

سنتز، شناسایی و مطالعه‌ی ضد تکثیری برخی از کمپلکس‌های متشکل از پیریدین-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک اسید اکسید شده

مصطفی عطایی

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

ویدا جداتیان*

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

مسعود میرزائی شهبازی*، امیر شکوه سلجوقی

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

احمد قلی‌زاده

گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

چکیده: در این پژوهش، سه کمپلکس کوئوردیناسیونی از کبالت و منگنز بر مبنای استراتژی سنتز لیگاند مخلوط از واکنش پیریدین-N-اکسید-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک اسید به عنوان لیگاند اصلی و لیگاند‌های نیتروژن دهنده به عنوان لیگاند کمکی سنتز شدند. سپس این کمپلکس‌ها به وسیله‌ی فناوری‌های دمای ذوب، طیف‌سنجی فروسرخ (IR)، تجزیه‌ی عنصری (CHN)، تجزیه‌ی وزنی-گرمایی (TGA-DTA) مورد شناسایی قرار گرفتند و بر این اساس فرمول‌های بسته و ساختاری برای ترکیب‌های ۱-۳ پیشنهاد شد. همچنین، به وسیله‌ی آنالیز پراش پرتوی X پودری (PXRD) و با استفاده از نرم‌افزار Fullprof پارامترهای سلول واحد هر یک از این ترکیب‌ها معین شد. در ادامه، سمیت سلولی این سه کمپلکس به منظور ارزیابی فعالیت ضد تکثیری آن‌ها بر روی رده‌های سلولی HeLa (سرطان دهانه‌ی رحم)، MCF-7 (سرطان سینه انسانی)، HT-29 (سرطان روده بزرگ انسانی)، K-562 (سرطان سلول‌های میلویدی خون انسان)، Neuro-2a (نوروبلاستوما موشی) و L929 (رده سلولی فیروبلاست موشی، سلول نرمال) با آزمون سمیت سلولی (MTT assay) بررسی و با استفاده از سیس پلاتین به عنوان مرجع، مقایسه شد. نتیجه‌های به دست آمده سمیت سلولی بیش‌تری را برای کمپلکس‌های ۲ و ۳ در برابر رده‌های سلولی MCF-7 و HT-29، در مقایسه با داروی سیس پلاتین نشان دادند.

واژه‌های کلیدی: مهندسی بلور؛ پیریدین-N-اکسید-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک اسید؛ کمپلکس کوئوردیناسیونی؛ لیگاند مخلوط؛ مطالعه‌ی ضد تکثیری؛ پراش پرتو X پودری.

KEYWORDS: Crystal engineering; Supramolecular chemistry; Pyridine-N-oxide -2,6-dicarboxylic acid; Coordination complex; Mixed ligand; Antiproliferative studies; Powder X-ray diffraction.

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: mirzaeesh@um.ac.ir and hvidajodaian@yahoo.co.nz

مقدمه

در دو دهه‌ی اخیر سنتز ترکیب‌های کوئوردیناسیونی لیگاند مخلوط با فلزهای واسطه به دلیل کاربردهای جذاب و ویژگی‌های ممتاز در کاتالیزگری، الکتروسیته، مغناطیس، تبادل یون، ذخیره‌ی گاز، نورهای غیر خطی، مواد متخلخل و هم‌چنین انتقال دارو توجه عده زیادی از دانشمندان را به خود جلب نموده است [۱،۲].

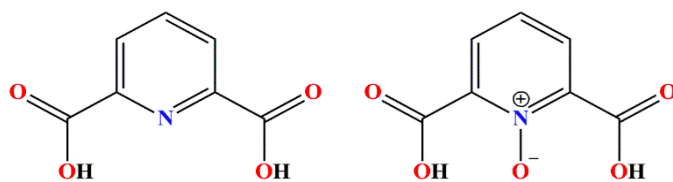
به طور کلی کمپلکس‌های آبرمولکولی کوئوردیناسیونی می‌توانند به وسیله‌ی خودتجمعی و برهم‌کنش بین دو جزو عمده یعنی یون/خوشه فلزی و لیگاند آلی تولید شوند که با پیوندهای کوئوردیناسیونی به یک‌دیگر متصل می‌شوند [۳].

لیگاندهای پلی‌کربوکسیلات به عنوان لیگاندهای پل‌ساز آنیونی O-دهنده و نیز لیگاندهای هتروسیکل N-دهنده در ساختن پلیمرهای کوئوردیناسیونی با لیگاند مخلوط می‌توانند به عنوان قطعه‌های ساختاری کارآمد پیشنهاد شوند؛ زیرا آن‌ها می‌توانند برای پل‌شدن یا کی‌لیت‌شدن به مرکزهای فلزی از طریق اکسیژن کربوکسیلات و نیتروژن دهنده‌ی هتروسیکل حالت‌های کوئوردیناسیونی متنوعی را ایجاد کنند. از این رو، لیگاندهای پلی‌کربوکسیلات و لیگاندهای N-دهنده‌ی چنددندانه‌ی خنثی نماینده‌های خوبی برای تشکیل ساختار لیگاند مخلوط نوین می‌باشند [۴، ۵]. این لیگاندها که به عنوان لیگاندهای اسیدی و بازی شناخته می‌شوند، می‌توانند تکمیل‌کننده‌های خوبی برای یک‌دیگر باشند، چرا که تعادل بار، نقص کوئوردیناسیونی، مشکل دافعه و هم‌چنین برهم‌کنش‌های ضعیف را هم‌زمان جبران می‌کنند [۶]. شایان ذکر است که برتری‌های سامانه‌های لیگاند مخلوط به عنوان رویکردی امیدوارکننده برای ساختن پلیمرهای کوئوردیناسیونی بر اساس مواد بلوری با ساختارها و توپولوژی‌های جالب و متنوع و ویژگی‌های مفید اثبات شده است [۷]. لیگاند اسیدی پیریدین-N-اُکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک اسید (*H₂pydc*)، به عنوان یک لیگاند دی‌کربوکسیلات نیمه‌صلب و دارای جلوگیری فضایی محدود و برهم‌کنش‌های ضعیف می‌تواند از طریق پل‌زدن N-اُکسید حالت‌های کوئوردیناسیونی متنوعی را بپذیرد و دیمرها، پلیمرها و حتی ترکیب‌های آبرمولکولی را تولید کند [۸]. هم‌چنین N-اُکسید شدن حلقه‌ی پیریدینی یک حالت کوئوردیناسیونی تازه را اضافه می‌کند؛ زیرا اتم نیتروژن حلقه‌ی پیریدینی در شکل پیریدین-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک اسید (*H₂pydc*) می‌تواند دهنده‌ی یک جفت الکترون باشد، در حالی که گروه N-اُکسید به دلیل حضور اکسیژن می‌تواند به تعداد بیش‌تری از مرکزهای فلزی کوئوردینه شود [۹].

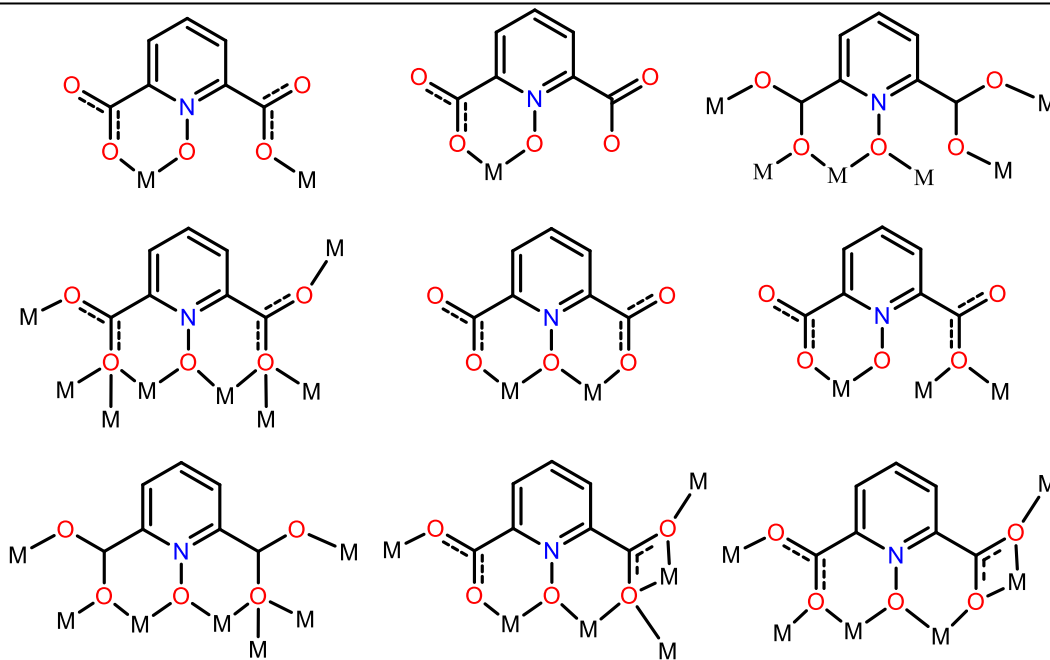
بنابراین می‌توان نتیجه گرفت *H₂pydc* در مقایسه با *H₂pydc* حالت‌های پل‌ساز متنوع بیش‌تری دارد (شکل ۲).

بر اساس جستجوی صورت‌گرفته در پایگاه اطلاعات ساختاری کمبریج مشخص شد که ۲۰۱۷ کمپلکس از لیگاند پیریدین-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک اسید و ۴۹ کمپلکس از پیریدین-N-اُکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک اسید گزارش شده‌اند [۱۱].

امروزه فرایند جذب و جداسازی CO₂ به عنوان یک گاز گلخانه‌ای به دلیل اثرگذاری چشمگیر آن در گرم‌ترشدن زمین و هم‌چنین تغییر اقلیم‌ها که ناشی از افزایش میزان غلظت این گاز در اثر فعالیت‌های صنعتی می‌باشد مورد توجه همگان در سراسر جهان قرار گرفته است [۱۲]. بررسی‌ها نشان می‌دهد که لیگاند عامل‌دارشده‌ی N-اُکسید می‌تواند خاصیت جداسازی گاز CO₂ را به میزان چشمگیری نسبت به چارچوب‌های فلز-آلی هم‌ساختار که به عنوان دسته‌ای از پلیمرهای کوئوردیناسیونی متخلخل محسوب می‌شوند، نیز افزایش دهد. توجه به این نکته لازم است که پس از N-اُکسید نمودن لیگاندهای پیریدین دی‌کربوکسیلیک اسید نیتروژن حلقه‌ی پیریدین بار مثبت می‌گیرد و از سویی اکسیژن بار منفی می‌گیرد و در نتیجه بار جزیی سامانه بالا می‌رود و همین افزایش بار جزیی سامانه به جداسازی راحت گاز CO₂ منجر می‌شود زیرا CO₂ جزو گونه‌هایی است که چهارقطبی الکتریکی دارد؛ پس کمپلکس‌هایی که بار جزیی زیادی دارند می‌توانند به خاطر وجود این چهارقطبی الکتریکی به سادگی گاز CO₂ را از محیط‌های آلوده به انواع گازها جدا کنند در نتیجه به طور چشمگیری آنتالپی جذب CO₂ افزایش پیدا می‌کند. این ویژگی‌های یگانه‌ی افزایش بار جزیی سامانه و کوئوردینه‌ی شونده‌ی که در اثر N-اُکسید نمودن نیتروژن حلقه به وجود می‌آید، منجر به میل ترکیبی زیاد نسبت به گاز CO₂ می‌شود. بنابراین، دهنده‌ی N-اُکسید می‌تواند نوع دیگری از جایگاه کوئوردیناسیونی را برای به دام‌انداختن گاز CO₂ پیشنهاد دهد [۱۵-۱۳]. هم‌چنین ثابت شده است که کمپلکس‌های لاتانئیدی بر پایه‌ی پیریدین-N-اُکسید کربوکسیلیک اسیدها و مشتق‌های جایگزین آن‌ها به دلیل دارا بودن ویژگی‌های فوتوفیزیکی جالب و هم‌چنین لومینسانس بالا، پتانسیل به‌کارگیری به عنوان عامل‌های مولکولی تبدیل نور را دارند [۱۶]. طیف لومینسانس کمپلکس‌های *Eu(III)* با لیگاندهای N-اُکسید و کمپلکس‌های لیگاند مخلوط (لیگاند N-اُکسید و ۱،۱۰-فنانترولین یا ۲،۲-بای‌پیریدین) بررسی شده است. نکته‌ی چشمگیر این است که شدت لومینسانس کمپلکس‌های لیگاند مخلوط در مقایسه با سامانه دوتایی یعنی کمپلکس دارای



شکل ۱- ساختار پیریدین-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک‌اسید و پیریدین-N-اکسید-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک‌اسید.

شکل ۲- حالت‌های کوئوردیناسیونی لیگاند $(pydco^{2-}) [10]$.

که این امر موجب تشکیل ترکیب‌های سخت شامل فلز و لیگاند انعطاف‌پذیر می‌شود. در سال ۱۹۶۳ میلادی، بارت روزنبرگ^(۱) پروفیسور فیزیک زیستی در دانشگاه ایالتی میشیگان، پژوهش‌های خود را که منجر به کشف سیس‌پلاتین شد، به اجرا درآورد. سیس‌پلاتین یکی از مؤثرترین داروهای شیمی‌درمانی است ولی ایراد اساسی آن سمیت این دارو است که به سلول‌های سالم فرد نیز صدمه می‌زند [۱۸]. بنابراین، دانشمندان سعی دارند تا داروهای نوینی با اثرهای سمی پایین را جایگزین این داروهای سمی کنند. در سال‌های اخیر توجه زیادی به یافتن ترکیب‌های ضد سرطانی جدید شامل پایه‌ی فلزی، شده است. [۱۹]. از این رو، در سال‌های اخیر توجه پژوهشگران به‌طور روزافزون به شیمی کوئوردیناسیون کمپلکس‌های منگنز و کبالت الگوهای برای جایگاه‌های فعال در آنزیم‌های شامل این دو فلز جلب شده است. پژوهش‌ها بر روی نقش منگنز در شیمی بیومعدنی

یک نوع لیگاند ۸۰ درصد بیش‌تر است؛ که این موضوع خود گواهی بر اهمیت و سودمندی سامانه‌های بر پایه‌ی لیگاند مخلوط می‌تواند قلمداد شود [۱۷].

بسیاری از داروهای شیمیایی که به منظور شیمی‌درمانی سرطان به کار برده می‌شوند، بیش‌تر سبب تغییرهایی در فرایند تقسیم سلولی شده و بدین ترتیب، تکثیر و تمایز سلول سرطانی متوقف می‌شود. در سنتز این داروها افزون بر آن که خاصیت سمیت سلولی آن‌ها در برابر سلول‌های سرطانی دارای اهمیت است، این ویژگی که کم‌ترین اثرهای جانبی را نیز بر روی سلول‌های سالم فرد بیمار داشته باشند، از اهمیت بالایی برخوردار است. داروهای پایه‌فلزی تطبیق‌پذیری خوبی در شیمی دارویی ارائه می‌دهند، به دلیل ساختارهای متفاوت که آن‌ها را قادر به داشتن انواع فعل و انفعال‌های موجود از جمله پیوند هیدروژنی، انباشتگی پای و پیوندهای کوئوردیناسیونی می‌سازد

(۱) Barnett Rosenberg

با داروهای رایج در شیمی درمانی، خاصیت سمیت سلولی داروی سیس پلاتین نیز به عنوان مرجع، مورد بررسی قرار گرفت.

بخش تجربی

مواد و دستگاهها و روش ها

همه مواد شیمیایی مورد استفاده در این پژوهش، دارای خلوص آزمایشگاهی بودند. دمای ذوب با استفاده از دستگاه مدل Electrothermal 9300 تعیین شد. تجزیه‌ی عنصری عنصرهای نیتروژن، کربن و هیدروژن به وسیله‌ی دستگاه Thermo Finnigan Flash-1112 EA Microanalyzer و طیف زیرقرمز با استفاده از دستگاه Spectrometer Buck 500 Scientific در دامنه‌ی $(4000-600 \text{ cm}^{-1})$ با قرص KBr انجام شد. تجزیه‌ی وزنی-گرمایی با استفاده از دستگاه مدل Shimadzu TGA50 اندازه‌گیری شد که به نمونه‌ها از دمای اتاق تا دمای 800°C تحت گاز نیتروژن با سرعت $10^\circ\text{C}/\text{min}$ گرم داده شد. الگوهای پراش پرتوی X (XRD) پودری نمونه‌ها با استفاده از پراش‌سنج مدل Bruker AXS *D8 Advanced* مجهز به منبع تابش $\text{Cu-K}\alpha$ (30 kV و 35 mA) با تابش به طول موج 1.5406 \AA و فیلتر نیکل در گستره‌ی زاویه $2\theta = 8.0^\circ - 22.0^\circ$ و در دمای اتاق ثبت شد.

سنتز ترکیبها

سنتز ترکیب $[\text{Co}_2(\text{bipy})_2(\text{pydco})_2]$

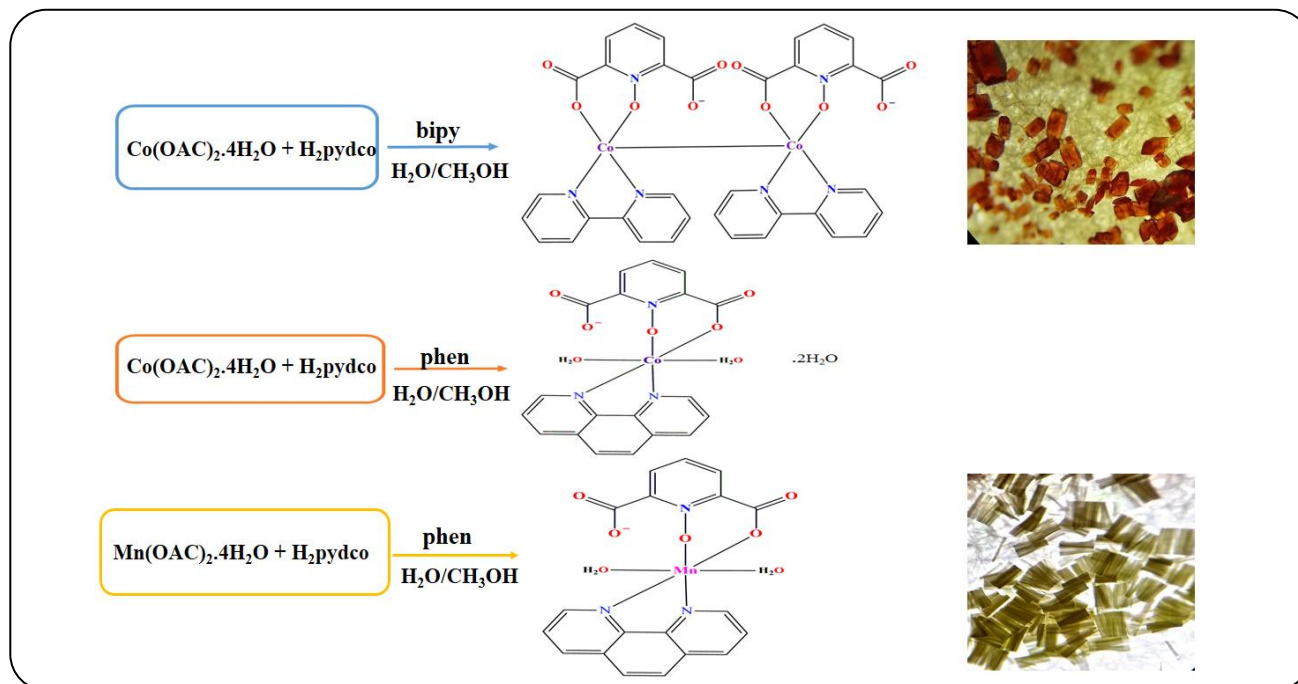
بر اساس مقاله‌های علمی گزارش شده در منابع و پایگاه‌های علمی، فرآورده‌ی پیریدین-*N*-اکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید (*pydco*) سنتز شد [۲۸]. مسیرهای سنتزی همه کمپلکس‌ها در شکل ۳ نشان داده شده است. محلولی متانولی از ۲،۲-بای-پیریدین (۰/۱ میلی‌مول، ۱۶ میلی‌گرم) به محلول آبی از لیگاند پیریدین-*N*-اکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید (۰/۱ میلی‌مول، ۱۸ میلی‌گرم) و کبالت (II) استات چهارآبه (۰/۱ میلی‌مول، ۲۵ میلی‌گرم) افزوده شد. محلول به مدت ۳ ساعت در دمای اتاق هم‌زده شد. سپس محلول واکنش صاف شد و از محلول زیر صافی در دمای اتاق پس از گذشت دوهفته به روش تبخیر آهسته، بلورهای نارنجی‌رنگ با بازده ۳۳ درصد (نسبت به *pydco*) به دست آمد و مورد آنالیز قرار گرفت. (دمای ذوب: 240°C)

در حال توسعه است. امروزه نقش کمپلکس‌های منگنز (II) با لیگاندهای دهنده‌ی نیتروژنی و دهنده‌ی اکسیژنی در مطالعه‌های ضدسرطانی نیز بسیار مورد توجه می‌باشند. همچنین، منگنز کوفاکتور کاتالازها، پراکسیدازها و سوپراکسید دیسموتازها در سم‌زدایی گونه‌های فعال اکسیژنی نقش داشته و پیش‌بینی می‌شود از این طریق در مهار سلول‌های سرطانی نقش داشته باشند [۲۰].

ماهیت دیامغناطیس و پایدار کمپلکس‌های کبالت (III) آن‌ها را مدل ایده‌آل برای متالوآنزیم‌ها ساخته است [۲۱]. پتانسیل دارویی کمپلکس‌های کبالت برای توسعه مهارکننده آنزیم‌ها [۲۲]، تهیه داروهای ضدتومور [۲۳]، پروب ساختار نوکلئیک اسید [۲۴] و شکستن DNA مورد استفاده قرار گرفتند [۲۴]. افزون بر این، کمپلکس‌های کبالت به عنوان انتقال‌دهنده دارو [۲۵] و عامل‌های تصویربرداری نشر توموگرافی^(۱) (*PET*) در علم پزشکی مورد مطالعه قرار گرفتند [۲۶]. برخی از لیگاندها به عنوان داروی ضدسرطان به کار می‌روند؛ فعالیت ضدسرطانی برخی از آن‌ها در نتیجه‌ی تشکیل کمپلکس با فلزها افزایش می‌یابد. مکانیسم دقیق فعالیت ضدسرطانی یک لیگاند به طور دقیق مشخص نیست. به طور کلی، فرض بر این است که با غیرفعال کردن فلزهای سرطان‌زا و یا آنزیم‌هایی که برای رشد سریع لازم هستند، عمل می‌کنند [۲۷]. به نظر می‌رسد که پیریدین-*N*-اکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید به عنوان لیگاند اصلی و لیگاندهای نیتروژن دهنده فناترولین و بای‌پیریدین به عنوان لیگاند کمکی، مکانیسم همانندی در مهار سلول‌های سرطانی داشته باشند.

در این مطالعه با توجه به نقش زیست‌شناختی فلزهای کبالت و منگنز، ویژگی‌های ضدسرطانی کمپلکس‌های آن‌ها و نیز گزارش‌هایی که از ویژگی ضدتکثیر لیگاندهای *pydco* و *phen* دیده شده است، کمپلکس‌های نوینی از کبالت و منگنز با لیگاند یادشده سنتز شد. پس از سنتز، خاصیت ضد سرطانی و سمیت سلولی آن‌ها بر روی رده‌های سلولی *HeLa* (کارسینومای دهانه‌ی رحم)، *MCF-7* (سرطان سینه انسانی)، *HT-29* (سرطان روده بزرگ انسانی)، *K-562* (سرطان سلول‌های میلویدی خون انسان) و *Neuro-2a* (نوروبلاستوما موشی) با آزمون سمیت سلولی (*MTT assay*) بررسی شد. همچنین، به منظور مقایسه ویژگی سمی بودن سلولی این ترکیب‌ها

(1) Positron emission tomography



شکل ۳- مسیره‌های سنتز کمپلکس‌ها.

این واکنش به مدت ۶ ساعت تحت رفلاکس قرار گرفت. سرانجام با قراردادن محلول در دمای محیط و تبخیر آهسته حلال، پس از حدود یک‌ماه بلورهای زرد رنگ سوزنی‌شکل با بازدهی ۲۸ درصد (نسبت به *pydco* به دست آمد. نتیجه‌های به دست آمده از طیف‌سنجی زیرقرمز و تجزیه‌ی عنصری به ترتیب در جدول ۱ و جدول ۲ نمایش داده شده است. (دمای ذوب: ۲۳۵ °C)

IR bands (KBr pellet, cm^{-1}): ۳۴۱۱-۳۱۶۲(br), $\nu(\text{O}-\text{H})$; ۱۶۴۶(s), $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$; ۱۳۳۲(s), $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$; ۱۱۳۹(w), $\nu(\text{N}-\text{O})$.

رده سلولی و کشت سلول

رده‌های سلولی آدنوکارسینومای پستان انسانی *MCF-7* و *HT-29* که در محیط کشت *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) دارای ۱۰٪ سرم جنین گاوی (۱۰٪ FBS)، پنی‌سیلین (۱۰۰ U/mL) و استرپتومایسین (۱۰۰ $\mu\text{g/mL}$) می‌باشد، رشد می‌کنند. این سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه و در فشار ۵٪ CO_2 قرار داده می‌شوند، سلول‌های نوروبلاستومای موشی *Neuro2-A* که در محیط کشت *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) شامل ۱ g/L گلوکز و ۲ mM گلوتامین به همراه ۱۰٪ FBS، پنی‌سیلین (۱۰۰ U/mL) و استرپتومایسین (۱۰۰ $\mu\text{g/mL}$) می‌باشد، رشد می‌کنند. این سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سلسیوس و در فشار CO_2

IR bands (KBr pellet, cm^{-1}): ۳۴۰۸-۳۲۵۸(br), $\nu(\text{O}-\text{H})$; ۱۶۱۰(s), $\nu_{\text{a}}(\text{COO})$; ۱۳۶۶(s), $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$; ۱۱۸۲(s), $\nu(\text{N}-\text{O})$.

سنتز ترکیب $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{phen})(\text{pydco})] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$

به محلولی از پیریدین-*N*-اکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید (۰/۲ میلی‌مول، ۳۷ میلی‌گرم)، محلول متانولی از ۱-۱۰،۱-فنانترولین یک‌آبه (۰/۲ میلی‌مول، ۴۰ میلی‌گرم) افزوده شد. سپس به این محلول، محلول آبی کبالت استات چهارآبه (۰/۲ میلی‌مول، ۵۰ میلی‌گرم) افزوده شد و واکنش به مدت ۳ ساعت با دمای ۴۰-۵۰ °C هم‌زده شد؛ پس از پایان واکنش مخلوط صاف شد و با قراردادن محلول در دمای محیط و تبخیر آهسته حلال، پس از یک ماه بلورهای نارنجی رنگ با بازدهی ۲۱ درصد (نسبت به *pydco*) به دست آمد. (دمای ذوب: ۲۲۰ °C)

IR bands (KBr pellet, cm^{-1}): ۳۴۶۱-۳۰۶۷(br), $\nu(\text{O}-\text{H})$; ۱۶۳۴(s), $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$; ۱۳۶۵(s), $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$; ۱۱۸۹(w), $\nu(\text{N}-\text{O})$.

سنتز ترکیب $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{phen})(\text{pydco})]$

محلول متانولی از ۱-۱۰،۱-فنانترولین یک‌آبه (۰/۲ میلی‌مول، ۴۰ میلی‌گرم) به صورت آهسته به محلول آبی پیریدین-*N*-اکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید (۰/۲ میلی‌مول، ۳۷ میلی‌گرم) و منگنز استات چهارآبه (۰/۲ میلی‌مول، ۴۹ میلی‌گرم) افزوده شد،

جدول ۱- عددهای موجی به دست آمده از ترکیبها بر اساس (cm⁻¹).

لیگاندها و کمپلکسها	فرکانس کششی نامتقارن گروه کربوکسیلات	فرکانس کششی متقارن گروه کربوکسیلات	فرکانس کششی گروه ان اُکسید	تفاوت بین فرکانسهای کششی
لیگاند اصلی	۱۷۲۰	۱۴۰۱	۱۲۳۳	-
ترکیب ۱	۱۶۱۰	۱۳۶۶	۱۱۸۲	۲۴۴
ترکیب ۲	۱۶۳۴	۱۳۶۵	۱۱۸۹	۲۶۹
ترکیب ۳	۱۶۴۶	۱۳۳۲	۱۱۳۹	۳۱۴

جدول ۲- تجزیه‌ی عنصری کمپلکسها.

ترکیبهای سنتز شده	C% مقدار تجربی مقدار نظری	H% مقدار تجربی مقدار نظری	N% مقدار تجربی مقدار نظری
[Co ₂ (pydco) ₂ (bipy) ₂]	۴۹٫۱۷ ۵۱٫۴۰	۳٫۰۹ ۳٫۰۴	۹٫۵۲ ۱۰٫۵۸
[Co(pydco)(phen)(H ₂ O) ₂]-2H ₂ O	۴۶٫۳۰ ۴۶٫۴۵	۳٫۳۸ ۳٫۸۹	۷٫۷۲ ۸٫۲۴
[Mn(pydco)(phen)(H ₂ O) ₂]	۵۳٫۶۶ ۵۲٫۶۷	۲٫۸۸ ۲٫۷۹	۹٫۰۷ ۹٫۷۰

کمپلکسهای تهیه شده در این مطالعه، برای فعالیت ضدتوموری در برابر رده‌های سلولی *HeLa* (کارسینومای تخمدان انسانی)، *MCF-7* (سرطان سینه انسانی)، *HT-29* (سرطان روده بزرگ انسانی)، *K-562* (سرطان سلولهای میلویدی خون انسان) و *Neuro-2a* (نوروبلاستوما موشی) بررسی و از سپس پلاتین به عنوان داروی مرجع برای مقایسه استفاده شد. درصد میزان بقا (زنده ماندن سلولها) با استفاده از یک روش رنگ‌سنجی بر مبنای نمک تترازولیم MTT مورد بررسی قرار گرفت. MTT که یک نمک تترازولیوم زرد رنگ است به وسیله‌ی آنزیم دهیدروژناز موجود در میتوکندری فعال سلولهای زنده احیا شده و به متابولیت بنفش رنگ فورمازان که بلوری و نامحلول می‌باشد، تبدیل می‌شود. سلولها در پلیت‌های ۹۶ چاهکی و به تعداد $10^4 \times 5-2$ سلول از هر رده‌ی سلولی به ازای هر چاهک در $100 \mu L$ از محیط کشت، کشت داده شدند و برای چسبندگی مطلوب به مدت یک شب قرار گرفته شدند. پس از حذف دقیق محیط کشت، $100 \mu L$ از محیط کشت تازه، افزوده شده و انکوباسیون در $37^\circ C$ درجه سلسیوس و $5\% CO_2$ به مدت ۷۲-۲۴ ساعت انجام گرفت. سپس سه کمپلکس

۵٪ قرار گرفته می‌شوند. سلولهای کارسینومای تخمدان انسانی *HeLa* که در محیط کشت *DMEM* شامل آمینواسیدهای غیرضروری ($1 mM$)، سدیم پیرووات ($1 mM$)، *L*-گلوتامین ($2 mM$) و 5% سرم جنین گاوی ($5\% FBS$) می‌باشد، رشد می‌کنند. این سلولها در دمای $37^\circ C$ درجه و در فشار CO_2 5% قرار گرفته شدند. سلولهای میلویدی خون انسان *K-562* نیز در محیط کشت *RPMI-1640* که شامل 10% سرم جنین گاوی ($10\% FBS$)، پنی‌سیلین ($100 U/mL$) و استرپتومایسین ($100 \mu g/mL$) می‌باشد، رشد می‌کنند. این سلولها در دمای $37^\circ C$ درجه و در فشار CO_2 5% قرار گرفته شدند. شمارش سلولها در لام نئوبار و به وسیله‌ی هموسایتومتر انجام شد. در همه آزمون‌ها نخست درصد سلولهای زنده با رنگ تریپان بلو تعیین شد که همواره بالای 95% بود.

بررسی اثرهای سمیت سلولی به روش MTT

برای کنترل وضعیت سلولها در محیط کشت، میزان بقا^(۱) و همچنین بررسی وضعیت سلولها پس از تیمارهای گوناگون دارویی از روشهای گوناگونی استفاده می‌شود که یکی از این روشها آزمون MTT می‌باشد [۲۹].

(۱) Dimethyl sulfoxide

نتیجه‌ها و بحث

بررسی‌های ساختاری و شناسایی ترکیب‌های سنتز شده

طیف‌سنجی فرورسرخ

نوارهای قوی مربوط به فرکانس کششی نامتقارن $\nu_{as}(COO^-)$ (و مقارن گروه کربوکسیلات $\nu_s(COO^-)$ لیگاند آزاد پیریدین-*N*-اکسید-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک اسید (*H₂pydco*) به ترتیب در ناحیه‌های 1720 و 1401 cm^{-1} ظاهر می‌شوند که در ترکیب‌های ۱-۳ به سمت فرکانس‌های کمتر به ترتیب در بازه‌ی $1646-1610$ cm^{-1} و $1332-1366$ cm^{-1} جابه‌جا می‌شوند (شکل ۴). این جابه‌جایی قرمز^(۷) و حرکت به سمت فرکانس‌های پایین‌تر نسبت به گروه کربوکسیلات لیگاند اسیدی آزاد بیان‌گر کوئوردینه‌شدن این لیگاند به کاتیون فلز واسطه از طریق پروتون‌زدایی در کمپلکس‌ها می‌باشد. با استفاده از تفاوت بین ارتعاش‌های کششی نامتقارن و مقارن گروه کربوکسیلات می‌توان به شیوه‌ی کوئوردیناسیونی این گروه نیز پی برد. اگر تفاوت بیش‌تر از 200 cm^{-1} باشد، گروه کربوکسیلات به‌صورت یک‌دندانه و اگر کمتر از این مقدار باشد، به‌صورت دودندانه عمل می‌کند [۳۰]. افزون‌براین، پدیدار شدن فرکانس کششی گروه *N-O* در بازه‌ی $1139-1189$ cm^{-1} و جابه‌جایی این جذب به فرکانس‌های پایین‌تر نسبت به لیگاند اسیدی آزاد (1233 cm^{-1})، تأکیدی بر کوئوردینه‌شدن اکسیژن گروه *N-O* به کاتیون فلز واسطه در کمپلکس‌ها است [۳۱].

تجزیه‌ی وزنی- گرمایی (TGA-DTA)

از روی نمودار TGA و تحلیل آن می‌توان رفتار ماده در برابر دما را بررسی نمود، اما گاهی لازم است سرعت تخریب ماده را بررسی کرد که این امر بر روی نمودار وجود نخواهد داشت به همین دلیل و برای داشتن قدرت بیش‌تر در بررسی دستگاه نمودار مشتق TGA را نیز رسم می‌کنند. در نمودار مشتق هرچه به سمت بالای نمودار پیش برویم سرعت تخریب افزایش و با پایین آمدن، سرعت تخریب کاهش می‌یابد بدین صورت به سادگی می‌توان دمایی که بالاترین سرعت تخریب در آن رخ می‌دهد را به‌دست آورد. در نمودار TGA از دمایی آغاز تخریب تا پایان آن به صورت یک پالس^(۸) در نمودار مشتق می‌آید.

سنتر شده، نخست در $DMSO^{(۱)}$ حل و سپس در محیط کشت، رقیق شده و در غلظت‌های نهایی 200 μM - 20 nM به سلول‌ها افزوده شد. غلظت نهایی $DMSO$ در محیط کشت در همه‌ی آزمون‌ها 0.5% بود. سپس پلاتین نخست در محلول نمکی حل شده و سپس در همان غلظت استفاده شده برای کمپلکس، به سلول‌ها افزوده شد. سپس، انکوباسیون در 37 درجه سلسیوس و 5% CO_2 به مدت 48 ساعت انجام گرفت. در پایان انکوباسیون، مقدار 20 μL از محلول MTT (5 mg/mL در بافر بی رنگ $PBS^{(۲)}$) به چاهک‌ها افزوده شد و پس از $4-3$ ساعت انکوباسیون، محتوای چاهک‌ها (محیط کشت) تخلیه شد. سپس در این مرحله، 100 μL $DMSO$ به عنوان حلال بلورهای بنفش رنگ فورمازان که در سیتوپلاسم سلول‌ها ایجاد شده‌اند، به هر چاهک افزوده شد. پلیت، به مدت 6 دقیقه با سرعت 400 دور در دقیقه روی شیکر قرار گرفت تا بلورهای فورمازان تشکیل شده، به‌طور کامل درون $DMSO$ حل شوند. سپس شدت رنگ‌ها، به وسیله‌ی دستگاه الیزا ریدر^(۳) در طول موج 570 nm خوانده شد. پس از محاسبه‌های مربوطه، IC_{50} نمونه‌ها برای زمان مورد نظر تعیین شد.

از محیط کشت بدون سلول، به عنوان شاهد دستگاه الیزا ریدر و از محیط کشت به‌همراه سلول و بدون دارو، به عنوان کنترل سلول زنده استفاده شد. در نتیجه سه چاهک شامل سلول و محیط کشت کامل، به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و در سه چاهک، از داروی کنترل مثبت سیس‌پلاتین برای مقایسه با کمپلکس مورد مطالعه، استفاده شد. هر رقت در سه چاهک از پلیت سنجش شد و برای هر رقت، سه بار تکرار در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری نتیجه‌ها

در همه مرحله‌ها، هر آزمون چهار بار تکرار شد و داده‌های به‌دست آمده به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار^(۴) بیان شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه^(۵) و آزمون توکی^(۶) استفاده شد. در همه بررسی‌ها سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

(۱) Dimethyl sulfoxide

(۲) Phosphate buffered saline

(۳) ELISA Reader

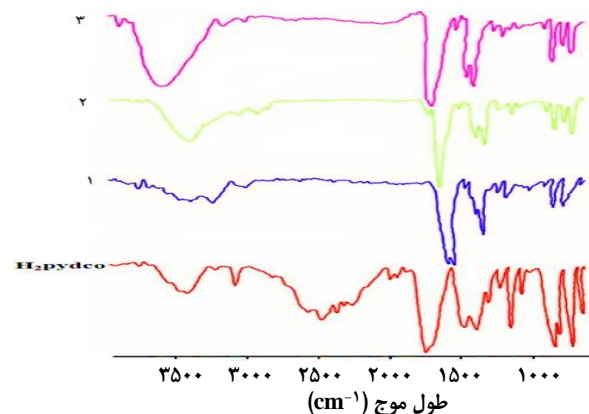
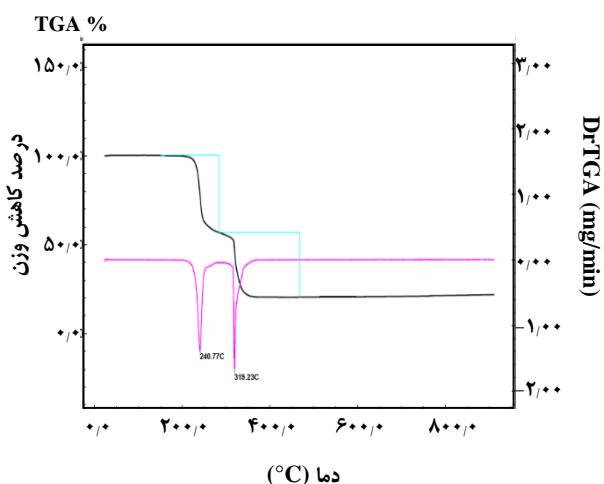
(۴) Mean \pm SD

(۵) ANOVA

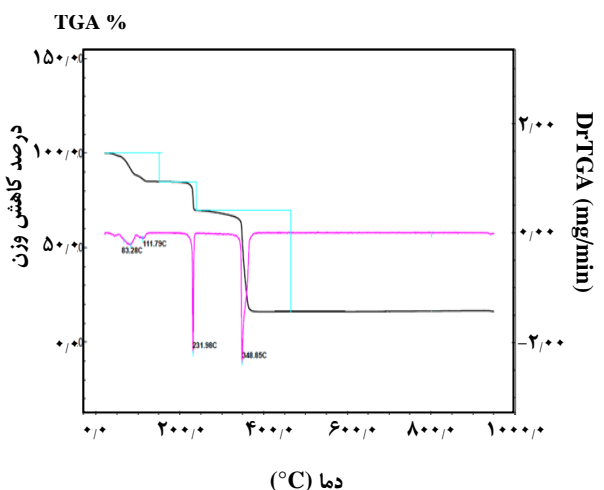
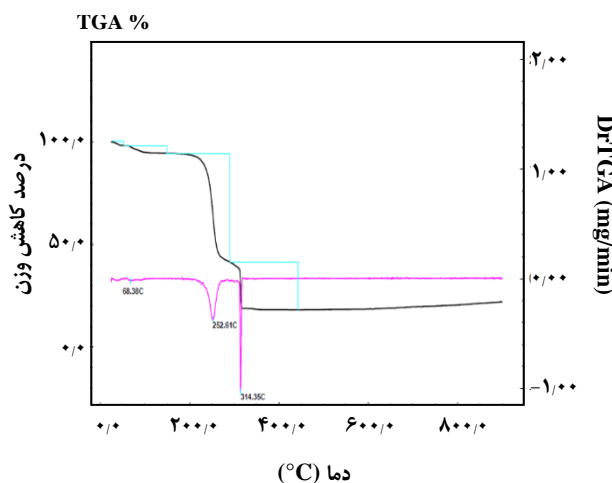
(۶) Tukey's test

(۷) Red shift

(۸) Pulse



شکل ۴ - مقایسه‌ی طیف فروسرخ لیگاند H₂pydco با سه کمپلکس سنتز شده.

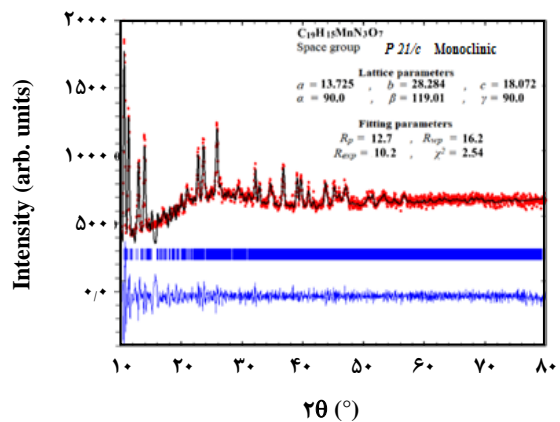
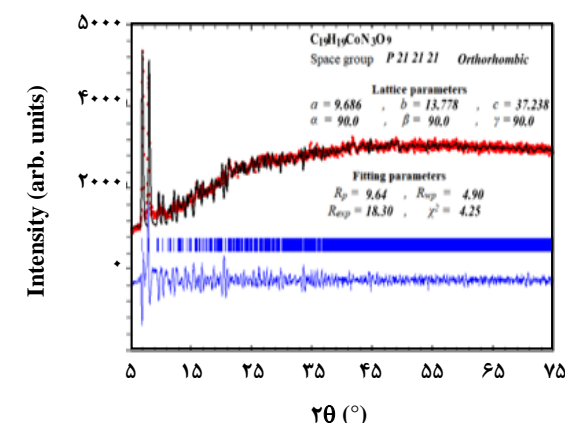
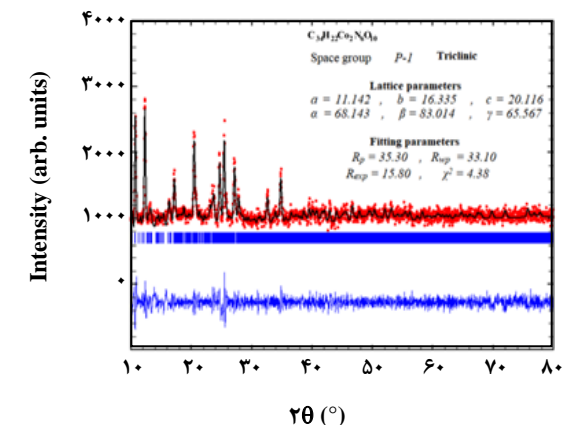


ترکیب‌های ۱-۳ در هوا پایدار هستند و نمودارهای تجزیه‌ی وزنی- گرمایی نشان داده شده است (شکل ۶). در مورد ترکیب ۱ کاهش وزن ۴۳/۳٪ در دمای ۲۴۱ درجه‌ی سلسیوس به تجزیه‌شدن کامل دو لیگاند پیریدین-*N*-اُکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک اسید مربوط می‌شود (محاسبه‌شده ۴۴٪). هم‌چنین، کاهش وزن ۳۶/۴٪ در دمای ۳۱۹ درجه‌ی سلسیوس مربوط به تجزیه‌شدن کامل دو لیگاند بای‌پیریدین می‌باشد (محاسبه‌شده ۳۸٪). باقیمانده‌ی مقدار وزن ترکیب مربوط به کبالت اُکسید است. در ترکیب ۲ کاهش وزن ۱۵٪ در بازه‌ی دمایی ۶۷-۱۱۲ درجه‌ی سلسیوس مربوط به از دست‌دادن دو مولکول آب کوئوردینه‌شده و دو مولکول آب آزاد در ترکیب می‌باشد (محاسبه‌شده ۱۴/۶٪). سپس طی دو مرحله با کاهش وزن ۶۹٪ در بازه‌ی دمایی ۲۳۱-۳۴۹ درجه‌ی سلسیوس ۲ لیگاند آلی باقی‌مانده در ترکیب تجزیه می‌شوند (محاسبه‌شده ۷۲٪). باقی‌مانده‌ی مقدار وزن ترکیب مربوط به کبالت اُکسید است. در ترکیب ۳ کاهش وزن ۷٪ در دمای زیر ۲۰۰ درجه‌ی سلسیوس مربوط به از دست‌دادن دو مولکول آب کوئوردینه‌شده در ترکیب می‌باشد (محاسبه‌شده ۸٪). سپس طی دو مرحله با کاهش وزن ۷۷٪ در بازه‌ی دمایی ۲۵۲-۳۱۴ درجه‌ی سلسیوس ۲ لیگاند آلی باقیمانده در ترکیب تجزیه می‌شوند (محاسبه‌شده ۷۹٪). باقیمانده‌ی مقدار وزن ترکیب مربوط به منگنز اُکسید است (شکل ۵).

بررسی ساختاری ترکیب‌ها با استفاده از XRD

الگوی پراش پرتو *X* نمونه‌ها در شکل ۶ نشان داده شده است. الگوهای متفاوت دیده شده برای این سه کمپلکس کوئوردیناسیونی نشان‌دهنده‌ی ساختارهای متفاوت برای این ترکیب‌ها می‌باشد.

شکل ۵ - نمودار تجزیه‌ی وزنی- گرمایی ترکیب‌های ۱ و ۲.



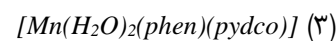
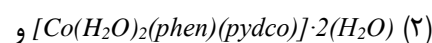
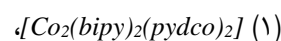
شکل ۶- الگوی پراش پرتو X نمونه‌های $C_{34}H_{22}Co_2N_6O_{10}$ ، $C_{19}H_{15}MnN_3O_7$ و $C_{19}H_{19}CoN_3O_9$. نقطه‌ها، داده‌های خام مربوط به الگوی پراش، خط پر، الگوی پراش محاسبه شده، خطوط عمودی، مکان قله‌های براگ ساختار سه‌میل (تری کلینیک) با گروه فضایی $P\bar{1}$ برای نمونه $C_{34}H_{22}Co_2N_6O_{10}$ ، ساختار راست‌گوشه (ارتورومبیک) با گروه فضایی $P2_12_12_1$ برای نمونه $C_{19}H_{19}CoN_3O_9$ و ساختار تک‌میل (مونوکلینیک) با گروه فضایی $P2_1/c$ برای نمونه $C_{19}H_{15}MnN_3O_7$ را نشان می‌دهد. پایین‌ترین منحنی، مربوط به اختلاف بین الگوهای پراش ثبت شده و محاسبه شده است.

برای بررسی بیش‌تر ویژگی‌های ساختاری این سه کمپلکس کوئوردیناسیونی، الگوهای پراشی با استفاده از نرم‌افزار *Fullprof* برازش شدند [۳۲]. نتیجه‌های این برازش ریتولد بیانگر از تشکیل ساختار سه‌میل (تری کلینیک) با گروه فضایی $P\bar{1}$ برای نمونه $C_{34}H_{22}Co_2N_6O_{10}$ ، ساختار راست‌گوشه (ارتورومبیک) با گروه فضایی $P2_12_12_1$ برای نمونه $C_{19}H_{19}CoN_3O_9$ و ساختار تک‌میل (مونوکلینیک) با گروه فضایی $P2_1/c$ برای نمونه $C_{19}H_{15}MnN_3O_7$ است. نتیجه‌های پارامترهای شبکه‌ای به دست آمده از این برازش در درون شکل ۶ نشان داده شده‌اند.

نتیجه‌ها و بحث

نتیجه‌های تست MTT

در این مطالعه، اثرهای سمیت سلولی سه کمپلکس



بر روی پنج رده‌ی سلولی به روش آزمون MTT، مورد ارزیابی قرار گرفت. فعالیت ضد تکثیری و ضدتوموری برخی از کمپلکس‌های کبالت و منگنز و نیز لیگاندهای به کار رفته، ما را بر آن داشت تا خاصیت ضد تکثیری این کمپلکس‌ها را بررسی کنیم. در نتیجه تعداد نسبی سلول‌های تیمار شده (سلول در حضور دارو) و تیمار نشده (سلول در عدم حضور دارو) در حضور غلظت‌های متفاوت از کمپلکس‌های مورد نظر پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون به روش رنگ‌سنجی MTT سنجش شد. با شکست حلقه تترازولیم به وسیله‌ی آنزیم‌های دهیدروژناز، MTT زرد رنگ محلول به فورمازان نامحلول بنفش تبدیل می‌شود. در واقع آنزیم دهیدروژناز میتوکندریایی سلول زنده و فعال قادر به تبدیل MTT به فورمازان است ولی سلول‌های مرده از این نظر ناتوان هستند.

نتیجه‌ی مطالعه‌های سمیت سلولی به وسیله‌ی کمیت IC_{50} نمایش داده می‌شود. این کمیت "غلظت ماده‌ی سمی (دارو) لازم برای کاهش رشد جمعیتی از سلول‌ها تا به حد ۵۰ درصد نسبت به همان جمعیت در محیط کشت بدون ماده سمی" تعریف می‌شود. مقدار IC_{50} به تغییر غلظت ماده‌ی سمی در محیط کشت و مدت زمانی که سلول با آن در تماس بوده است، وابسته می‌باشد. نتیجه‌های سمیت سلولی به وسیله‌ی کمیت IC_{50} برای کمپلکس مورد نظر بر روی پنج رده‌ی سلولی در جدول ۳ آورده شده است.

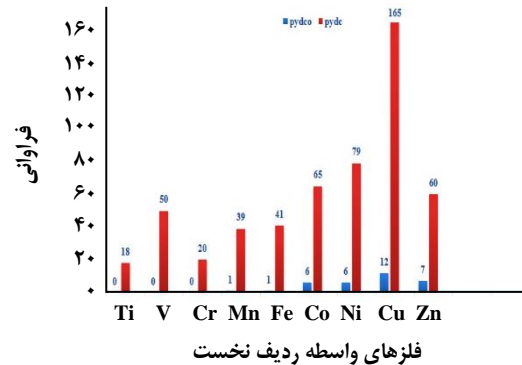
جدول ۳- فعالیت ضدسرطانی کمپلکس‌های $[Co_2(bipy)_2(pydc)_2]$ $[Co(H_2O)_2(phen)(pydc)] \cdot 2(H_2O)$ و $[Mn(H_2O)_2(phen)(pydc)]$ در مقابل رده‌های سلولی *HeLa* (کارسینوما تخمدان انسانی)، *MCF-7* (سرطان سینه انسانی)، *HT-29* (سرطان روده بزرگ انسانی)، *K-562* (سرطان سلول‌های میلویدی خون انسان) و *Neuro-2a* (نوروبلاستوما موشی) پس از ۴۸ ساعت تیمار پیوسته

رده‌ی سلولی	$IC_{50} \pm SD (\mu M)$ (الف)			
	کمپلکس (۱)	کمپلکس (۲)	کمپلکس (۳)	سیس پلاتین
رده‌ی سلولی <i>HeLa</i> (سرطان دهانه‌ی رحم)	15.4 ± 4.87	19.7 ± 2.33	7.32 ± 2.35	0.38 ± 0.09
رده‌ی سلولی <i>MCF-7</i> (سرطان سینه انسانی)	22.7 ± 6.03	65.0 ± 6.98	4.35 ± 3.71	6.78 ± 1.98
رده‌ی سلولی <i>HT-29</i> (سرطان روده بزرگ انسانی)	57.6 ± 7.16	13.9 ± 3.72	1.05 ± 2.41	18.0 ± 5.11
رده‌ی سلولی <i>K-562</i> (سرطان سلول‌های میلویدی خون انسان)	36.4 ± 5.90	10.8 ± 1.45	75.8 ± 8.03	25.1 ± 6.23
رده‌ی سلولی <i>Neuro-2a</i> (نوروبلاستوما موشی)	78.9 ± 7.93	97.8 ± 8.53	59.2 ± 6.45	10.72 ± 13.5
رده‌ی سلولی فیبروبلاست موشی (<i>L929</i>)	19.16 ± 16.9	145.8 ± 17.5	167.2 ± 16.7	0.7 ± 0.2

(الف) غلظتی از کمپلکس که بازدارنده‌ی رشد سلول‌ها تا ۵۰٪ باشد. هر غلظت در سه چاهک از پلیت سنتز گردید و برای هر غلظت، سه بار تکرار در نظر گرفته شد. $IC_{50} > 100 \mu M$ ، غیر فعال در نظر گرفته شد.

انسانی)، *K-562* (سرطان سلول‌های میلویدی خون انسان) و *Neuro-2a* (نوروبلاستوما موشی) با آزمون سمیت سلولی (*MTT*) و *L929* (رده سلولی فیبروبلاست موشی، سلول نرمال) با روش *MTT* بررسی شد. نتیجه‌ها نشان دادند که کمپلکس‌های (۲) و (۳)، به ترتیب تأثیر چشمگیری بر میزان مرگ و میر سلول‌های سرطانی *HT-29* (سرطان روده بزرگ انسانی) و *MCF-7* (سرطان سینه انسانی) دارند. با توجه به این که در این پروژه از رده سلولی *L929* به عنوان سلول طبیعی و شاهد استفاده شد، نتیجه‌های به دست آمده در آزمون کمی *MTT* به صورت *in vitro* نشان می‌دهند کمپلکس‌های سنتز شده هیچ اثر سمیت سلولی بر روی این سلول‌های نرمال ندارند. به کمک مطالعه پراش پودری پرتو *X* مشخص شد از آنجا که بیش از یک نوع لیگاند در فضای کوئوردیناسیون داخلی وجود دارد هر سه کمپلکس تقارن‌های فضایی متفاوتی دارند و الگوی پراش پودری متفاوتی نسبت به هم دارند که به کمک پیک‌های شاخص اندازه‌های سلول واحد و دیگر پارامترهای بلور نیز تأیید بر وجود دو نوع لیگاند می‌باشد.

بررسی پایگاه داده‌های ساختاری کمبریج (*CSD version*) *updates (May 2017)* 5.38 نشان داد که تنها شش کمپلکس از یون کبالت (II) با لیگاند *O*-دهنده‌ی پیریدین-*N*-اکسید-۲،۶-دی‌کربوکسیلیک اسید گزارش شده که به وسیله‌ی پراش پرتوی *X* تعیین ساختار شده‌اند (شکل ۷).



شکل ۷- مقایسه فراوانی ترکیب‌های کوئوردیناسیونی شامل لیگاندهای $pydc^{2-}$ و $pydco^{2-}$

نتیجه‌گیری

سنتز کمپلکس‌ها از نوع لیگاند مخلوط، از اهمیت زیادی در کاربردهای پزشکی و دارویی برخوردار است. در این مقاله به کمک مفاهیم مهندسی بلور و شیمی آبرمولکولی تلاش بر آن شد تا با توجه به ویژگی‌های ضدسرطانی ترکیب‌های کبالت و منگنز، کمپلکس‌هایی از این فلزها با لیگاندهای *phen* و *pydco*، سنتز و با آنالیزهای گوناگون شناسایی شوند. پس از سنتز، ویژگی ضدتکثیر و سمی بودن سلولی آن‌ها با اثر بر روی رده‌های سلولی *HeLa* (سرطان دهانه‌ی رحم)، *MCF-7* (سرطان سینه انسانی)، *HT-29* (سرطان روده بزرگ

فهرست نمادها

بابت حمایت مالی این مقاله (grant no.3/45255) و دانشگاه دامغان بابت کارهای مربوط به آنالیز پراش پرتو X پودری (PXRD) و نیز دانشگاه علوم پزشکی مشهد در انجام مطالعه‌های ضد تکثیری ترکیب‌های سنتز شده، اعلام می‌کنند.

H ₂ pydco	پیریدین-N-اکسید-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید
H ₂ pydc	پیریدین-۶،۲-دی‌کربوکسیلیک‌اسید

قدردانی

نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۳ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۵/۷

مرجع‌ها

- [1] Kitagawa S., Matsuda R., *Chemistry of Coordination Space of Porous Coordination Polymers*, *Coord. Chem. Rev.*, **251**: 2490-2509 (2007).
- [2] Ma Z.B., Moulton B., *Recent Advances of Discrete Coordination Complexes and Coordination Polymers in Drug Delivery*, *Coord. Chem. Rev.*, **255**: 1623-1641 (2011).
- [3] Yin F., Chen J., Liang Y., Zou Y., Yinzi J., Xie J., *Syntheses, Structures, And Properties of Co(II)/Zn(II) Mixed-Ligand Coordination Polymers Based on 4-[(3,5-Dinitrobenzoyl)Amino]Benzoic Acid And 1,4-Bis(1-Imidazolyl) Benzene*, *J. Solid State Chem.*, **225**: 310-314 (2015).
- [4] Fang S.M., Hu M., Jia L.R., Wang C., Zhang Q., Ma S.T., Du M., Liu C.S., *Highly-Thermostable Lanthanide–Organic Coordination Frameworks with N-Protonated 2,6-Dihydroxypyridine-4-Carboxylate Exhibiting Unusual 3-D Mixed-Connected Network Topology*, *Cryst. Eng. Comm.*, **13**: 6555-6563 (2011).
- [5] Kondo M., Okubo T., Asami A., Noro S.I., Yoshitomi T., Kitagawa S., Ishii T., Matsuzaka H., Seki K., *Rational Synthesis of Stable Channel-Like Cavities with Methane Gas Adsorption Properties: [{Cu₂(pzdc)₂(L)}_n] (pzdc=pyrazine-2,3-dicarboxylate; L=a Pillar Ligand)*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**: 140-143 (1999).
- [6] Cao T., Peng Y., Liu T., Wang S., Dou J., Li Y., Zhou C., Li D., Bai J., *Assembly of a Series of D10 Coordination Polymers of Pamoic Acid Through a Mixed-Ligand Synthetic Strategy: Syntheses, Structures And Fluorescence Properties*, *Cryst. Eng. Comm.*, **16**: 10658-10673 (2014).
- [7] Gong Y., Wu T., Jiang P.G., Lin J. H., Yang Y. X., *Octamolybdate-Based Metal-Organic Framework with Unsaturated Coordinated Metal Center as Electrocatalyst for Generating Hydrogen from Water*, *Inorg. Chem.*, **52**: 777-784 (2013).
- [8] Shahbazi M., Mehrzad F., Mirzaei M., Eshtiagh-Hosseini H., Mague J.T., Ardalani M., Shamsipur M., *Synthesis, Single Crystal X-Ray Characterization, and Solution Studies of Zn(II)-, Cu(II)-, Ag(I) - and Ni(II)-pyridine-2,6-dipicolinate N-Oxide Complexes with Different Topologies and Coordination Modes*, *Inorg. Chim. Acta*, **458**: 84-96 (2017).

- [9] Bazargan M., Mirzaei M., Eshtiagh-Hosseini H., Mague J.T., Bauzá A., Frontera A., *Synthesis, X-ray Characterization and DFT study of a novel Fe(III)-Pyridine-2,6-Dicarboxylic Acid N-oxide Complex with Unusual Coordination Mode*, *Inorg. Chim. Acta*, **449**: 44-51 (2016).
- [10] Mirzaei M., Eshtiagh-Hosseini H., Bazargan M., Mehrzad F., Shahbazi M., Mague J.T., Bauzá A., Frontera A., *Two New Copper and Nickel Complexes of Pyridine-2,6-Dicarboxylic Acid N-Oxide and Their Proton Transferred Salts: Solid State and DFT Insights*, *Inorg. Chim. Acta*, **438**: 135-145 (2015).
- [11] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/conquest/>
- [12] Hassanpoor A., Mirzaei M., Niknam Shahrak M., Majcher A.M., *Developing a Magnetic Metal-Organic Framework of Copper Bearing a Mixed Azido/Butane-1,4-Dicarboxylate Bridge: Magnetic and Gas Adsorption Properties*, *Dalton Trans.*, **47**: 13849-13860 (2018).
- [13] Xiong Y., Fan Y.Z., Yang R., Chen S., Pan M., Jiang J.J., Su C.Y., *Amide and N-oxide Functionalization of T-Shaped Ligands for Isoreticular MOFs with Giant Enhancements in CO₂ Separation*, *Chem. Commun.*, **50**:14631-14634 (2014).
- [14] Liu B., Zhou H.F., Hou L., Wang Y.Y., *Functionalization of MOFs via a Mixed-Ligand Strategy: Enhanced CO₂ Uptake by Pore Surface Modification*, *Dalton Trans.*, **47**: 5298-5303 (2018).
- [15] Liao P.Q., Chen X.W., Liu S.Y., Li X.Y., Xu Y.T., Tang M., Rui Z., Ji H., Zhang J.P., Chen X.M., *Putting an Ultrahigh Concentration of Amine Groups into a Metal-Organic Framework for CO₂ Capture at Low Pressures*, *Chem. Sci.*, **7**: 6528-6533 (2016).
- [16] De Sa G.F., Malta O.L., de Mello Donega C., Simas A.M., Longo R.L., Santa-Cruz P.A., da Silva Jr E.F., *Spectroscopic Properties and Design of Highly Luminescent Lanthanide Coordination Complexes*, *Coord. Chem. Rev.*, **196**: 165-195 (2000).
- [17] Lis S., Hnatejko Z., Barczynski P., Elbanowski M., *Luminescence Studies of Eu(III) Mixed Ligand Complexes*, *J. Alloys Comp.*, **344**: 70-74 (2002).
- [18] Takimoto C.H., Calvo E., "Principles of Oncologic Pharmacotherapy" in Pazdur R., Wagman L.D., Camphausen K.A., Hoskins W.J., (Eds) "Cancer Management: A Multidisciplinary Approach", 11th ed., (2008).
- [19] Meshkini A., Yazdanparast R., *Chemosensitization of Human Leukemia K562 Cells to Taxol by a Vanadium-Salen Complex*, *Exp. Mol. Pathol.*, **89**: 334-342 (2010).
- [20] Jungwirth U., Kowol C.R., Keppler B.K., Hartinger C.G., Berger W., Heffeter P., *Anticancer Activity of Metal Complexes: Involvement of Redox Processes*, *Antioxid. Redox. Signaling.*, **15**(4): 1085-1127 (2011).
- [21] Pennella M.A., Shokes J.E., Cospser N.J., Scott R.A., Giedroc D.P., *Structural Elements of Metal Selectivity in Metal Sensor Proteins*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, **100**: 3713-3718 (2003).
- [22] Takeuchi, T., Böttcher, A., Quezada, C.M., Meade, T.J., Gray, H.B., *Inhibition of Thermolysin and Human A-Thrombin by Cobalt(III) Schiff Base Complexes*, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**(5): 815-819 (1999).

- [23] Burger R.M., *Cleavage of Nucleic Acids by Bleomycin*, *Chem. Rev.*, **98**: 1153–1169 (1998).
- [24] Ji L.-N., Zou X.-H., Liu J.-G., *Shape- and Enantioselective Interaction of Ru(II)/Co(III) Polypyridyl Complexes with DNA*, *Coord. Chem. Rev.*, **216**: 513-536 (2001).
- [25] Ware D. C., Wilson W. R., Denny, W. A., Rickards, C. E. F., *Design and Synthesis of Cobalt(III) Nitrogen Mustard Complexes as Hypoxia Selective Cytotoxins. The X-Ray Crystal Structure of bis(3-Chloropentane-2,4-dionato)(RS-N,N'-bis(2-chloroethyl)ethylenediamine)cobalt(III) Perchlorate, [Co(Clacac)₂(bce)]ClO₄*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1171-1173 (1991).
- [26] Ellis B.L., Sharma H.L., *Co, Fe and Ga Chelates for Cell Labelling: A Potential Use in PET Imaging*, *Nucl. Med. Commun.*, **20**: 1017-1021 (1999).
- [27] Jones C.J., *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*, "Royal Society of Chemistry". Ch., **3**: 101–200 (2007).
- [28] Syper L., Kloc K., Mlochowski J., Szulc Z., *An Improved Synthesis of Benzo- and Naphthoquinones from Hydroquinone Dimethyl Ethers*, *Synthesis*, **7**: 521-522 (1979).
- [29] Denizot F., Lang R., *Rapid Colorimetric Assay for Cell Growth and Survival. Modifications to the Tetrazolium Dye Procedure Giving Improved Sensitivity and Reliability*, *J. Immunol. Methods.*, **89**: 271-277 (1986).
- [30] K. Nakamoto, *"Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds"*, -John Wiley & Sons Inc., part B, (1997).
- [31] Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S., *"Introduction to Spectroscopy"*, Brooks/Cole, 2001.
- [32] <https://www.ill.eu/sites/fullprof/>