

تهیه، شناسایی و مطالعه‌ی نظری لیگاند جدید اکسازولیدینی به همراه کمپلکس روی (II) به منظور ارزیابی ویژگی‌های زیستی آن‌ها

زهرا مردانی*⁺، ولی گلصنملو، صبا خداوندگار، کیوان معینی

گروه شیمی معدنی، دانشکده شیمی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

چکیده: در این کار پژوهشی، لیگاند جدید ۲-۲-۲-پیریدین-۲-یل (اکسازولیدین-۳-یل) اتانول (AEPC) و کمپلکس آن با فلز روی، $[Zn(AEPC)Br]$ ، تهیه و با استفاده از روش‌های طیفی (FT-IR و 1H NMR)، فیزیکی (هدایت‌سنجی و نقطه ذوب) و تجزیه‌ی عنصری شناسایی شدند. در ساختار کمپلکس، اتم روی دارای عدد کتوردیناسیون چهار می‌باشد که محاسبات DFT هندسه‌ی چهاروجهی را برای آن نشان می‌دهد. با استفاده از امواج فراصوت و بستر ژلاتین نانو کمپلکس $[Zn(AEPC)Br]$ تهیه شد. به منظور ارزیابی ویژگی‌های زیستی لیگاند و کمپلکس، داکینگ مولکولی این ترکیب‌ها با ده پروتئین مهم انسانی با استفاده از نرم‌افزار Gold انجام شد که این محاسبات نشان داد که بین ترکیب‌های مورد نظر و درشت‌مولکول‌های زیستی برهم‌کنش بین مولکولی و پیوندهای هیدروژنی وجود دارد.

واژه‌های کلیدی: اکسازولیدین؛ کمپلکس روی؛ نانو کمپلکس؛ محاسبه‌های DFT؛ داکینگ مولکولی.

KEYWORDS: Oxazolidine; Zinc complex; Nano complex; DFT calculations; Docking study.

مقدمه

به دلیل برتری‌هایی مانند اثرهای مؤثر زیستی، انتخاب‌پذیری بالا و سمیت کم‌تر نسبت به دیگر داروها بسیار مورد توجه می‌باشند [۹]. همچنین اثبات شده است که فلزهای موجود در ساختار کمپلکس‌ها باعث افزایش یا ایجاد خاصیت دارویی در لیگاندهای کتوردینه‌شده مانند ۵،۳،۱-تری‌آزا-۷-فسفادامنتان و اتیلن دی‌آمین می‌شود [۱۰]. پروتئین‌ها متنوع‌ترین درشت مولکول‌های زیستی هستند که در بسیاری از فرایندهای زیستی مانند کاتالیز و واکنش‌های زیست‌شیمیایی [۱۱]، انتقال مواد [۱۲]، تشخیص و شناسایی بین سلولی [۱۲] و انتقال سیگنال‌ها [۱۳] نقش اساسی بازی می‌کنند. اساس مولکولی اغلب بیماری‌ها بروز نقص یا ایجاد تداخل در کارکرد عادی پروتئین‌ها می‌باشد [۱۴]. یکی از مهمترین ویژگی‌های هر دارو توانایی اتصال و برهم‌کنش آن با پروتئین‌ها می‌باشد که این ویژگی بر روی حلالیت، توزیع دارو و نیمه عمر آن در بدن اثر می‌گذارد.

امروزه پژوهشگران زیادی در علم شیمی به دنبال کشف و تهیه‌ی ترکیب‌های جدیدی هستند که از نظر زیستی فعال باشند تا بتوانند از آن‌ها به عنوان داروی‌های جدید و مؤثر در برای ارتقای سلامت جامعه بشری استفاده کنند. در این راستا ترکیب‌های دارای واحد اکسازولیدین به عنوان یک واحد شیمیایی فعال زیستی مورد توجه می‌باشند. این واحد شیمیایی در ساختار بسیاری از داروهای مهم مانند ضد دیابت [۱]، ضد انعقاد خون [۲]، ضد افسردگی [۳] و مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز [۴] یافت می‌شود. ویژگی‌های قارچ‌کشی این ترکیب‌هایی نیز به اثبات رسیده است [۵]. یکی از روش‌های کنترل‌شده‌ی آزادسازی داروهای دارای واحد کربونیل از طریق تبدیل واحد کربونیل آن‌ها به ۳،۱-اکسازولیدین در اثر واکنش با بتا - آمینوالکل‌ها [۶، ۷] و هیدرولیز دارو در محل مورد نظر که همراه با آزادسازی دارو می‌باشد [۸]. داروهای دارای عنصرهای فلزی

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: z.mardani@urmia.ac.ir

عنصرهای کربن، نیتروژن و هیدروژن با استفاده از دستگاه Thermo Finnigan Flash Elemental Analyzer 1112 EA انجام شد.

نرم افزارهای مورد استفاده در این پژوهش

با استفاده از نرم افزار GOLD [۱۶] محاسبه‌های داکینگ مولکولی انجام شد. آماده‌سازی ترکیب‌ها برای انجام داکینگ به کمک نرم افزار Hermes که یکی از نرم افزارهای مجموعه‌ی GOLD می‌باشد، انجام شد. بازه‌ی انجام محاسبه‌های داکینگ به صورت یک کره با شعاع ۶ انگستروم دور لیگاند مرجع تعیین شد که لیگاند مرجع همراه با فایل‌های دانلود شده از پایگاه داده‌ی پروتئین (PDB) به دست آمد. سایر تنظیم‌های نرم افزار به صورت پیش فرض باقی ماند و تعداد محاسبه‌های الگوریتم ژنتیکی برابر با ده تنظیم شد. از GOLDScore به عنوان تابع سازگاری برای تمامی محاسبه‌ها استفاده شد. نتیجه‌های به دست آمده بر اساس این تابع هرچه عددهای بالاتری باشند، نشان دهنده‌ی برهم‌کنش بیش‌تر ترکیب مورد نظر با پروتئین مورد مطالعه می‌باشد. ترکیب‌های با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ [۱۷] و نظریه تابعی چگالی (DFT) [۱۸] در سطح B3LYP/LanL2DZ (برای کمپلکس) و B3LYP/6-311+G(d,p) (برای لیگاند) بهینه شدند.

روش تهیه لیگاند ۲-۲-۲ (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل اتانول (AEPC)

مخلوط ۲/۱۰ گرم (۰/۰۲ مول) ۲،۲-آزان دی‌ایل دی‌اتانول و ۲/۱۴ گرم (۰/۰۲ مول) پیکونالدیید در دمای ۹۰ درجه سلسیوس در حمام پارافین به مدت ۳۰ ساعت تحت بازروانی قرار گرفت. لیگاند پس از تهیه، توسط روش استخراج با مخلوط حلال‌ها (آب/دی‌کلرومتان) و سه بار جداسازی فاز آب خالص شد و پس از تبخیر حلال لیگاند روغنی قهوه‌ای رنگ به دست آمد. بازده برابر با ۷۳٪ (۲/۷ گرم)، نوارهای مهم طیف FT-IR (cm⁻¹): ۳۳۶۳ (ν OH)، ۳۰۱۰ (ν CH_{ar})، ۲۹۴۲ (ν CH)، ۱۶۰۳ (ν C=N)، ۱۴۰۰ (ν C-N)، ۱۳۸۷ (δ_s CH₂)، ۱۲۵۰ (ν C-O)، ۱۰۴۰ (ν C-N)، ۷۵۳ و ۷۰۲ (ν py). نوارهای طیف ¹H NMR (ppm): ۸/۴۸ (d, 1 H, C⁷H) ۷/۵۲-۷/۵۵ (t, 1 H, C⁸H) ۷/۸۰ (1 H, C¹⁰H) ۷/۳۲ (m, 1 H, C⁹H) ۴/۸۴ (s, 2 H, C⁵H) ۴/۵۰ (s, 2 H, OH) ۲/۷۳-۳/۹۷ (m, 8 H, C¹H₂-C⁴H₂).

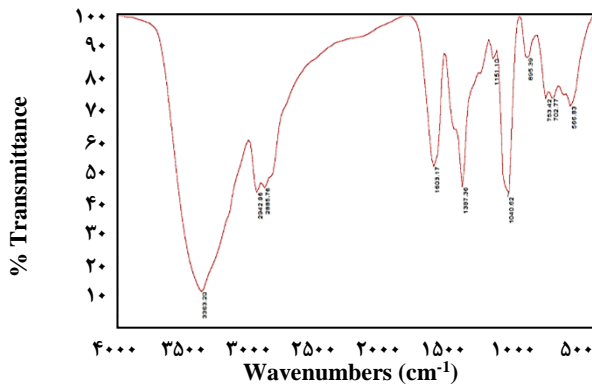
با توجه به جایگاه مهم ترکیب‌های اکسازولیدینی در بین مواد فعال زیستی و ارزیابی دقیق چگونگی این فعالیت و تأثیر کمپلکس شدن در این فرایند، در این کار پژوهشی یک لیگاند نوین اکسازولیدینی، ۲-۲-۲ (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل) اتانول، به همراه کمپلکس روی آن، برم (۲-۲-۲ (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل) اتانول (II)، تهیه و با استفاده از روش‌های شناسایی طیفی (FT-IR و ¹H NMR)، هدایت‌سنجی و تجزیه‌ی عنصری مورد شناسایی قرار گرفته و ساختار احتمالی آن با استفاده از محاسبه‌های DFT تعیین می‌شود. سپس روش تهیه و شناسایی نانوذره‌های آن شرح داده می‌شود. در انتها برهم‌کنش‌های لیگاند و کمپلکس آن با ده پروتئین شامل، آلبومین انسانی (rHA)، تیمیدیلات سنتاز (TS)، هیستون دیازتیلاز (HDAC7)، ریبونوکلئوتید ردوکتاز (RNR)، کاتپسین B (CatB)، توپوایزومراز II (Top II)، تیروودوکسین ردوکتاز (TrxR)، کیناز BRAF، پروتئین هیستون در ذره‌های مرکزی نوکلئوزوم (NCP) و DNA گیراز با استفاده از داکینگ مولکولی بررسی می‌شود. دلیل انتخاب این ده پروتئین، نقش آن‌ها به عنوان عامل‌های انتقال و تأثیر آن بر کارایی داروها می‌باشد [۱۵]. با توجه به این که در صورت وجود برهم‌کنش یک ترکیب با DNA گیراز، امکان فعالیت ضدسرطانی برای آن وجود دارد اهمیت این مطالعه دوچندان می‌شود [۱۵].

بخش تجربی

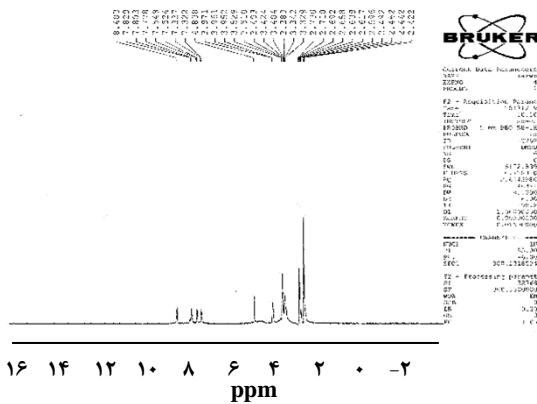
مواد و دستگاه‌ها

در این پژوهش ترکیب‌های ۲،۲-آزان دی‌ایل دی‌اتانول، پیکونالدیید، اتانول، دی‌کلرومتان، روی برمید و ژلاتین گاوی ساخت شرکت مرک مورد استفاده قرار گرفتند.

طیف‌های زیرقرمز ترکیب‌ها به صورت قرص KBr، در بازه‌ی ۴۰۰-۴۰۰۰ cm⁻¹ با استفاده از دستگاه Nexus-670 ساخت شرکت Thermo Nicolet ثبت شدند. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته پروتون توسط دستگاه FT-NMR 300 MHz ساخت شرکت Bruker در بازه‌ی ۰-۱۲ ppm، حلال DMSO دوتره و با استفاده از استاندارد داخلی TMS ثبت شدند. تعیین نقطه ذوب کمپلکس با استفاده از دستگاه Electrothermal 9100 انجام شد. هدایت محلول کمپلکس با غلظت ۱ × ۱۰^{-۳} mol/L در دستگاه هدایت‌سنج Herisau Metrohm مدل CH-9101 در حلال DMF و در دمای محیط ثبت شد. تجزیه‌ی عنصری ترکیب‌ها برای یافتن درصد



شکل ۱ - طیف FT-IR لیگاند AEPC.

شکل ۲ - طیف ^1H NMR لیگاند AEPC در حلال $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$.

تفسیر داده‌های طیفی

در طیف FT-IR لیگاند AEPC یک نوار پهن در ناحیه‌ی بالاتر از 3300 cm^{-1} می‌تواند تأیید کننده‌ی وجود گروه عاملی الکی در این لیگاند باشد (شکل ۱). وجود حلقه‌ی پیریدینی در این ترکیب، طیف FT-IR را در دو ناحیه تحت تاثیر قرار می‌دهد. ناحیه‌ی نزدیک 1600 cm^{-1} که مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}=\text{N}$ رزونانسی حلقه‌ی پیریدین و دیگری بازه‌ی $800\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ که شامل دو نوار مجزا و مربوط به ارتعاش‌های حلقه‌ی پیریدینی می‌باشند که در طیف مربوطه این نوارها دیده شدند. طیف ^1H NMR لیگاند (شکل ۲)، وجود واحدهای آروماتیکی، آلیفاتیکی و الکی را در این ترکیب نشان می‌دهد. واحد آروماتیکی مربوط به حلقه‌ی پیریدین با چهار اتم هیدروژن و در بازه‌ی $7\text{--}8/5\text{ ppm}$ دیده می‌شود. پیک مربوط به هیدروژن‌های آلیفاتیکی هم در قوی‌ترین میدان ظاهر شده‌اند. پیک پهن موجود در $4/1\text{ ppm}$ مربوط به گروه الکی است که با بررسی این پیک در کمپلکس‌های این لیگاند می‌توان رفتار

روش تهیه‌ی کمپلکس برموزولیدین-۲-۲-پیریدین-۲-

لیگاندولیدین-۳-یل(اتانولاتو)روی(II)، $[\text{Zn}(\text{AEPC})\text{Br}]$

گرم $0/19$ (۱ میلی‌مول) لیگاند AEPC در ۹ میلی‌لیتر اتانول حل شده و به محلول $0/22$ گرم (۱ میلی‌مول) روی برمید در ۵ میلی‌لیتر اتانول افزوده شد. سپس مخلوط واکنش به مدت ۲۴ ساعت در دمای 70°C درجه سلسیوس هم زده شد. در پایان رسوب به دست آمده شناسایی شد. بازه برابر با 64% ($0/21$ گرم)، نقطه ذوب برابر با 193°C درجه سلسیوس، تجزیه‌ی عنصری برای $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Zn}$ (%): کربن برابر با $34/81$ ($35/48$)، هیدروژن برابر با $3/72$ ($3/87$) و نیتروژن برابر با $9/17$ ($8/28$) تعیین شد (مقدارهای نظری در داخل پارانتر آورده شده‌اند). نوارهای مهم طیف FT-IR (cm^{-1}): $3417\text{ (}\nu\text{)}$ (OH), $3069\text{ (}\nu\text{)}$ (CH_{ar}), $2934\text{ (}\nu\text{)}$ (CH), $1614\text{ (}\nu\text{)}$ ($\text{C}=\text{N}$), $1477\text{ (}\nu\text{)}$ ($\text{C}=\text{O}$), $1233\text{ (}\nu\text{)}$ ($\text{C}=\text{C}$), $1292\text{ (}\delta_s\text{)}$ (CH_2), $1443\text{ (}\delta_{\text{as}}\text{)}$ (CH_2), $1081\text{ (}\nu\text{)}$ ($\text{C}-\text{N}$), $771\text{ (}\nu\text{)}$ (py), $586\text{ (}\nu\text{)}$ ($\text{M}-\text{N}$), $490\text{ (}\nu\text{)}$ ($\text{M}-\text{O}$). نوارهای طیف ^1H NMR (ppm): $8/61$ (d, 1H, C^{10}H), $7/41$ (d, 1H, C^7H), $7/64\text{--}7/67$ (t, 1H, C^8H), $7/89\text{--}7/94$ (m, 8), $2/72\text{--}3/61$ (d, 1H, C^5H), $5/14\text{--}5/18$ (t, 1H, C^9H), $4/1$ (H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{--C}^4\text{H}_2$). هدایت مولی در حلال DMF و غلظت $1 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$: $5/41$ ($\Omega^{-1}\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}$).

روش تهیه‌ی نانو کمپلکس برموزولیدین-۲-۲-پیریدین-۲-

لیگاندولیدین-۳-یل(اتانولاتو)روی(II)، $[\text{Zn}(\text{AEPC})\text{Br}]$

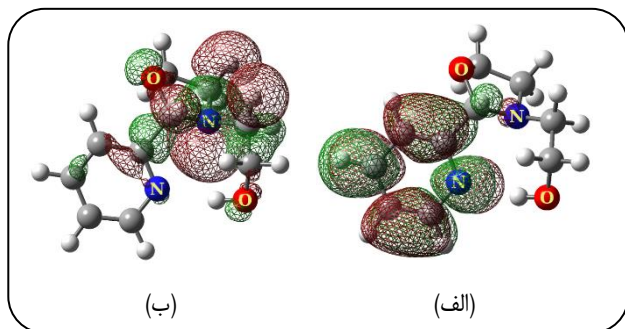
برای تهیه‌ی نانوذره مورد نظر، کمپلکس برموزولیدین-۲-۲-پیریدین-۲-یل(اکسازولیدین-۳-یل)اتانولاتو(روی(II) ($0/425$ گرم) و ژلاتین (10% وزنی، $0/043$ گرم) هرکدام جداگانه در 10 میلی‌لیتر آب مقطر به مدت 30 دقیقه تحت موج فراصوت قرار گرفته و به هم افزوده شدند. این مخلوط به مدت 30 دقیقه تحت موج فراصوت قرار گرفت. سپس با استفاده از روتاری، حلال واکنش حذف شده و فراورده‌ی به دست آمده توسط روش SEM مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه‌ها و بحث

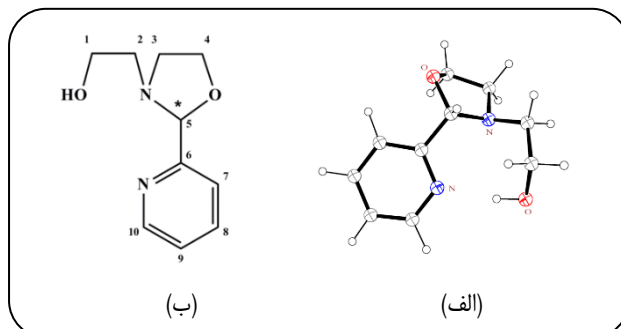
شناسایی لیگاند ۲-۲-پیریدین-۲-یل(اکسازولیدین-۳-یل)

لیگاندول (AEPC)

از واکنش $2,2$ -آزان‌دی‌ایل‌دی‌اتانول و پیکونالدئید با نسبت مولی $1:1$ تحت رفلکس، لیگاند روغنی ۲-۲-پیریدین-۲-یل(اکسازولیدین-۳-یل)اتانول (AEPC) تهیه شد.



شکل ۴- الف) شکل اوربیتال LUMO و ب) شکل اوربیتال HOMO محاسباتی برای لیگاند AEPC (محاسبه شده در سطح B3LYP/6-311+G(d,p)).

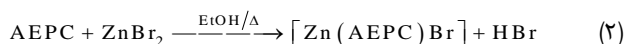


شکل ۳- الف) ساختار بهینه‌شده‌ی لیگاند AEPC (محاسبه شده در سطح B3LYP/6-311+G(d,p)) و ب) شکل لیگاند AEPC به صورت شماره‌گذاری شده جهت تفسیر داده‌های NMR.

شناسایی کمپلکس برموزن (۲-۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-

۳-یل) اتانولاتو(روی (II)، [Zn(AEPC)Br]

از واکنش لیگاند AEPC با محلول اتانولی روی برمید با نسبت مولی ۱:۱ بلورهای بی‌رنگ به دست آمد (معادله ۲).



تفسیر داده‌های طیفی

در طیف FT-IR کمپلکس (شکل ۵)، نوار مربوط به پیوند C=N جابه‌جایی به سمت فرکانس‌های بالا را نشان می‌دهد که تأیید کننده‌ی کئوردینه شدن اتم نیتروژن پیریدینی به اتم فلزی می‌باشد. در این طیف ارتعاش‌های کششی پیوندهای Zn-O و Zn-N به ترتیب در فرکانس‌های ۵۸۶ و 490 cm^{-1} قابل دیدن می‌باشند. در طیف $^1\text{H NMR}$ این کمپلکس (شکل ۶) دو دسته از پیک‌ها جابه‌جایی چشمگیر نشان می‌دهند. پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های حلقه‌ی پیریدین و تک هیدروژن کربن کایرال حلقه‌ی اکسازولیدین جابه‌جایی در حدود $0.4/0.3 \text{ ppm}$ به سمت میدان‌های ضعیف‌تر نشان می‌دهند که می‌تواند کئوردینه شدن اتم نیتروژن پیریدین و هم‌چنین اتم نیتروژن حلقه‌ی اکسازولیدین را اثبات کند.

هدایت مولی به دست آمده، مولکولی بودن کمپلکس را تأیید می‌کند و تجزیه عنصری کمپلکس، نسبت لیگاند به فلز را به صورت ۱:۱ نشان می‌دهد. به این ترتیب لیگاند به صورت N_2O دهنده عمل کرده و با کئوردینه شدن یک اتم برم، اتم روی دارای عدد کئوردیناسیون چهار می‌باشد (شکل ۷) که این عدد کئوردیناسیونی رایج‌ترین حالت برای کمپلکس‌های روی است. این کمپلکس دارای سه مرکز کایرال شامل اتم کربن شماره ۵، اتم نیتروژن اکسازولیدینی و اتم روی می‌باشد.

گروه‌های الکلی را در واکنش با فلز تعیین کرد. افزون بر این پیک‌ها، در این طیف یک پیک یکتایی در نزدیکی $4/8 \text{ ppm}$ وجود دارد که مربوط به تنها اتم هیدروژن روی کربن کایرال (اتم کربن شماره ۵ در شکل ۳، ب) لیگاند است.

نتیجه‌های به دست آمده از محاسبات DFT

ساختار بهینه‌شده‌ی لیگاند در شکل ۳ نشان داده شده است. در این مولکول دو حلقه‌ی پیریدینی مسطح و اکسازولیدینی غیرمسطح وجود دارد. زاویه‌ی بین صفحه‌های میانگین عبوری از همه اتم‌های حلقه‌ها برابر با $60/92^\circ$ می‌باشد که نشان می‌دهد این حلقه‌ها نسبت به هم به حالت متمایل به عمود قرار گرفته‌اند. با توجه به این که همه‌ی گروه‌های متصل به اتم کربن ۵ متفاوت می‌باشند در نتیجه این اتم مرکز کایرال مولکول محسوب می‌شود. اوربیتال‌های HOMO و LUMO در شکل ۴ نشان داده شده‌اند.

به منظور درک بهتر شیمی کئوردیناسیون ترکیب‌ها بر پایه‌ی ۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین، یک جستجوی بر اساس داده‌های ساختاری کمبریج (CSD) [۱۹] (به روز شده تا سال ۲۰۱۷ میلادی) انجام شد و نشان داد که این واحد ساختاری دارای دو حالت کئوردیناسیونی گوناگون، $\text{N}_{\text{py}}\text{Oxazolidine}$ و $\text{N}_{\text{py}}\text{Oxazolidine}$ می‌باشد. تجزیه‌ی آماری داده‌ها نشان داد که از بین ۱۲ ساختار گزارش شده، حالت $\text{N}_{\text{py}}\text{Oxazolidine}$ با ۱۱ مورد [۲۸-۲۰] بیش‌ترین تعداد را به خود اختصاص داده است (۹۲٪) در حالی که برای دیگر حالت کئوردیناسیونی تنها یک مورد تابحال گزارش شده است (۸٪) [۲۰] و بسیار نادر است. در نتیجه انتظار می‌رود که در ساختار کمپلکس روی تهیه شده در این مقاله، لیگاند به صورت N_2 -دهنده عمل کند.

نتیجه‌های به دست آمده از محاسبات DFT

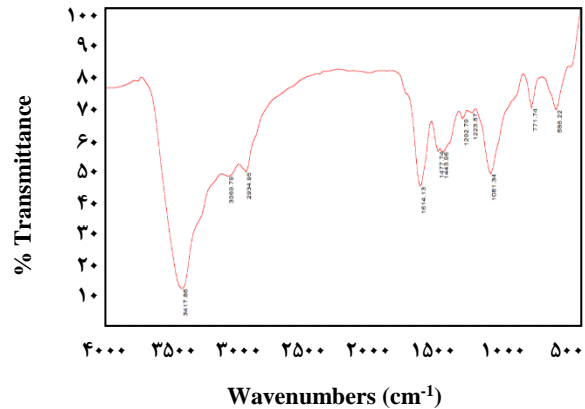
ساختار بهینه‌شده‌ی کمپلکس در شکل ۸ آورده شده است. در این ساختار گروه الکی دیپروتونه شده و به صورت سه دندان‌ی حلقه کیلیت پنج عضوی غیرمسطح را اطراف فلز تشکیل داده است که زاویه‌ی بین صفحه‌های میانگین عبوری از همه‌ی اتم‌های مربوط به هر حلقه کیلیت برابر با $54/97^\circ$ می‌باشد که نشان می‌دهد لیگاند به صورت وجهی به فلز روی کئوردینه شده است. عدد کئوردیناسیون روی در این ترکیب برابر با چهار است و هندسه‌ی اطراف اتم وجهی می‌باشد. اوربیتال‌های HOMO و LUMO محاسباتی برای کمپلکس در شکل ۹ نشان داده شده‌اند.

شناسایی نانو کمپلکس برم (۲-۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل (اتانولاتو) روی (II)، [Zn(AEPC)Br]

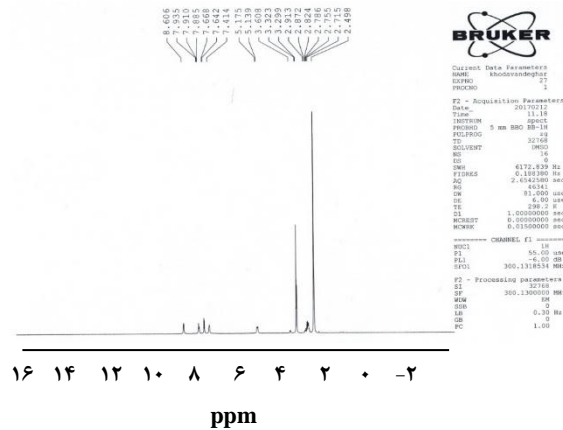
این نانو کمپلکس از مخلوط کردن محلول آبی کمپلکس با محلول آبی ژلاتین تحت تابش امواج اولتراسونیک تهیه شد. برای شناسایی نانو کمپلکس از سطح آن‌ها تصویرهای SEM گرفته شد. تصویرهای SEM (شکل ۱۰) نشان می‌دهد که برخی از ذره‌ها از نظر اندازه در مقیاس نانو هستند.

نتیجه‌های به دست آمده از محاسبات داکینگ مولکولی

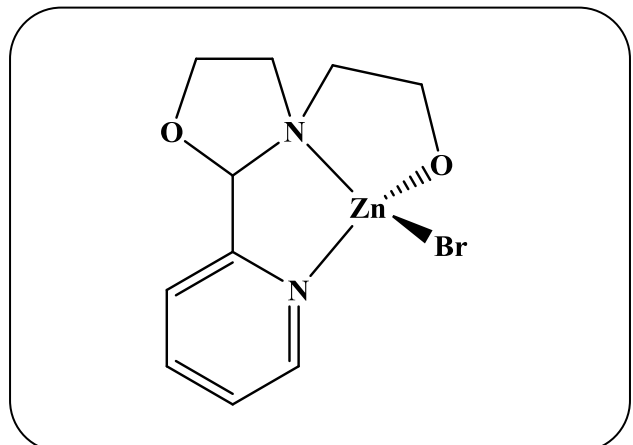
به منظور ارزیابی ویژگی‌های زیستی لیگاند و کمپلکس جدید تهیه شده در این کار پژوهشی، مطالعه‌های داکینگ بر روی آن‌ها انجام شد. درشت‌مولکول‌های هدف این محاسبات شامل ۱۰ نوع پروتئین مهم بدن انسان می‌باشند که همگی می‌توانند در گسترش سرطان در بدن نقش مهمی را بازی کنند که اگر بتوان مولکول‌های مناسب را برای برهمکنش با این پروتئین‌ها پیدا کرد، می‌توان از رشد و گسترش سرطان در بدن پیشگیری کرد [۱۵]. نتیجه‌های محاسباتی نشان می‌دهد که لیگاند و کمپلکس روی، توانایی بالایی برای برهمکنش با درشت‌مولکول‌های زیستی دارند. قوی‌ترین برهمکنش لیگاند AEPC و کمپلکس [Zn(AEPC)Br] با پروتئین HDAC7 می‌باشد (به ترتیب با مقدار GOLDScore برابر با ۴۲ و ۳۸) و ضعیف‌ترین برهم‌کنش مربوط به درشت‌مولکول CatB است (به ترتیب با مقدار GOLDScore برابر با ۲۵ و ۲۳). کمپلکس شدن با اتم روی توانسته است کارایی لیگاند را برای برهم‌کنش با پروتئین‌هایی مانند NCP، rHA و RNR بهبود دهد.



شکل ۵ - طیف FT-IR کمپلکس [Zn(AEPC)Br].



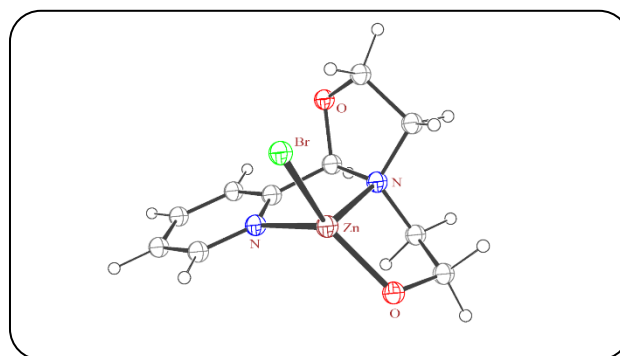
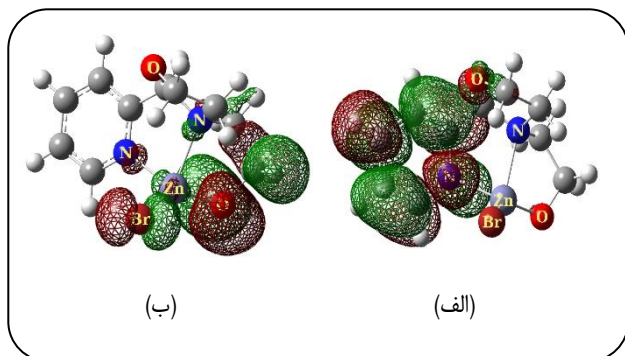
شکل ۶ - طیف ^1H NMR کمپلکس [Zn(AEPC)Br] در حلال $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$.



شکل ۷ - ساختار پیشنهادی کمپلکس برم (۲-۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل (اتانولاتو) روی (II).

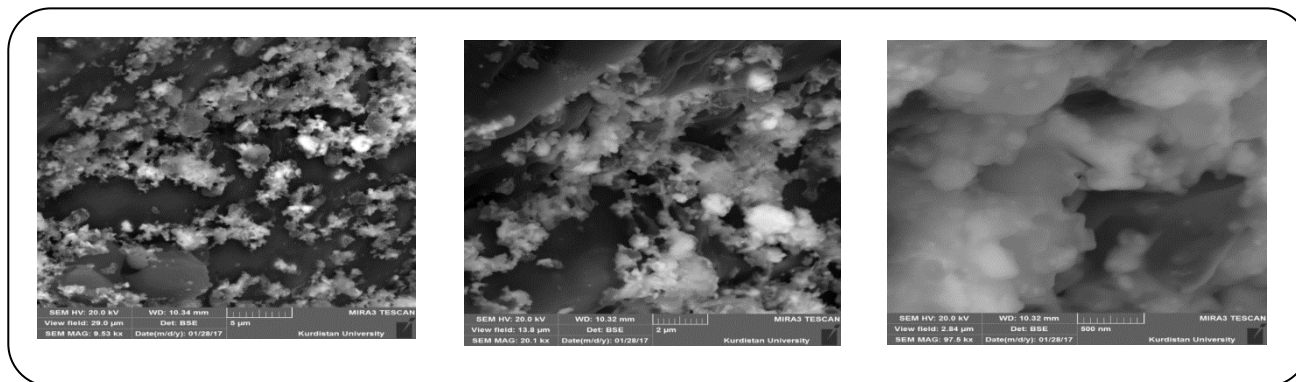
جدول ۱- نتیجه‌های محاسبه‌های داکینگ مولکولی با نرم افزار Gold. نتیجه‌ها برای بهترین برهمکنش بین واحدهای مورد مطالعه نشان داده شده است.

	BRAF kinase	CatB	DNA gyrase	HDAC7	NCP	rHA	RNR	TrxR	TS	Top II
لیگاند AEPC	۳۴	۲۵	۳۳	۴۲	۳۷	۳۵	۳۳	۳۸	۳۵	۳۶
کمپلکس [Zn(AEPC)Br]	۳۳	۲۳	۳۰	۳۸	۳۸	۳۶	۳۵	۳۶	۳۰	۳۵



شکل ۹- الف) شکل اوربیتال LUMO و ب) شکل اوربیتال HUMO محاسباتی برای کمپلکس برمومو(۲-۲-پیریدین-۲-یل)اکسازولیدین-۳-یل(اتانولاتوروی(II) محاسبه شده در سطح B3LYP/LanL2DZ.

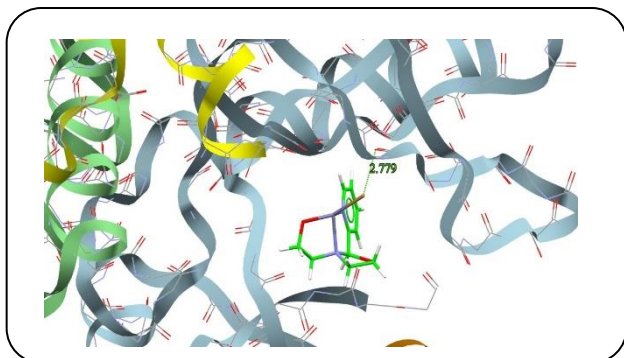
شکل ۸ - ساختار بهینه‌شده‌ی کمپلکس برمومو(۲-۲-پیریدین-۲-یل)اکسازولیدین-۳-یل(اتانولاتوروی(II) محاسبه شده در سطح B3LYP/LanL2DZ.



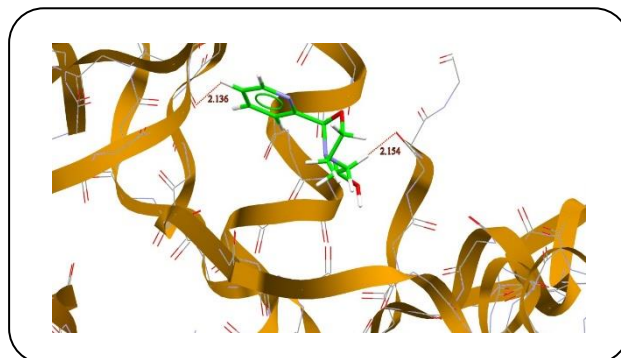
شکل ۱۰- تصاویرهای SEM از سطح نانو کمپلکس [Zn(AEPC)Br] تهیه شده.

هیدروژن آروماتیکی و آلیفاتیکی AEPC نقش مهمی را بازی می‌کنند. همچنین نقش لیگاند برمومو در ساختار کمپلکس در ایجاد اتصال‌ها با زنجیره‌ی پروتئین‌ها پررنگ می‌باشد. با توجه به این نتیجه‌ها پیشنهاد می‌شود تا پژوهشگران علوم زیستی ترکیب‌های گزارش شده در این کار پژوهشی را به‌عنوان مواد فعال زیستی از نظر اثرهای سایتوتوکسیسیته مورد ارزیابی قرار دهند.

بررسی ساختار شبکه‌ای پروتئین‌ها نشان می‌دهد که لیگاند و کمپلکس می‌توانند هم به‌عنوان دهنده و هم پذیرنده‌ی پیوند هیدروژنی به ساختار پروتئین‌ها متصل شوند (شکل‌های ۱۱ و ۱۲) و از این طریق می‌توانند ویژگی‌های زیستی آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند. در انواع پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده بین ترکیب‌های مورد مطالعه با پروتئین‌ها، گروه الکلی لیگاند، اتم‌های



شکل ۱۲- برهمکنش کمپلکس [Zn(AEPC)Br] با پروتئین BRAF kinase.



شکل ۱۱- برهمکنش مولکول AEPC با پروتئین BRAF kinase.

نتیجه گیری

ساختار هندسی اطراف اتم روی به صورت یک ساختار چهاروجهی تعیین شد. با استفاده از امواج اولتراسونیک و ژلاتین گاوی به عنوان بستر، نانو کمپلکس‌های [Zn(AEPC)Br] تهیه شدند. محاسبه‌های داکینگ مولکولی قابلیت اتصال لیگاند AEPC و کمپلکس [Zn(AEPC)Br] را به درشت مولکول‌های پروتئینی اثبات کردند.

در این کار پژوهشی لیگاند جدید ۲- (۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل (AEPC) و کمپلکس آن با عنصر روی [Zn(AEPC)Br] تهیه شدند و با استفاده از داده‌های طیفی (FT-IR و $^1\text{H NMR}$)، فیزیکی (هدایت‌سنجی، نقطه ذوب) و تجزیه‌ی عنصری شناسایی شدند. بررسی این داده‌ها نشان می‌دهد که لیگاند می‌تواند به صورت یک ترکیب اسیدی عمل کرده و طی فرایند کثوردینه‌شدن دپروتونه شود. بر اساس مطالعه‌های نظری

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۱۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۲

مراجع

- [1] Dow R.L., Bechle B.M., Chou T.T., Clark D.A., Hulin B., Stevenson R.W., [Benzylloxazolidine-2,4-Diones As Potent Hypoglycemic Agents](#), *J. Med. Chem.*, **34**: 1538-1544 (1991).
- [2] Shapiro S.L., Rose I.M., Testa F.C., Roskin E., Freedman L., [N-Substituted Oxazolidinediones](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **81**: 6498-6504 (1959).
- [3] Goncalves R.S., Kaiser C.R., Lourenco M.C., de Souza M.V., Wardell J.L., Wardell S.M., da Silva A.D., [Synthesis and Antitubercular Activity of New Mefloquine-Oxazolidine Derivatives](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **45**: 6095-100 (2010).
- [4] Schnur R.C., Sarges R., Peterson M.J., [Spiro Oxazolidinedione Aldose Reductase Inhibitors](#), *J. Med. Chem.*, **25**: 1451-1454 (1982).
- [5] Huggett M.J., Whittingham W.G., Buchanan K.I., De F.P.J., Bywaters L., [Substituted Oxazolidinediones and Their Use as Fungicides](#), (1997), Google Patents.
- [6] Bodor N., Sloan K.B., [Soft Drugs V: Thiazolidine-type Derivatives of Progesterone and Testosterone](#), *J. Pharm. Sci.*, **71**: 514-520 (1982).
- [7] Johansen M., Bundgaard H., Prodrugs as Drug Delivery Systems XXV: [Hydrolysis of Oxazolidines-A Potential New Prodrug Type](#), *J. Pharm. Sci.*, **72**: 1294-1298 (1983).

- [8] Testa B., Mayer J.-M., [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology](#), Wiley-VHCA: Zurich. p. 710-714 (2003).
- [9] Bruijninx P.C.A., Sadler P.J., [New Trends for Metal Complexes with Anticancer Activity](#), *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **12**: 197-206 (2008).
- [10] Hanif M., Henke H., Meier S.M., Martic S., Labib M., Kandioller W., Jakupec M.A., Arion V.B., Kraatz H.-B., Keppler B.K., Hartinger C.G., [Is the Reactivity of M\(II\)-Arene Complexes of 3-Hydroxy-2\(1H\)-pyridones to Biomolecules the Anticancer Activity Determining Parameter?](#), *Inorg. Chem.*, **4**: 7953-7963 (2010).
- [11] Selwood T., Jaffe E.K., [Dynamic Dissociating Homo-Oligomers and the Control of Protein Function](#), *Arch. Biochem. Biophys.*, **519**: 131-143 (2012).
- [12] Sadava D.E., Hillis D.M., Heller H.C., [Life: The Science of Biology](#). (2011): W. H. Freeman.
- [13] Takaesu G., Kishida S., Hiyama A., Yamaguchi K., Shibuya H., Irie K., Ninomiya-Tsuji J., Matsumoto K., [TAB2, a Novel Adaptor Protein, Mediates Activation of TAK1 MAPKKK by Linking TAK1 to TRAF6 in the IL-1 Signal Transduction Pathway](#), *Mol. Cell*, **5**: 649-658 (2000).
- [14] Dobson C.M., [The Structural Basis of Protein Folding and Its Links with Human Disease](#), *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, **356**: 133-145 (2001).
- [15] Adeniyi A.A., Ajibade P.A., [Comparing the Suitability of Autodock, Gold and Glide for the Docking and Predicting the Possible Targets of Ru\(II\)-Based Complexes as Anticancer Agents](#), *Molecules*, **18**: 3760-3778 (2013).
- [16] Jones G., Willett P., Glen R.C., Leach A.R., Taylor R., [Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking](#), *Journal of Molecular Biology*, **267**: 727-748 (1997).
- [17] 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., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas Ö., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., [Gaussian 09, 2009](#), Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA.
- [18] Perdew J.P., [Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas](#), *Phys. Rev.*, **B33**: 8822-8824 (1986).
- [19] Allen F.H., [The Cambridge Structural Database: A Quarter of a Million Crystal Structures and Rising](#), *Acta Crystallogr.*, **B58**: 380-388 (2002).

- [20] Ardizzoia G.A., Brenna S., Therrien B., [Ni\(II\) and Pd\(II\) Pyridinyloxazolidine-Compounds: Synthesis, X-Ray Characterisation and Catalytic Activities in the Aza-Michael Reaction](#), *Dalton Trans.*, **41**: 783-790 (2012).
- [21] Cardile S.A., Jennings M.C., Jones N.D., [Pyridinyloxazolidines: Versatile Scaffolds for Chiral Catalyst Construction](#), *Dalton Trans.*, 4672-4678 (2006).
- [22] Mukherjee A., Dhar S., Nethaji M., Chakravarty A.R., [Ternary iron\(ii\) Complex with an Emissive Imidazopyridine Arm from Schiff Base Cyclizations and its Oxidative DNA Cleavage Activity](#), *Dalton Trans.*, 349-353 (2005).
- [23] Roy M., Patra A.K., Mukherjee A., Nethaji M., Chakravarty A.R., [Ternary Iron\(II\) Complexes of Phenanthroline Bases Showing DNA Binding and Cleavage Activity](#), *Indian J. Chem.*, **46A**: 227-237 (2007).
- [24] Hakimi M., Mardani Z., Moeini K., Minoura M., Raissi H., [Synthesis, Characterization and Crystal Structure of a Binuclear Cadmium Iodide Complex with a Multi-N-donor Oxazolidine Ligand](#), *Z. Naturforsch.*, **66b**: 1122 (2011).
- [25] Fu H.-Y., Dou J.-M., Li D.-C., Wang D.-Q., [{2-\(2-Pyridyl\)-5-\[\(2-pyridylmethylidene\)aminomethyl\]-1,3-oxazoline-\[kappa\]4N}bis\(thiocyanato-\[kappa\]N\)nickel\(II\)](#), *Acta Crystallogr.*, **E63**: m1793-m1795 (2007).
- [26] Paredes P., Vega E., Díez J., Gamasa M.P., [Multiple Carbon-Carbon and Carbon-Metal Bond Formation from an Iridium-pybox Complex and Electron-Poor Terminal Alkynes: Synthesis of Iridium Complexes with a Novel \$\kappa\$ 4N,N,N,C Tetradentate Ligand](#), *Organometallics*, **31**: 3798-3801 (2012).
- [27] Strong E.T.J., Cardile S.A., Brazeau A.L., Jennings M.C., McDonald R., Jones N.D., [Chiral, Hemilabile Palladium\(II\) Complexes of Tridentate Oxazolidines, Including C2-Symmetric "Pincers"](#). *Inorg. Chem.*, **47**: 10575-10586 (2008).
- [28] Canabarro C.M., Ceolin J., Siqueira J.D., Iglesias B.A., Manzoni de Oliveira G., Back D.F., Campos P.T., [Evaluation of the Antioxidant Activity of Copper\(II\) Complexes Containing Tris-\(hydroxymethyl\)aminomethane \(TRIS\) Units](#), *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **642**: 1192-1197 (2016).