض جانبی آن، امری ضروری می‌باشد. از سوی دیگر نانو ساختارهای کربنی مانند نقاط کوانتومی گرافن، در سال های اخیر توانسته اند به دلیل ویژگی‌های ایده آل فیزیکی و شیمیایی که دارند، توجهات زیادی را در جامعه علمی بین المللی به سمت خود جلب نمایند[۱۱-۱۵]. گرافن یک نانو ساختار دو بعدی می-باشد که در آن اتم‌های کربن با استفاده از پیوندهای دوگانه مزدوج به یکدیگر متصل شده‌اند، در واقع صفحات گرافن از حلقه‌هایی شش ضلعی متعدد مشابه حلقه بنزن که به یکدیگر وصل هستند، تشکیل شده است. گرافن برای نخستین بار در سال ۱۹۸۶ میلادی سنتز شد و نام آن از ترکیب اسم گرافیت و پسوند)اِن(که به هیدروکربن های آروماتیک چندحلقه ای اشاره دارد، به وجود آمده است. با توجه به اینکه، گرافن مساحت سطح ویژه بالا و خواص ساختاری و الکتریکی بسیار خوبی دارد تاکنون عملکرد آن به عنوان جاذب، نانو حامل دارویی و همچنین ماده حس کننده برای حذف آلاینده‌ها، دارو رسانی و همچنین اندازه گیری بسیاری از مواد شیمیایی از جمله اسید آمینه پرولین، نیتروژن دیاکسید، سولفید هیدروژن، فرمالدهید، داروی سانیتیب و غیره مورد مطالعه قرار گرفته است. از این رو، هدف این تحقیق بررسی جذب سطحی داروی ملفالان بر روی سطح نقاط کوانتومی گرافن برای نخستین بار، به روش تئوری تابعی چگالی می‌باشد[۱۵-۲۰].

مواد و روش‌ها

– روش‌های محاسباتی

ابتدا ساختار های ملفالان و نقاط کوانتومی گرافن و کمپلکس های آن‌ها در ۲ موقعیت متفاوت با استفاده از نرم افزارهای nanotube modeller 1.3.0.3 و Spartan رسم گردید [۲۰-۱۹]. سپس محاسبات بهینه سازی هندسی، مادون قرمز (IR) و اوربیتال‌های طبیعی پیوندی (NBO) و اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMO) بر روی تمامی ساختارها با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی و سری پایه B3LYP/6-31G(d) به وسیله نرم افزار اسپارتان صورت گرفت [۱۳-۱۵]. تمامی محاسبات در فشار یک اتمسفر، محیط آبی و در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین در فواصل دمایی $^{\circ}$۱۰- $^{\circ}$۱۰ انجام شد. لازم به ذکر است که روش و سری پایه مذکور به این دلیل انتخاب گردید که در مطالعات پیشین مربوط به نانوساختارها، نتایج حاصل از این روش تطابق و هماهنگی قابل قبولی با داده های تجربی داشت [۱۶-۱۸]. فرآیند مورد بررسی به شرح زیر است:

Melphalan + Graphene → Melphalan-Graphene (۱)

پس از اتمام محاسبات، ازمعادلات ۲ الی ۸ برای محاسبه مقادیر تغییرات آنتالپی(ΔH_{ad})، تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG_{ad})، پارامترهای مرتبط با اوربیتال های مولکولی از جمله گپ انرژی (HLG)، سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی

(μ)، الکتروفیلیسیته (ω) و شاخص حداکثر بار منتقل شده (ΔN_{max}) استفاده گردید [۱۳].

$$\Delta H_{ad} = \left(H_{(Melphalan-Graphene)} - \left(H_{(Melphalan)} + H_{(Graphene)}\right)\right) \quad (۲)$$

$$\Delta G_{ad} = \left(G_{(Melphalan-Graphene)} - \left(G_{(Melphalaln)} + G_{(Graphene)}\right)\right) \quad (۳)$$

$$HLG = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (۴)$$

$$\eta = {(E_{LUMO} - E_{HOMO})}/{2} \quad (۵)$$

$$\mu=(E_LUMOE_HOMO)/2 \quad (۶)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (۷)$$

$$\Delta N_{max} = -{\mu}/{\eta} \quad (۸)$$

در روابط ذکر شده در بالا، H نماد آنتالپی مواد مورد مطالعه می‌باشد که از جمع کردن انرژی الکترونی ساختار و آنتالپی حرارتی (H_{th}) به دست می‌آید. نماد G نیز در رابطه شماره ۳، برای نشان دادن انرژی آزادی گیبس هر یک از ساختار ها در نظر گرفته شده است که از جمع کردن انرژی کل الکترونی هر ساختار با انرژی آزاد گیبس حرارتی (G_{th}) به دست می‌آید، E_{LUMO} و E_{HOMO} به ترتیب انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده و انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده می‌باشند [۱۵].

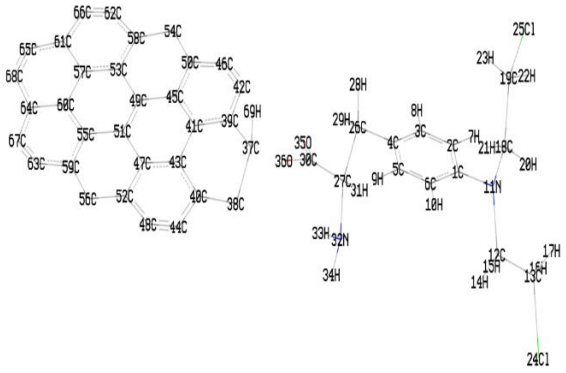
بحث و نتایج

- آنالیز NBO، اوربیتال های جبهه و خواص ساختاری همانطو که در شکل‌های ۱ و ۲ کاملا مشخص است، به منظور پیدا کردن پایدارترین پیکربندی، برهمکنش ملفالان با نقاط کوانتومی گرافن در دو حالت متفاوت مورد بررسی قرار گرفت. در MEL GER_{32} (OH)، ملفالان از سمت اکسیژن ۳۶ خود به سمت C_{37} گرافن نزدیک شده است و در پیکربندی MEL GER_{32} (NH_2)، ملفالان از سمت N_{32} خود به سمت C_{37} گرافن قرار گرفته است. همانطور که مقادیر انرژی کل الکترونی ارائه شده در جدول ۱، نشان می‌دهد که برهمکنش ملفالان با نقاط کوانتومی گرافن در پیکربندی MEL GER_{32} (OH) از لحاظ تجربی امکان پذیر تر است زیرا مقدار انرژی کل الکترونی آن از پیکر بندی MEL GER_{32} (NH_2)، کم‌تر است. نتایج حاصل از محاسبات NBO، نشان داد که در هر دو پیکربندی هیچ گونه پیوندی میان ملفالان و جاذب تشکیل نشده است و جذب در هر دو موقعیت، از نوع فیزیکی است [۱۲-۱۶].

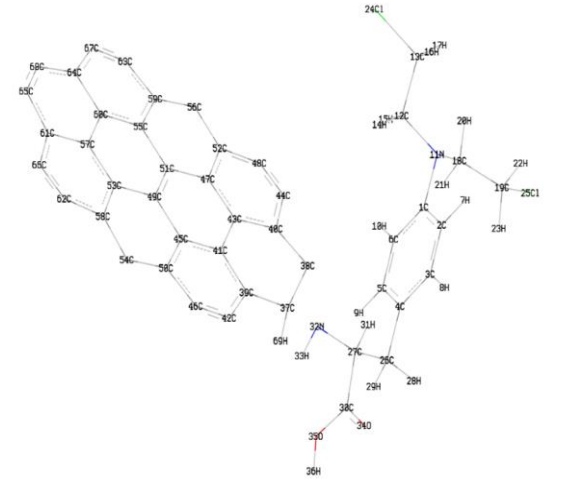
جدول ۱- خواص شیمیایی محاسبه شده برای ملفالان و مشتقاتش با نقاط کوانتومی گرافن

Chemical properties	**MEL**	**GER_{32} NH_2 MEL**	**GER_{32} 0H MEL**
Energy (a.u)	-1160.663	-2856.974	-2856.979
ΔE_{ad} (kJ/mol)	---	-193.542	-185.648
E HOMO(eV)	-6.47	-6.92	-7.01
E LUMO(eV)	7	0.8	0.72
Dipole Moment (Debye)	5.97	8.33	9.41
HLG(eV)	13.47	7.72	7.73
Chemical Hardness(eV)	6.735	3.86	3.865
Chemical Potential(eV)	-0.265	-3.06	-3.145
Electrophilicity (eV.)	0.0052	1.2129	1.2795
ΔN_{max}(eV)	-0.0393	0.7927	0.8137

مقدار ممان دوقطبی برای ملفالان و کمپلکس‌های آن با نقاط کوانتومی گرافن محاسبه و بررسی گردید و نتایج حاصل در جدول ۱، ارائه شده است. همانطور که مشخص است، در هر دو پیکربندی مقدار ممان دوقطبی دارو بعد از جذب شدن بر روی نانوساختار افزایش یافته است که نشان می‌دهد مشتقات دارو و نانو ساختار حلالیت بیش‌تری در آب در مقایسه با ملفالان خالص دارند [۱۳]. برخی از پارامترهای مرتبط به اوربیتال‌های هومو و لومو و ویژگی های ساختاری مانند گاف انرژی، سختی شیمیایی، الکتروفیلیسیته، پتانسیل شیمیایی و بیشترین بار انتقال یافته هم محاسبه شدند و نتایج به دست آمده در جدول ۱، ارائه گردید. همان گونه که ملاحظه می‌شود مقدار گاف انرژی دارو پس از تعامل با نانوساختار در هر دو ایزومر کاهش محسوسی یافته است. به عبارتی دیگر، میزان هدایت الکتریکی و خاصیت الکتروکاتالیتیک دارو بعد از جذب شدن بر روی جاذب قوی تر شده است زیرا گاف انرژی ارتباطی معکوس با رسانایی دارد. یعنی هر چه ترکیبی دارای گاف انرژی کمتری باشد، میزان رسانایی آن هم بیشتر خواهد بود. پارامتر بعدی که مورد مطالعه قرار گرفت، سختی شیمیایی بود. همانطور که داده‌های ارائه شده در جدول۱ به وضوح نشان می‌دهند، میزان سختی شیمیایی ملفالان بعد از جذب شدن آن بر سطح نانوساختار در هر دو ایزومر، کاهش یافته است که این موضوع نشان دهنده این است که ایزومرها دارای واکنش‌پذیری بیش‌تر در مقایسه با ملفالان خالص هستند. زیرا، ترکیباتی که نرم‌تر هستند انرژی کم‌تری لازم دارند تا انتقالات الکترونی مورد نیاز برای انجام واکنش‌های شیمیایی را انجام دهند [۱۶]. مقدار پتانسیل شیمیایی برای تمامی ساختارها منفی می‌باشد که نشان می‌دهد فرآیند جذب از نظر ترمودینامیکی پایدار است. الکتروفیلیسیته و بیش‌ترین بار انتقال یافته، هر دو پارامترهایی هستند که میزان تمایل یک مولکول به جذب الکترون را نشان می‌دهند، همانطور که در مقادیر ااائه شده در جدول ۱ نشان می‌دهند مقدار هر دو پارامتر بعد از جذب شدن دارو بر روی سطح نانو ساختار افزایش فراوانی یافته است که نشان می‌دهد مشتقات دارو و نانو ساختار تمایل بیشتری به جذب الکترون دارند[۱۵].



شکل ۱: نمایی از نانو داروی ملفالان که از سمت اکسیژن ۳۶ ملفالان به کربن ۳۷ گرافن ۳۲کربنه نزدیک شده است و جذب سطحی اتفاق افتاده است و به اختصار MEL GER $_{32}$- OH نمایش داده میشود.



شکل ۲: نمایی از نانو داروی ملفالان که از سمت نیتروژن ۳۲ ملفالان به کربن ۳۷ گرافن ۳۲کربنه نزدیک شده است و جذب سطحی اتفاق افتاده است و به اختصار MEL GER $_{32}$-NH_2 نمایش داده می‌شود.

- پارامترهای ترمودینامیکی

مقادیر تغییرات آنتالپی جذب سطحی و ظرفیت گرمایی ویژه محاسبه شده در جدول ۲، ارائه شده اند. همانطور که ملاحظه می‌شود مقدار ΔH_{ad} برای هر دو ایزومر به شدت منفی است که نشان می‌دهد فرآیند جذب سطحی در هر دو حالت گرما زا است. تاثیر دما بر روی این پارامتر بررسی گردید و همانطور که مشخص است تغییر معناداری در مقدار ΔH_{ad} با

افزایش دمای محیط به وجود نیامده است. در نتیجه، بر اساس این پارمتر نمی‌توان دمای بهینه برای برهمکنش ملفالان با نانوساختار را مشخص نمود. مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس، نیز در جدول ۲، ارائه گردید. همانطور که مشخص است برهمکنش ملفالان با نقاط کوانتومی گرافن خودبخودی، برگشت ناپذیر و غیر تعادلی است، زیرا مقدار ΔG_{ad} برای هر دو پیکربندی به شدت منفی و بزرگ می‌باشند. تاثیر دما بر روی هر دو پارامتر بررسی شد و همانطور که مشخص است با افزایش دما مقدار تغییرات انرژی آزاد گیبس مثبت تر شده است. در واقع، با افزایش دما میزان خودبخودی بودن و برگشت ناپذیری فرآیند کاهش یافته است. در نتیجه، دمای بهینه برای جذب سطحی ملفالان بر روی سطح نقاط کوانتومی گرافن دمای اتاق است و در این دما فرآیند جذب بالاترین راندمان را دارد [۱۳-۱۸].

جدول ۲- مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس و تغییرات آنتالپی در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین.

	ΔG_{ad}(KJ/mol)		ΔH_{ad}(KJ/mol)	
Temperature(K)	**GER_{32} OH MEL**	**GER_{32} NH_2 MEL**	**GER_{32} OH MEL**	**GER_{32} NH_2 MEL**
278.15	-269.9789	-268.6581	-204.7673	-203.5986
281.15	-269.9571	-268.6362	-204.7696	-203.601
284.15	-269.935	-268.6142	-204.772	-203.6036
287.15	-269.913	-268.5923	-204.7744	-203.6061
290.15	-269.8909	-268.5705	-204.7768	-203.6086
293.15	-269.8688	-268.5485	-204.7791	-203.611
296.15	-269.8469	-268.5266	-204.7816	-203.6136
299.15	-269.8251	-268.5043	-204.7843	-203.6161
302.15	-269.8033	-268.4817	-204.7869	-203.6187
305.15	-269.7816	-268.4594	-204.7896	-203.6215

نتیجه‌گیری

ملفالان یک داروی شیمی درمانی قوی و یک آلاینده بالقوه زیست محیطی است. در نتیجه، پیدا کردن روشی برای حمل هوشمند آن به بافت سرطانی هدف از اهمیت زیادی برخوردار است. به همین دلیل، در این تحقیق عملکرد نقاط کوانتومی گرافن به عنوان یک حسگر و نانو حامل برای شناسایی و حمل این دارو مورد مطالعه قرار گرفت. مقادیر انرژی جذب سطحی و پارامترهای ترمودینامیکی نشان دهنده آن بود که برهمکنش ملفالان با نقاط کوانتومی گرافن گرما زا، خودبخودی و از نظر تجربی امکان پذیر است. داده‌های حاصل از محاسبات NBO حاکی از آن بود که جذب از نوع فیزیکی بوده و میان ملفالان و نانوقفس پیوند شیمیایی به وجود نیامده است. علاوه براین، کاهش گاف انرژی و در پی آن بهبود هدایت الکتریکی در حین این برهمکنش، نشان دهنده آن بود که از نقاط کوانتومی گرافن می‌توان برای توسعه حسگرهای نوین الکتروشیمیایی به منظور اندازه‌گیری ملفالان استفاده نمود.

منابع

[1] Farahani, H., Rahimi-Nasrabadi, M., 2018, Trace Determination of Tetranitrocarbazole in Aquatic Environment Using Carbon Dot-Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Followed by UV-Vis Spectrophotometry. Iranian Journal of Analytical Chemistry, 5, 17-24.

[2] Rahimi-Nasrabadi, M., Zahedi, M. M., Pourmortazavi, S. M., Heydari, R., Rai, H., Jazayeri, J., Javidan, A., 2012, Simultaneous determination of carbazole-based explosives in environmental

waters by dispersive liquid—liquid microextraction coupled to HPLC with UV-Vis detection. Microchimia Acta, 177, 145-152.
[3] Heydari, R., 2013, simultaneous determination of carbazoles in water samples by cloud point extraction coupled to HPLC, Journal of Applied Chemical Research, 7, 21-31.
[4] Kumari, S., Joshi, S., T. C. Cordova-Sintjago, D. D. Pant, Sakhuja, R., 2016, Highly sensitive fluorescent imidazolium-based sensors for nanomolar detection of explosive picric acid in aqueous medium. Sensors and Actuators B: Chemical, 229, 599-608.
[5] Ghosh, P., Roy, P., Ghosh, A., S. Jana, N. C. Murmu, S. K. Mukhopadhyay, Banerjee, P., 2017, Explosive and pollutant TNP detection by structurally flexible SOFs: DFT-D3, TD-DFT study and in vitro recognition. Journal of Luminescence, 185, 272-278.
[6] Vovusha, H., Sanyal, B., 2015, DFT and TD-DFT studies on the electronic and optical properties of explosive molecules adsorbed on boron nitride and graphene nano flakes. RSC Advances, 5, 4599-4608.
[7] Ravi, P., G. M. Gore, S. P. Tewari, Sikder, A. K., 2012, DFT study on the structure and explosive properties of nitropyrazoles. Molecular Simulation, 38, 218-226.
[8] Cooper, J. K., Grant, C. D., Zhang, J. Z., 2013, Experimental and TD-DFT Study of Optical Absorption of Six Explosive Molecules: RDX, HMX, PETN, TNT, TATP, and HMTD. Journal of Physical Chemistry A, 117, 6043-6051.
[9] Lin, H., Chen, J., Zhu, S., Li, H., Huang, Y., 2017, Synthesis, Characterization, Detonation Performance, and DFT Calculation of HMX/PNO Cocrystal Explosive. Journal of Energetic Materials, 35, 95-108.
[10] Jalali Sarvestani, M. R., Gholizadeh Arashti, M., Mohasseb, B.,2020, Quetiapine Adsorption on the Surface of Boron Nitride Nanocage (B12N12): A Computational Study. International Journal of New Chemistry, 7, 87-100.
[11] Ahmadi, R., Jalali Sarvestani, M. R., 2019, Adsorption of proline amino acid on the surface of fullerene (C20) and boron nitride cage (B12N12): A comprehensive DFT study. Iranian Chemical Communication, 7, 344-351.
[12] Ahmadi, R., Jalali Sarvestani, M. R., Sadeghi, B., 2018, Computational study of the fullerene effects on the properties of 16 different drugs: A review. International Journal Nano Dimension, 9, 325-335.
[13] Ahmadi, R., Jalali Sarvestani, M. R., 2018, Investigating the Effect of Doping Graphene with Silicon in the Adsorption of Alanine by Density Functional Theory, Physical Chemistry Research, 6, 639-655.
[14] Jalali Sarvestani, M. R., Ahmadi, R., 2018, Investigating the Effect of Fullerene (C20) Substitution on the Structural and Energetic Properties of Tetryl by Density Functional Theory. Journal of Physical and Theoretical Chemistry, 15, 15-25.
[15] Baei, M. T., 2013, First-Principles Study of NO_2 Adsorption on C20 Fullerene. Heteroatom Chemistry, 24, 516-523.
[16] Jalali Sarvestani, M. R., Ahmadi, R., 2018, Determination of Mn2+ in Pharmaceutical Supplements by a Novel Coated Graphite Electrode Based on Zolpidem as a Neutral Ion Carrier. Analytical and Bioanalytical Chemistry Research, 5, 273-284.
[17] Jalali Sarvestani, M. R., Ahmadi, R., 2020, Adsorption of Tetryl on the Surface of B12N12: A Comprehensive DFT Study. Chemical Methodologies, 4, 40-54.
[18] Jalali Sarvestani, M. R., Boroushaki, T., Ezzati, M., 2018, The Effect of B12N12 Substitution on the Properties of TEX Energetic Materials in Different Temperature Conditions: A DFT Study. International Journal of New Chemistry, 5, 428-434.
[19] Deppmeier, B. J., Driessen, A. J., Hehre, T. S., Hehre, W. J., J. A. Johnson, P. E. Klunzinger, J. M. Leonard, I. N. Pham, W. J. Pietro, J. Yu, Irvine, C.A., 2011, Spartan '10, Version 1.1.0, Wavefunction, Inc.
[20] anotube Modeler J. Crystal. Soft., 2014 software.