

ADSORÇÃO DE DIAZEPAM COM ÓXIDO DE GRAFENO: UMA ABORDAGEM DE PRIMEIROS PRINCÍPIOS¹

DIAZEPAN ADSORPTION WITH GRAPHENE OXIDE: A FIRST PRINCIPLES APPROACH

Taís Alice Junges², Iuri Medeiros Jauris³ e Jussane Rossato⁴

RESUMO

Há uma crescente preocupação relacionada à contaminação da água. Dentre os contaminantes detectados, estão fármacos diversos, como o diazepam. Os nanomateriais que, atualmente, vem sendo estudados como potenciais para filtros e/ou sensores são o grafeno (G), o óxido de grafeno (GO) e o óxido de grafeno reduzido (rGO). Este estudo tem como objetivo investigar, por meio de simulações computacionais baseadas na teoria do funcional da densidade, as propriedades estruturais, energéticas e eletrônicas do rGO interagindo com o diazepam. O resultado obtido para a diferença entre HOMO (*Highest occupied molecular orbital*) e LUMO (*Lowest unoccupied molecular orbital*) do diazepam foi de 2,91 eV e a diferença entre o VBM (*Valence band maximum*) e o CBM (*Conduction band minimum*) para a configuração mais estável do rGO foi de 0,02 eV. Foram avaliadas cinco configurações estruturais para a interação do fármaco com o rGO, e a energia de ligação variou entre -0,42 eV a -0,85 eV. A partir desses resultados, conclui-se que ocorre uma interação fraca (adsorção física) entre o diazepam e o rGO, o que mostra o potencial desse nanomaterial para ser utilizado como filtro na remoção e descontaminação de soluções aquosas contendo diazepam.

Palavras-chave: diazepam, óxido de grafeno reduzido, teoria do funcional da densidade.

ABSTRACT

There is growing concern related to water contamination. Among the contaminants detected are several drugs such as diazepam. Nanomaterials that are currently being studied as potential for filters and/or sensors are graphene (G), graphene oxide (GO) and reduced graphene oxide (rGO). This study aims to investigate, by means of computer simulations based on density functional theory, the structural, energy and electronic properties of rGO interacting with diazepam. The result obtained for the difference between HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) and LUMO (Lowest unoccupied molecular orbital) of diazepam was 2.91 eV and the difference between VBM (Valence band maximum) and CBM (Conduction band minimum) for the most stable configuration of rGO was 0.02 eV. Five structural configurations were evaluated for drug interaction with rGO, and the binding energy varied between -0.42 eV to -0.85 eV. From these results, it is concluded that there is a weak interaction (physical adsorption) between diazepam and rGO, which shows the potential of this nanomaterial to be used as a filter in the removal and decontamination of aqueous solutions containing diazepam.

Keywords: diazepam, reduced graphene oxide, density functional theory.

¹ Trabalho de Iniciação Científica.

² Acadêmica do Curso de Engenharia Química - Centro Universitário Franciscano. E-mail: taisajunges@gmail.com

³ Aluno de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: iuri.jauris@gmail.com

⁴ Orientadora. Professora do Programa de Pós-graduação em Nanociências - Centro Universitário Franciscano. E-mail: jussaner@gmail.com

INTRODUÇÃO

Um dos recursos naturais mais valiosos é a água devido, principalmente, ao tratamento indevido de resíduos industriais e ao descarte inadequado de lixo doméstico. Há uma crescente poluição de águas residuais e conseqüente contaminação, sendo, portanto, necessário estudar alternativas para o seu tratamento (FAKHRI, 2013). Estudos recentes de adsorção e remoção de contaminante em soluções aquosas sugerem o grafeno ou seus óxidos como potenciais materiais para a remoção e descontaminação de águas residuais (CHOWDHURY; BALASUBRAMANIAN, 2014).

Inicialmente, para entender a importância do rGO é preciso mencionar o grafeno (G). O grafeno é formado apenas por átomos de carbono e conhecido como um semicondutor de *gap* nulo que apresenta grande área superficial e vértices hexagonais semelhantes a “favos de mel”, em que cada átomo de carbono forma três ligações com os seus primeiros vizinhos. Diversos estudos também têm demonstrado a capacidade desse nanomaterial de atuar como um sensor, podendo, ainda, ser incorporado a outros materiais em escala macroscópica (HUANG et al., 2008).

A partir da oxidação química do grafite usando agentes oxidantes, e posterior esfoliação desse material por ultrassom, o óxido de grafeno (GO) é obtido. Dessa forma, o GO consiste em uma única camada de grafite oxidado. Posteriormente, para obter-se o rGO é realizada a redução de óxido de grafeno, a partir de um agente redutor como o borohidreto de sódio. O rGO obtido possui propriedades semelhantes às do grafeno. Desse modo, para reproduzir computacionalmente as características físico-químicas e estruturais do óxido de grafeno reduzido, o rGO utilizado neste trabalho foi modelado a partir de um grafeno funcionalizado com dois grupamentos epóxido (C-O-C), dois grupamentos hidroxilas (C-OH), dois grupamentos carbonilas (CHO) e duas carboxilas (COOH).

O diazepam ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) (*CAS number: 439-14-5*) é um fármaco ansiolítico utilizado, principalmente, para o tratamento de convulsões, da ansiedade, espasmos musculares, insônia, dentre outras prescrições (KAPLAN et al., 1973). É pouco solúvel em água, cerca de 66mg/L a 25°C (YALKOWSKY; YAN, 2003). Não há estudos que comprovem que possa ser carcinogênico ou provocar alguma anomalia genética para bebês de mulheres tratadas com diazepam. Contudo, West e Rowland (2012) verificaram que os metabólitos ativos do diazepam (nordiazepam, oxazepam, temazepam), na presença da luz solar, sofrem alterações significativas na sua composição. Dentre os resultados apresentados, destaca-se que os subprodutos desses metabólitos oriundos da fotodegradação oferecem riscos aos seres humanos, à medida que são bioacumuláveis e tóxicos.

Vários autores abordam a remoção de fármacos e contaminantes por grafeno e seus óxidos (XU; WANG; ZHU, 2012; SOTELO et al., 2012; FAKHRI, 2013; ZHIGUO et al., 2013; CHOWDHURY; BALASUBRAMANIAN, 2014). Esses estudos, por sua vez, são principalmente

experimentais, de forma que avaliam a adsorção de moléculas diversas por grafeno ou óxido de grafeno, a partir de experimentos em batelada. Apesar desses trabalhos concluírem que o grafeno e/ou seus óxidos são promissores materiais adsorventes, há ainda uma lacuna na área, principalmente, em termos de estudos que relacionem a forma como ocorre a interação entre um determinado fármaco e o rGO. Desse modo, neste trabalho, foram investigadas, por meio de simulações de primeiros princípios (*ab initio*), as propriedades estruturais e eletrônicas do rGO interagindo com o fármaco diazepam. Assim, busca-se explorar a capacidade de adsorção do diazepam pelo rGO, que poderá ser utilizado como possível filtro em meio aquoso.

METODOLOGIA

As propriedades eletrônicas e estruturais da interação entre o fármaco diazepam e o rGO, em diferentes arranjos/conformações, foram obtidos via cálculos *ab initio*. Essa metodologia utiliza-se de uma descrição atomística de natureza quântica. Atualmente, o método mais empregado no estudo de sistemas quânticos é a Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* – DFT) (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOHN; SHAM, 1965). De uma maneira simplificada, ela permite determinar as propriedades de um sistema físico ou químico, a partir do conhecimento de sua densidade eletrônica. Essa teoria, por sua vez, é associada ao método de pseudopotenciais, que consiste em descrever apenas os elétrons que participam efetivamente das ligações químicas. Essa teoria encontra-se implementada no código SIESTA (*Spanish Initiative for Electronic Simulations with Thousand of Atoms*) (SOLER et al., 2002), o qual foi usado nos cálculos deste trabalho. O código SIESTA utiliza uma base numérica obtida a partir dos pseudo-orbitais atômicos para descrever as funções de onda dos sistemas em estudo. Para descrever a interação de troca e correlação, utilizou-se a aproximação da densidade local (*Local Density Approximation* - LDA) (CEPERLEY; ALDER, 1980). A interação entre os elétrons de valência e os caroços iônicos (elétrons das camadas mais internas do átomo) foi descrita pelos pseudopotenciais de norma conservada de Troullier-Martins (TROULLIER; MARTINS, 1991).

Ao fazer uso da metodologia *ab initio*, é importante observar que para construir uma folha de grafeno ou rGO com alguns nanômetros de largura ou comprimento seria inviável, devido ao alto custo computacional. Assim, o rGO estudado em todas as configurações contém apenas 164 átomos, sendo que destes, 144 são átomos de carbono que provém do grafeno, e os demais átomos dos grupos funcionais. Apesar do grafeno ter dimensões bastante reduzidas, não chegam a 1nm, pode-se fazer uso das chamadas supercélulas, ou seja, replica-se essa mesma pequena porção de 164 átomos em duas direções (eixos cartesianos). Assim, o rGO simulado computacionalmente apresentará as mesmas propriedades estruturais e eletrônicas daquelas esperadas para um rGO de alguns nanômetros.

Não obstante, para assegurar que as propriedades eletrônicas e estruturais do rGO simulado sejam idênticas às esperadas experimentalmente, é necessário usar os chamados números de pontos K para a integração na primeira zona de Brillouin. Neste trabalho, o número de pontos K's foi de 3x1x3 (coordenadas cartesianas x, y e z).

Para os cálculos das energias de ligação (E_L) entre o rGO e o fármaco foi utilizada a equação (1):

$$E_L = E_{T(rGO+diazepam)} - E_{T(diazepam)} - E_{T(rGO)} \quad (1)$$

sendo $E_{T(rGO+diazepam)}$ a energia total do sistema, isto é, a energia total do óxido de grafeno reduzido interagindo com o fármaco ansiolítico, $E_{T(diazepam)}$ é a energia total do fármaco e a $E_{T(rGO)}$ é a energia total do óxido de grafeno reduzido.

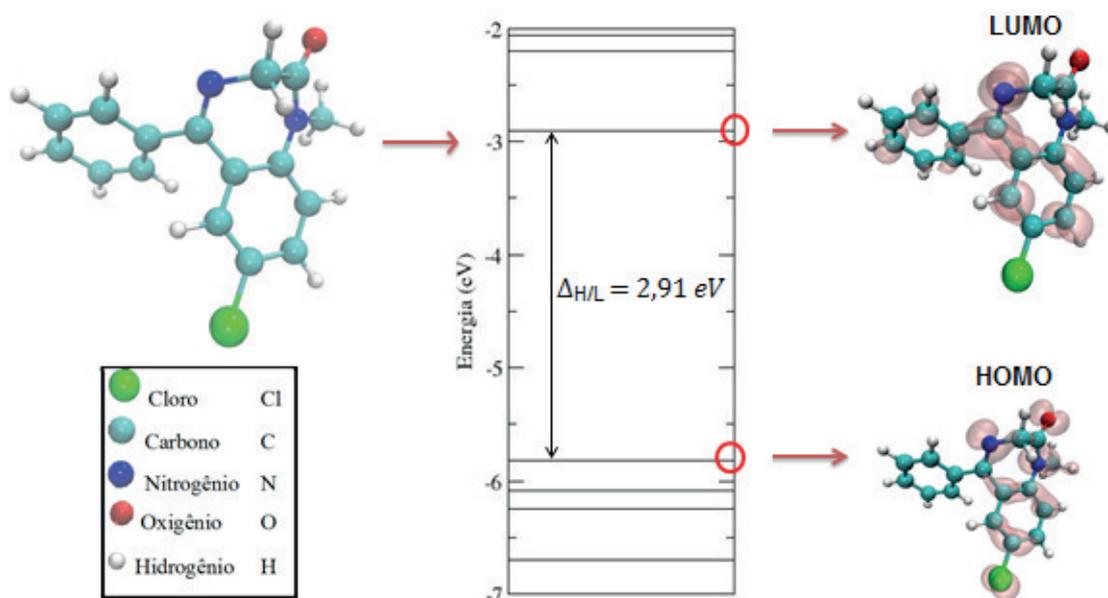
RESULTADOS

Inicialmente, fez-se um estudo da estrutura molecular e eletrônica do fármaco diazepam e do rGO isolados. As otimizações estruturais foram realizadas com a relaxação total dos átomos, até que as energias residuais atingissem valores iguais ou inferiores a 0,05 e V/Å para cada átomo.

PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ELETRÔNICAS DO DIAZEPAM E DO rGO

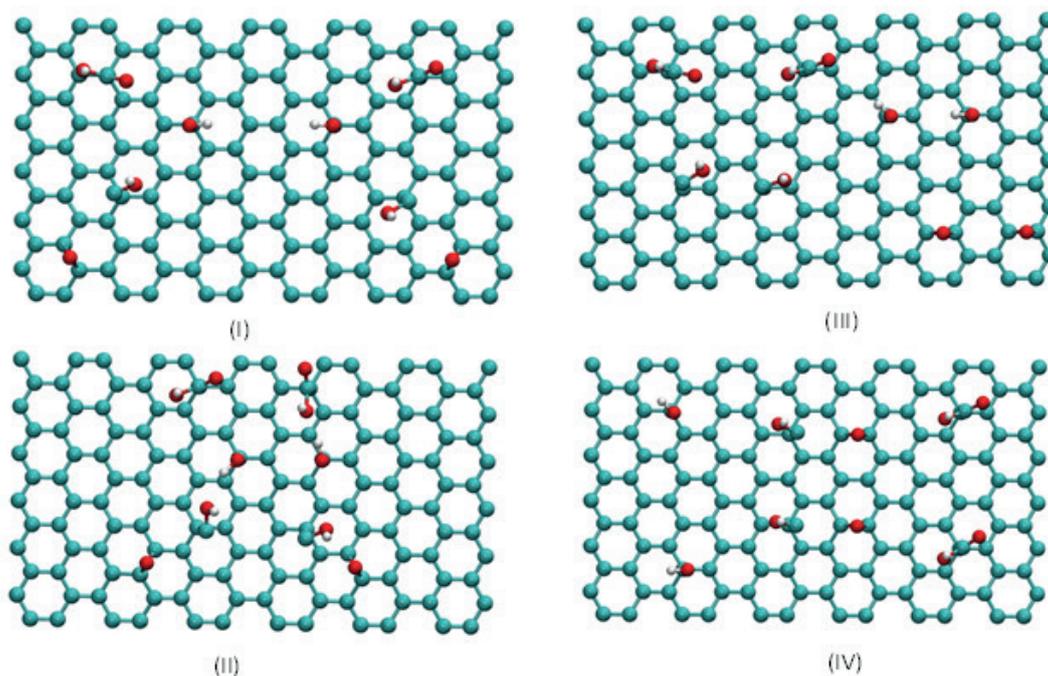
Os níveis de energia e a configuração estrutural do diazepam foram avaliados (Figura 1). A molécula do diazepam apresenta uma diferença entre o orbital mais alto ocupado (HOMO) e o mais baixo desocupado (LUMO) de 2,91 eV. Essa diferença HOMO/LUMO ($\Delta_{H/L}$) é considerada alta (POLITZER, 1987), ou seja, essa molécula exibe uma alta estabilidade sendo, portanto, pouco reativa, o que pode possivelmente levar à uma fraca interação entre essa molécula e o rGO. Na figura 1, foram analisados os *plots* das densidades de cargas da região do HOMO, os quais estão concentrados, principalmente, sobre os anéis em que o átomo de cloro, e também o nitrogênio e oxigênio fazem parte. Já para a região do LUMO, as densidades de cargas localizam-se principalmente sobre os anéis aromáticos dos átomos de carbono e também sobre o nitrogênio. É interessante notar que o diazepam não possui uma estrutura predominante planar. Uma molécula predominante planar e com anéis aromáticos poderia ser privilegiada em relação à adsorção, principalmente, em grafeno, pois pode apresentar grande área para interações do tipo π - π .

Figura 1 - Estrutura otimizada e níveis de energia do diazepam com os seus respectivos *plots* de carga para o HOMO e para o LUMO.



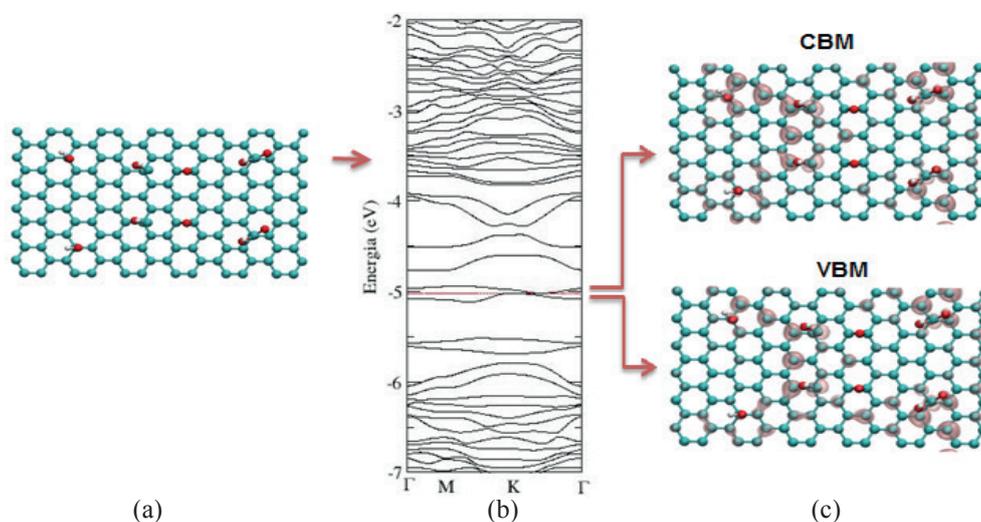
Após a análise das propriedades eletrônicas do diazepam, foram realizados testes para verificar as posições mais estáveis dos óxidos sobre o grafeno e, posteriormente, foram avaliadas as propriedades eletrônicas da configuração mais estável do rGO. A figura 2 apresenta as configurações de rGO avaliadas.

Figura 2 - Configurações avaliadas para a verificação da melhor posição dos óxidos sobre o plano de grafeno.



A primeira configuração na figura 2 mostra os óxidos distribuídos aleatoriamente sobre o grafeno. Na segunda configuração, os óxidos encontram-se no centro do grafeno e próximos entre si, na terceira configuração os grupos funcionais estão afastados horizontalmente sobre o grafeno, e na quarta configuração os grupos funcionais estão distribuídos na vertical sobre o grafeno e afastados entre si. Dentre as quatro configurações avaliadas acima, a mais estável foi a configuração (IV), sendo que ela apresenta os grupos funcionais (2 epóxis, 2 hidroxilas, 2 carbonilas e 2 carboxilas) distribuídos verticalmente de maneira esparsa sobre o plano do grafeno (grupos funcionais mais afastados uns dos outros). Na figura 3, foi avaliada a estrutura de banda e a densidade de carga para a configuração IV.

Figura 3 - (a) Estrutura otimizada do rGO, (b) estrutura de bandas e em (c) *plots* de densidade de carga eletrônica.



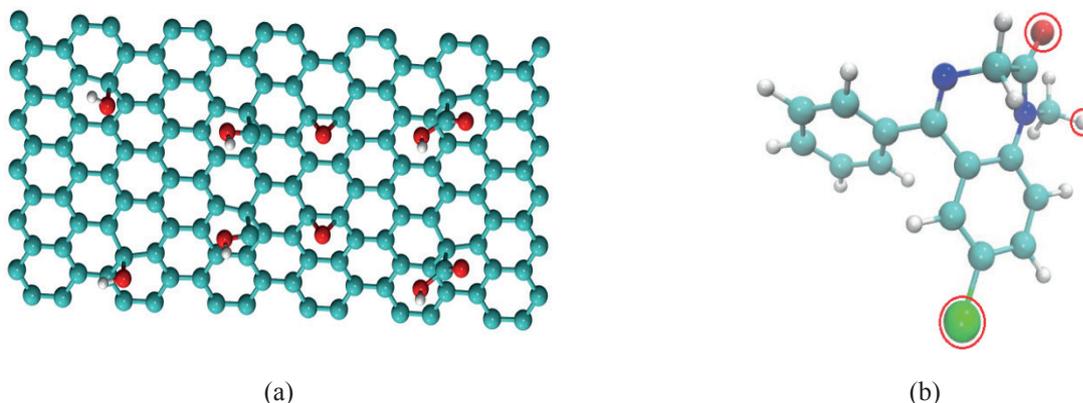
A partir da figura 3(b), é possível verificar que o rGO apresenta um pequeno *gap*, sendo que a diferença entre o topo da banda de valência (VBM) e o fundo da banda de condução (CBM) é de 0,02 eV. Na figura 3(c), nota-se para o VBM e CBM que a maior concentração de carga está localizada sobre os grupos funcionais (C-O-C), (C-OH), (CHO) e (COOH). Portanto, a densidade de carga demonstra que os sítios mais atrativos para a interação localizam-se sobre os grupos funcionais.

A partir desses dados, realizou-se a interação do rGO com o diazepam, por meio das regiões onde ocorre a maior concentração de cargas, tanto no diazepam, quanto no rGO. Assim, o diazepam foi aproximado do rGO através dos átomos de Cl, O e H, enquanto os sítios do rGO mais próximos do diazepam foram os grupos funcionais.

RGO INTERAGINDO COM DIAZEPAM

A figura 4(b) mostra os átomos circulos do diazepam que foram aproximados do rGO.

Figura 4 - Estrutura molecular (a) rGO e (b) diazepam. As regiões circuladas em vermelho no fármaco destacam as regiões por onde o diazepam foi aproximado do rGO.



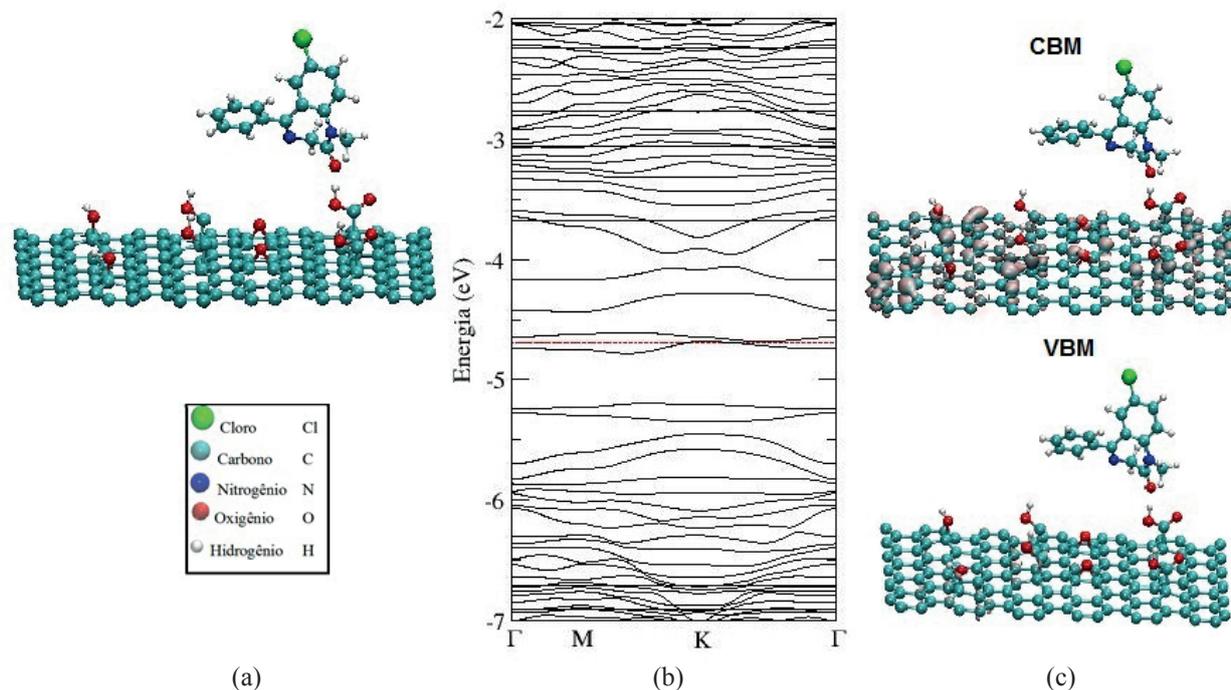
Após a análise das interações, verificou-se a energia de ligação entre o diazepam e o rGO em diferentes configurações/aproximações que apresentou uma variação de -0,42 a -0,85 eV, dados apresentados na tabela 1. Nesta tabela, a primeira coluna refere-se aos grupos funcionais do rGO (carbonila e carboxila) que foram aproximados dos átomos do diazepam (cloro, oxigênio e hidrogênio). Na segunda coluna, verifica-se a distância de ligação entre os átomos do rGO e do diazepam mais próximos entre si, e na terceira é possível analisar a energia de ligação dos sistemas para cada interação. As energias de ligação negativas indicam que há atração entre o rGO e o fármaco.

Tabela 1 - Valores de energia de ligação e distância da interação entre o rGO e o diazepam.

Interações (rGO+DIAZEPAM)	Distância de ligação (Å)	Energia de ligação (eV)
COOH_H	2,71	-0,42
COOH_H	2,35	-0,60
COOH_Cl	2,03	-0,57
COOH_O	1,49	-0,85
CHO_Cl	2,04	-0,51

Na figura 5, é apresentada a estrutura de bandas para a interação mais estável, ou seja, aquela que exibiu a maior energia de ligação em módulo, e é possível observar que a interação entre o fármaco e o rGO é mantida primordialmente por meio de uma ligação de hidrogênio. Já na figura 5(b), observa-se que a diferença entre o VBM e o CBM permanece em torno de 0,02 eV, ou seja, não há alterações significativas nas propriedades eletrônicas do sistema após a interação. Também realizou-se os *plots* da densidade de carga, figura 5 (c), onde é possível verificar que a carga está mais concentrada sobre o rGO. Além disso, a carga está sobre os grupos hidroxila e carboxila para a região do CBM, o que revela um caráter doador de cargas do rGO.

Figura 5 - (a) Estrutura otimizada para a interação do diazepam com o rGO, (b) estrutura de bandas e em (c) *plots* de densidade de carga eletrônica para a região do CBM e VBM.



CONCLUSÃO

A partir de simulações computacionais de primeiros princípios, foi estudada a interação entre o fármaco diazepam e o nanomaterial óxido de grafeno reduzido. Todas as interações/configurações avaliadas mostraram que ocorrem via adsorção física, sem mudanças significativas na parte eletrônica, tanto do rGO, quanto do fármaco diazepam. Vale salientar que a diferença HOMO-LUMO detectada para o fármaco diazepam foi de 2,91 eV, indicando uma baixa reatividade. Também foi avaliada a distribuição dos óxidos (epóxi, hidroxila, carbonila e carboxila) sobre o plano de grafeno, de forma que a configuração mais estável é aquela em que os óxidos estão distribuídos sobre o grafeno e mais afastados entre si. Nessa configuração específica, a diferença entre VBM e CBM para o rGO foi 0,02 eV. A concentração de carga para a configuração mais estável do rGO está sobre os óxidos. Verificou-se que a energia de ligação entre o diazepam e o rGO varia de -0,42 eV a -0,85 eV. A interação que apresentou a maior energia de ligação em módulo (0,85 eV) é resultante de uma ligação de hidrogênio entre um grupamento carboxila do rGO com um átomo de oxigênio do diazepam. Tal configuração apresentou uma diferença entre o VBM e CBM de 0,02 eV semelhante ao rGO isolado. Após a interação do fármaco com o rGO, a concentração de carga mostrou-se localizada sobre o rGO revelando o caráter reativo desse material.

REFERÊNCIAS

CEPERLEY, D. M.; ALDER, B. J. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. **Phys. Rev. Lett.**, v. 45, p. 566-569, 1980.

CHOWDHURY, S.; BALASUBRAMANIAN, R. Recent advances in the use of graphene-family nanoadsorbents for removal of toxic pollutants from wastewater. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 204, p. 35-56, 2014.

FAKHRI, A. Adsorption characteristics of graphene oxide as a solid adsorbent for aniline removal from aqueous solutions: Kinetics, thermodynamics and mechanism studies. **Journal of Saudi Chemical Society**, p. 1-6, 2013.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Phys. Rev.**, v. 136, p. B864-B871, 1964.

HUANG, B. et al., Adsorption of Gas Molecules on Graphene Nanoribbons and Its Implication for Nanoscale Molecule Sensor. **J. Phys. Chem. C**, v. 112, p. 13442-13446, 2008.

KAPLAN, S. A. et al. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, n. 11, p. 1789-1796, 1973.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Phys. Rev.**, v. 140, p. A1133-A1138, 1965.

POLITZER, P. A relationship between the charge capacity and the hardness of neutral atoms and groups. **The Journal of chemical physics**, v. 86, n. 2, p. 1072-1073, 1987.

SOLER, José M. et al. The SIESTA method for ab-initio order-N materials simulation. **J. Phys.: Condens. Matter**, v. 14, p. 2745-2779, 2002.

SOTELO, J. L. et al. Adsorption of pharmaceutical compounds and an endocrine disruptor from aqueous solutions by carbon materials. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, v. 47, n. 7, p. 640-652, 2012.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Phys. Rev. B**, v. 43, p. 1993-2006, 1991.

XU, J.; WANG, L.; ZHU, Y. Decontamination of Bisphenol A from Aqueous Solution by Graphene Adsorption. **Langmuir**, v. 28, p. 8418-8425, 2012.

YALKOWSKY, S.H.; YAN, H. **Handbook of Aqueous Solubility Data**: An Extensive Compilation of Aqueous Solubility Data for Organic Compounds. Extracted from the AQUASOL database. Boca Raton: CRC Press LLC, p. 1031, 2003.

WEST, C. E.; ROWLAND, S. J. **Aqueous Phototransformation of Diazepam and Related Human Metabolites under Simulated Sunlight**. Reino Unido: ACS publication, 2012.

ZHIGUO, P. et al. Adsorption characteristics of 1,2,4-trichlorobenzene, 2,4,6-trichlorophenol, 2-naphthol and naphthalene on graphene and graphene oxide. **Carbon.**, v. 51, p. 156-163, 2013.