

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 معانی، 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 کئوردیناسیون 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 سه 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 کئوردینه‌شده 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 موثر 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 برهم کنش بیش تر 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 دی ایل دی اتانول و ۲/۱۴ گرم (۰/۰۲ مول) پیکونالدید 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/دی کلرومتان) 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)، ۱۰۴۰ (ν C-O)، ۱۲۵۰ (δ_s CH₂)، ۱۳۸۷ (δ_{as} CH₂)، 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).

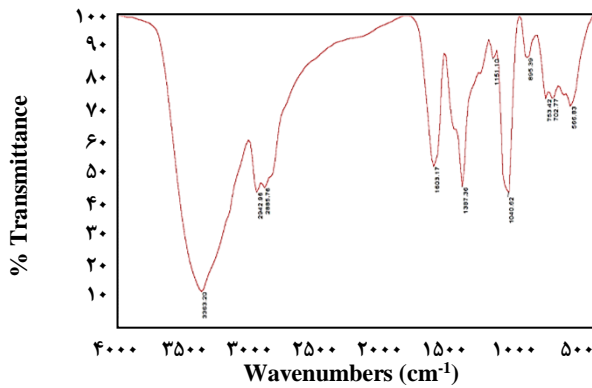
با توجه به جایگاه مهم ترکیب‌های اکسازولیدینی در بین مواد فعال زیستی و ارزیابی دقیق چگونگی این فعالیت و تأثیر کمپلکس شدن در این فرایند، در این کار پژوهشی یک لیگاند نوین اکسازولیدینی، ۲-۲-۲ (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل) اتانول، به همراه کمپلکس روی آن، برمو (۲-۲-۲ (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل) اتانول (II) روی، تهیه و با استفاده از روش‌های شناسایی طیفی (H NMR و FT-IR) 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 برهم کنش‌های 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 برهم کنش یک ترکیب با DNA گیراز، امکان فعالیت ضدسرطانی برای آن وجود دارد اهمیت این مطالعه دوچندان می‌شود [۱۵].

بخش تجربی

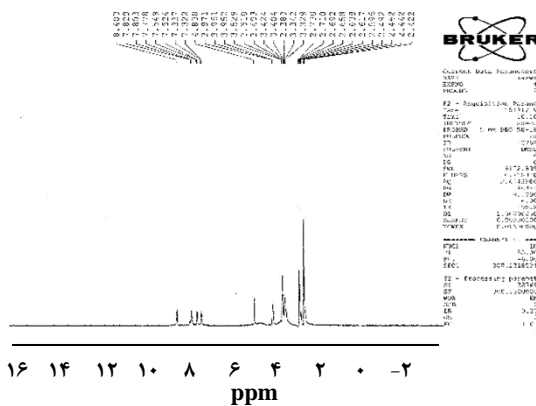
مواد و دستگاه‌ها

در این پژوهش ترکیب‌های ۲،۲-آزان دی ایل دی اتانول، پیکونالدید، اتانول، دی کلرومتان، 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 ۱۲-۰ 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 [D₆]-DMSO.

تفسیر داده‌های طیفی

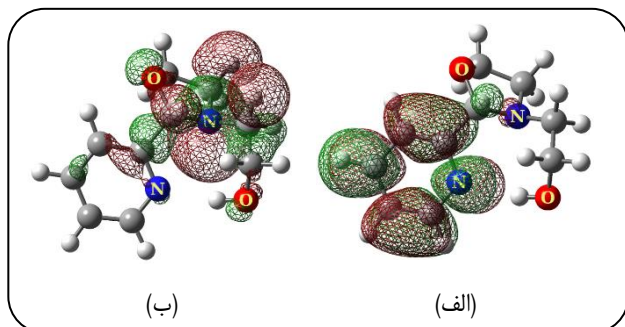
در طیف FT-IR لیگاند AEPC یک نوار پهن در ناحیه‌ی بالاتر از 3300 cm^{-1} می‌تواند تأیید کننده‌ی وجود گروه عاملی الکی در این لیگاند باشد (شکل ۱). وجود حلقه‌ی پیریدینی در این ترکیب، طیف FT-IR را در دو ناحیه تحت تاثیر قرار می‌دهد. ناحیه‌ی نزدیک 1600 cm^{-1} که مربوط به ارتعاش کششی پیوند $C=N$ رزونانسی حلقه‌ی 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 ۷-۸/۵ ppm دیده می‌شود. پیک مربوط به هیدروژن‌های آلیفاتیکی هم در قوی‌ترین میدان ظاهر شده‌اند. پیک پهن موجود در ۴/۱ 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-یل) اکسازولیدین-۳ (۳-یل) اتانولاتو (رو (II)، [Zn(AEPC)Br] ۰/۱۹ گرم (۱ میلی‌مول) لیگاند AEPC در ۹ میلی‌لیتر اتانول حل شده و به محلول ۰/۲۲ گرم (۱ میلی‌مول) روی برمید در ۵ میلی‌لیتر اتانول افزوده شد. سپس مخلوط واکنش به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۷۰ درجه سلسیوس هم زده شد. در پایان رسوب به دست آمده شناسایی شد. بازه برابر با ۰/۶۴٪ (۰/۲۱ گرم)، نقطه ذوب برابر با ۱۹۳ درجه سلسیوس، تجزیه‌ی عنصری برای $C_{10}H_{13}BrN_2O_2Zn$ (%): کربن برابر با ۳۴/۸۱ (۳۵/۴۸)، هیدروژن برابر با ۳/۷۲ (۳/۸۷) و نیتروژن برابر با ۹/۱۷ (۸/۲۸) تعیین شد (مقدارهای نظری در داخل پارانتر آورده شده‌اند). نوارهای مهم طیف FT-IR (cm^{-1}): ۳۴۱۷ (ν OH)، ۳۰۶۹ (ν CH_{ar})، ۲۹۳۴ (ν CH)، ۱۶۱۴ (ν C=N)، ۱۴۷۷ (ν C-O)، ۱۲۲۳ (δ_s CH₂)، ۱۲۹۲ (ν C=C)، ۱۴۴۳ (δ_{as} CH₂)، ۱۰۸۱ (ν C-N)، ۷۷۱ (ν py)، ۵۸۶ (ν M-N)، ۴۹۰ (ν M-O). نوارهای طیف ¹H NMR (ppm): ۸/۶۱ (d, 1H, C¹⁰H)، ۷/۸۹-۷/۹۴ (t, 1H, C⁸H)، ۷/۶۴-۷/۶۷ (d, 1H, C⁷H)، ۵/۱۴-۵/۱۸ (t, 1H, C⁹H), ۲/۷۲-۳/۶۱ (d, 1H, C⁵H), ۵/۱۴-۵/۱۸ (t, 1H, C⁹H), ۴/۱ (m, 8) (H, C¹H₂-C⁴H₂). هدایت مولی در حلال DMF و غلظت $1 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$: $5/41\text{ (}\Omega^{-1}\text{ cm}^2\text{ mol}^{-1}\text{)}$.

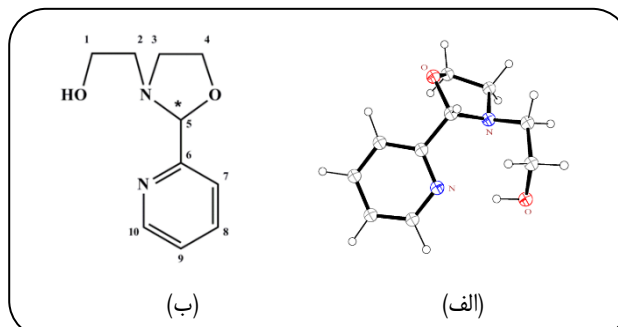
روش تهیه‌ی نانو کمپلکس برموزولیدین-۲ (۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳ (۳-یل) اتانولاتو (رو (II)، [Zn(AEPC)Br] برای تهیه‌ی نانوذره مورد نظر، کمپلکس برموزولیدین-۲ (۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳ (۳-یل) اتانولاتو (رو (II) (۰/۴۲۵ گرم) و ژلاتین (۱۰٪ وزنی، ۰/۰۴۳ گرم) هرکدام جداگانه در ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر به مدت ۳۰ دقیقه تحت موج فراصوت قرار گرفته و به هم افزوده شدند. این مخلوط به مدت ۳۰ 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 (۳-یل) اتانول (AEPC) از واکنش ۲-آزان دی‌ایل دی‌اتانول و پیکونالدئید با نسبت مولی ۱:۱ تحت رفلکس، لیگاند روغنی ۲-۲ (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳ (۳-یل) اتانول (AEPC) تهیه شد.

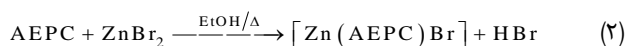


شکل ۴- الف) شکل اوربیتال LUMO و ب) شکل اوربیتال HOMO محاسباتی برای لیگاند AEPC (محاسبه شده در سطح B3LYP/6-311+G(d,p)).



شکل ۳- الف) ساختار بهینه شده لیگاند AEPC (محاسبه شده در سطح B3LYP/6-311+G(d,p)) و ب) شکل لیگاند AEPC به صورت شماره گذاری شده جهت تفسیر داده های NMR.

شناسایی کمپلکس برم (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 بی رنگ به دست آمد (معادله ۲).



تفسیر داده های طیفی

در طیف FT-IR کمپلکس (شکل ۵)، نوار مربوط به پیوند C=N جابه جایی به سمت فرکانس های بالا را نشان می دهد که تأیید کننده ی کثوردینه شدن اتم نیتروژن پیریدینی به اتم فلزی می باشد. در این طیف ارتعاش های کششی پیوندهای Zn-O و Zn-N به ترتیب در فرکانس های ۵۸۶ و 490 cm^{-1} قابل دیدن می باشند. در طیف $^1\text{H NMR}$ این کمپلکس (شکل ۶) دو دسته از پیک ها جابه جایی چشمگیر نشان می دهند. پیک های مربوط به هیدروژن های حلقه ی پیریدین و تک هیدروژن کربن کایرال حلقه ی اکسازولیدین جابه جایی در حدود 0.4 ppm به سمت میدان های ضعیف تر نشان می دهند که می تواند کثوردینه شدن اتم نیتروژن پیریدین و هم چنین اتم نیتروژن حلقه ی اکسازولیدین را اثبات کند.

هدایت مولی به دست آمده، مولکولی بودن کمپلکس را تأیید می کند و تجزیه عنصری کمپلکس، نسبت لیگاند به فلز را به صورت ۱:۱ نشان می دهد. به این ترتیب لیگاند به صورت N_2O دهنده عمل کرده و با کثوردینه شدن یک اتم برم، اتم روی دارای عدد کثوردیناسیون چهار می باشد (شکل ۷) که این عدد کثوردیناسیونی رایج ترین حالت برای کمپلکس های روی است. این کمپلکس دارای سه مرکز کایرال شامل اتم کربن شماره ۵، اتم نیتروژن اکسازولیدینی و اتم روی می باشد.

گروه های الکلی را در واکنش با فلز تعیین کرد. افزون بر این پیک ها، 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.

نتیجه های به دست آمده از محاسبات DFT

ساختار بهینه شده ی لیگاند در شکل ۳ نشان داده شده است. در این مولکول دو حلقه ی پیریدینی مسطح و اکسازولیدینی غیر مسطح وجود دارد. زاویه ی بین صفحه های میانگین عبوری از همه اتم های حلقه ها برابر با $60/92^\circ$ می باشد که نشان می دهد این حلقه ها نسبت به هم به حالت متمایل به عمود قرار گرفته اند. با توجه به این که همه ی گروه های متصل به اتم کربن ۵ متفاوت می باشند در نتیجه این اتم مرکز کایرال مولکول محسوب می شود. اوربیتال های HOMO و LUMO در شکل ۴ نشان داده شده اند.

به منظور درک بهتر شیمی کثوردیناسیون ترکیب ها بر پایه ی ۲-پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین، یک جستجوی بر اساس داده های ساختاری کمبریج (CSD) [۱۹] (به روز شده تا سال ۲۰۱۷ میلادی) انجام شد و نشان داد که این واحد ساختاری دارای دو حالت کثوردیناسیونی گوناگون، $\text{N}_{\text{py}}\text{O}_{\text{oxazolidine}}$ و $\text{N}_{\text{py}}\text{N}_{\text{oxazolidine}}$ می باشد. تجزیه ی آماری داده ها نشان داد که از بین ۱۲ ساختار گزارش شده، حالت $\text{N}_{\text{py}}\text{N}_{\text{oxazolidine}}$ با ۱۱ مورد [۲۸-۲۰] بیش ترین تعداد را به خود اختصاص داده است (۹۲٪) در حالی که برای دیگر حالت کثوردیناسیونی تنها یک مورد تابحال گزارش شده است (۸٪) [۲۰] و بسیار نادر است. در نتیجه انتظار می رود که در ساختار کمپلکس روی تهیه شده در این مقاله، لیگاند به صورت N_2 -دهنده عمل کند.

نتیجه‌های به دست آمده از محاسبه‌های DFT

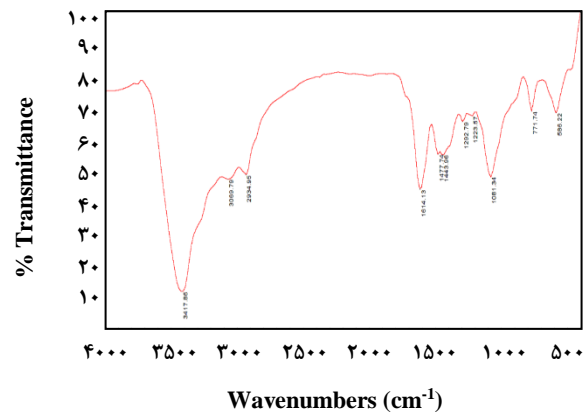
ساختار بهینه‌شده‌ی کمپلکس در شکل ۸ آورده شده است. در این ساختار گروه الکی دیپروتونه شده و به صورت سه دندان‌هی N_2O دهنده به فلز روی کئوردینه شده است. لیگاند AEPC دو حلقه کیلیت پنج عضوی غیرمسطح را اطراف فلز تشکیل داده است که زاویه‌ی بین صفحه‌های میانگین عبوری از همه‌ی اتم‌های مربوط به هر حلقه کیلیت برابر 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 (۲-۲-۲) (پیریدین-۲-۲)

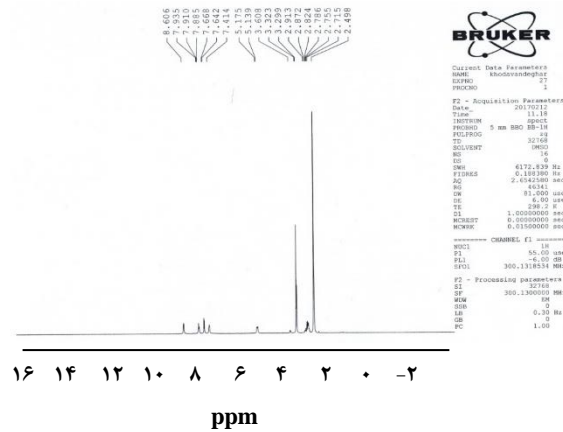
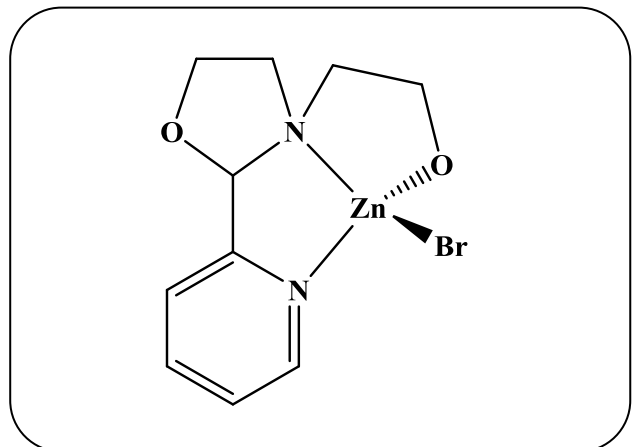
(یل) اکسازولیدین-۳ (یل) اتانولاتو (روی II)، [Zn(AEPC)Br]
این نانو کمپلکس از مخلوط کردن محلول آبی کمپلکس با محلول آبی ژلاتین تحت تابش امواج اولتراسونیک تهیه شد. برای شناسایی نانو کمپلکس از سطح آن‌ها تصویرهای SEM گرفته شد. تصویرهای SEM (شکل ۱۰) نشان می‌دهد که برخی از ذره‌ها از نظر اندازه در مقیاس نانو هستند.

نتیجه‌های به دست آمده از محاسبه‌های 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 محاسبه‌ها 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 محاسبه‌های داکینگ در جدول ۱ خلاصه شده است. 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.



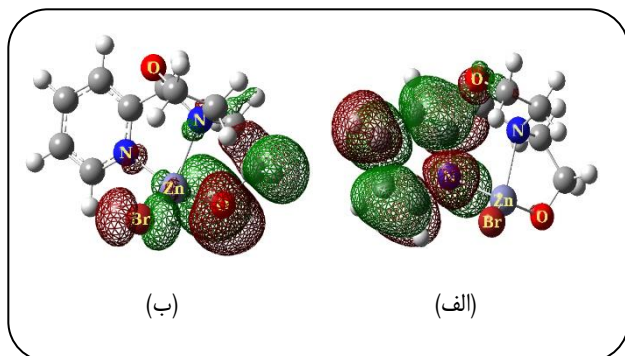
شکل ۵ - طیف FT-IR کمپلکس [Zn(AEPC)Br].

شکل ۶ - طیف 1H NMR کمپلکس [Zn(AEPC)Br] در حلال $[D_6]-DMSO$.

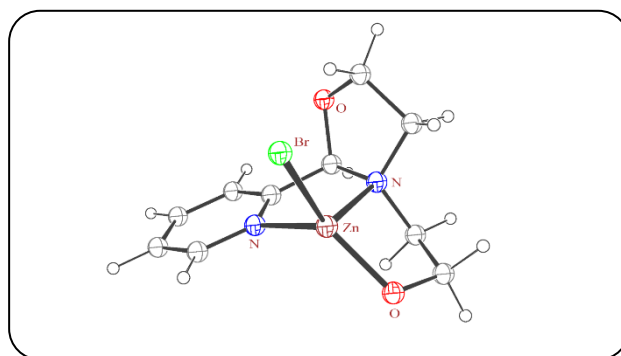
شکل ۷ - ساختار پیشنهادی کمپلکس برم (۲-۲-۲) (پیریدین-۲-۲) (یل) اکسازولیدین-۳ (یل) اتانولاتو (روی II).

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

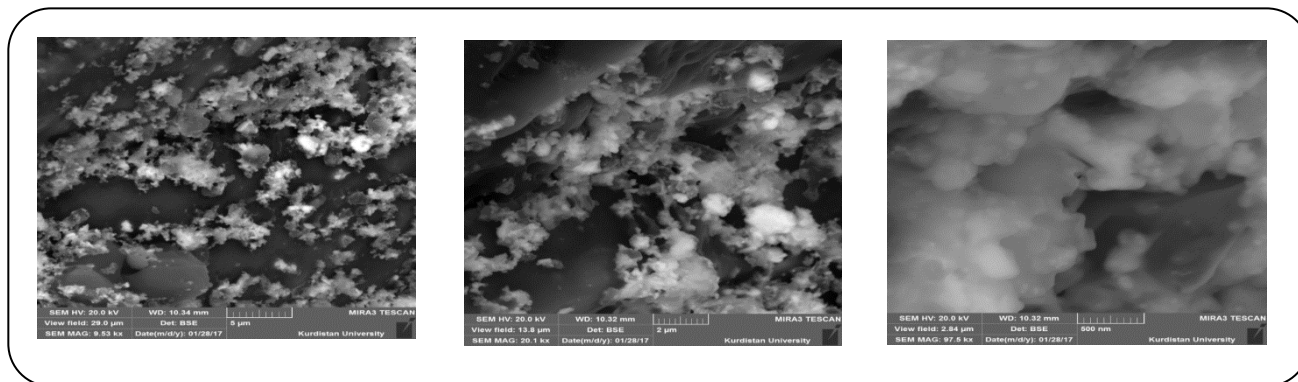
	BRAF kinase	CatB	DNA gyrase	HDAC7	NCP	rHA	RNR	TrxR	TS	Top II
لیگاند AEPC	۳۴	۲۵	۳۳	۴۲	۳۷	۳۵	۳۳	۳۸	۳۵	۳۶
کمپلکس [Zn(AEPC)Br]	۳۳	۲۳	۳۰	۳۸	۳۸	۳۶	۳۵	۳۶	۳۰	۳۵



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



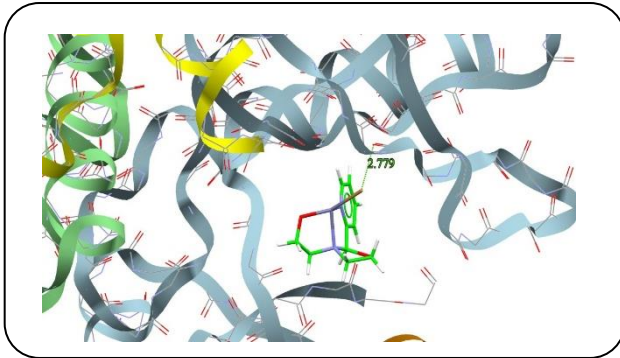
شکل ۸ - ساختار بهینه‌شده‌ی کمپلکس برموز (۲-۲) (پیریدین-۲-یل) اکسازولیدین-۳-یل (اتانولاتوروی) (II) محاسبه شده در سطح B3LYP/LanL2DZ.



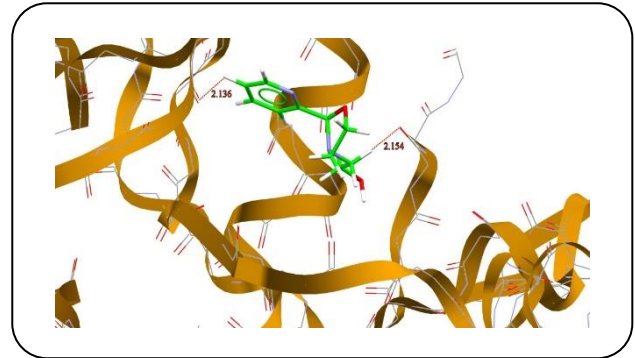
شکل ۱۰- تصاویرهای SEM از سطح نانو کمپلکس [Zn(AEPC)Br] تهیه شده.

هیدروژن آروماتیکی و آلیفاتیکی AEPC نقش مهمی را بازی می‌کنند. همچنین نقش لیگاند برموز 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

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 کتوردینه‌شدن دپروتونه شود. بر اساس مطالعه‌های نظری

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.

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).