



Research Article

Synthesis and Characterization of Schiff Base Compounds with High Therapeutic Potential Against Cancer and Coronaviruses Based on Molecular Docking Method

Melika Rabiee^a, Mehdi Salehi^{a,*}, Maciej Kubicki^b

^aDepartment of Chemistry, Semnan University, Semnan, Iran

^bFaculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznansiego 8, 61-614 Poznan, Poland

PAPER INFO

Article history:

Received: 18/Mar/2025

Revised: 17/May/2025

Accepted: 08/Jun/2025

Keywords:

Schiff base,
Cancer,
Coronavirus,
Complex,
Molecular docking.

ABSTRACT

In recent decades, cancer has become the second leading cause of death worldwide, with its resistance to conventional treatments such as chemotherapy posing significant challenges. One of the key therapeutic targets in cancer treatment is the BCL-2(4LXD) protein, which plays a crucial role in inhibiting apoptosis and promoting cancer cell survival. Meanwhile, the coronavirus has emerged as a major global crisis in the 21st century. In this context, the design of Schiff base compounds, which can coordinate with transition metals and inhibit target proteins, has gained considerable importance in pharmaceutical and biotechnological research. In this study, a novel Schiff base ligand derived from 2,5-dihydroxybenzaldehyde and 2-aminobenzyl alcohol, along with its Nickel(II) complex, was synthesized and characterized. Molecular docking analysis revealed that these compounds exhibit significant inhibitory potential against the coronavirus main protease (PDB ID: 6Y2F) and the cancer-related BCL-2 protein (PDB ID: 4LXD). The negative binding energies indicate favorable and stable interactions between the compounds and the target proteins. To evaluate the binding potential of the synthesized Schiff base compounds, their total energy values were compared with those of two reference drugs: Crizotinib (an anticancer agent) and Chloroquine (an antiviral agent). These results suggest that both the free ligand and its Nickel(II) complex may serve as promising therapeutic candidates for the treatment of cancer and COVID-19.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2025.37193.2355>

© 2025 Semnan University.

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

*.Corresponding author: Professor of Inorganic Chemistry. E-mail address: msalehi@semnan.ac.ir

How to cite this article: Rabiee, M., Salehi, M., & Kubicki, M. (2025). Synthesis and Characterization of Schiff Base Compounds with High Therapeutic Potential Against Cancer and Coronaviruses Based on Molecular Docking Method. *Applied Chemistry Today*, 20(76), 169-182. (in Persian)

سنتز و شناسایی ترکیبات باز شیف با پتانسیل درمانی بالا در سرطان و مقابله با

ویروس‌های کرونا بر پایه روش داکینگ مولکولی

ملیکا ربیعی، مهدی صالحی*، ماچه کویسکی

دانشکده شیمی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

دانشکده شیمی، دانشگاه لهستان

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۲۸ بازنگری مقاله: ۱۴۰۴/۰۲/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۳/۱۸	در دهه‌های اخیر، سرطان به دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان تبدیل شده و مقاومت آن در برابر درمان‌های متداول مانند شیمی‌درمانی، چالش‌های زیادی ایجاد کرده‌است. از جمله اهداف مهم در درمان سرطان، پروتئین BCL-2(4LXD) است که نقش کلیدی در جلوگیری از آپوپتوز و بقای سلول‌های سرطانی دارد. از سوی دیگر، ویروس کرونا نیز به یکی از بحران‌های بزرگ قرن ۲۱ تبدیل شده است. در این راستا، طراحی ترکیبات باز شیف که توانایی برهم‌کنش با فلزات واسطه و مهار پروتئین‌های هدف را داشته، اهمیت زیادی در داروسازی و بیوتکنولوژی پیدا کرده‌است. در این پژوهش، یک لیگاند باز شیف جدید بر پایه ۲-۵-دی‌هیدروکسی‌نیرآلدئید و ۲-آمینوبنزئیل‌الکل و همچنین کمپلکس نیکل (II) آن سنتز و شناسایی شدند. بررسی داکینگ مولکولی نشان داد که این ترکیبات توانایی قابل‌توجهی در مهار پروتئین ویروس کرونا (6Y2F) و پروتئین سرطان BCL-2(4LXD) دارند. برای ارزیابی توان اتصال ترکیبات باز شیف، مقایسه انرژی کل آن‌ها با دو ترکیب مرجع یعنی کریزوتینیب (داروی ضد سرطان) و کلروکین (داروی ضد ویروس) انجام شد. مقادیر منفی انرژی‌های اتصال نشان‌دهنده پایداری مناسب این ترکیبات با پروتئین بوده و آن‌ها را به عنوان گزینه‌هایی با پتانسیل درمانی برای سرطان و کووید-۱۹ مطرح می‌سازند.

کلمات کلیدی:

باز شیف،
سرطان،
ویروس کرونا،
کمپلکس،
داکینگ مولکولی.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2025.37193.2355>

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

۱- مقدمه

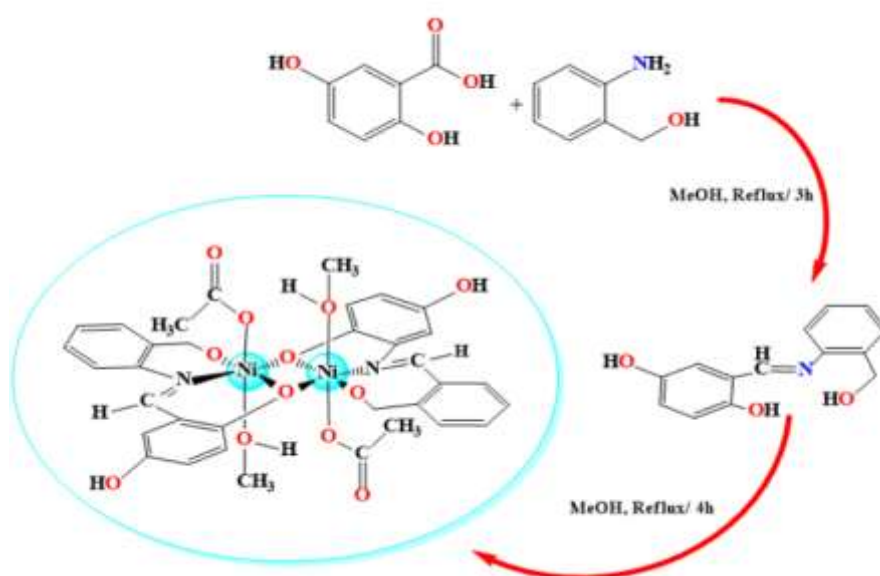
ترکیبات باز شیف^۱ به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد شیمیایی، زیستی و ساختاری خود، در دهه‌های اخیر به کانون توجه پژوهش‌های علمی تبدیل شده‌اند. این ترکیبات، که از واکنش تراکمی میان ترکیبات کربونیل‌دار (مانند آلدهیدها یا کتون‌ها) و آمین‌ها تشکیل می‌شوند، به دلیل حضور پیوند آزومتین (C=N) در ساختارهایشان، از توانایی‌های فوق‌العاده‌ای در هماهنگی با یون‌های فلزی و اثرگذاری بر فرایندهای زیستی برخوردارند [۴-۱]. این ترکیبات نه تنها توانایی بالایی در اتصال به یون‌های فلزی و تنظیم واکنش‌های بیوشیمیایی دارا بوده، بلکه فعالیت‌های زیستی متنوعی از خود نشان داده‌اند. طبق مطالعات اخیر بازهای شیف و کمپلکس‌های فلزی آن‌ها، به دلیل ویژگی‌های ضدباکتری، ضدقارچ، ضدویروس و ضدسرطان، به عنوان گزینه‌های امیدوارکننده‌ای در درمان بیماری‌های مختلف به کار گرفته می‌شوند [۵-۷]. ترکیبات باز شیف به عنوان کاندیداهای مؤثر در

^۱ Schiff base

درمان سرطان نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند. حضور پیوند آرومتین و توانایی اتصال به فلزات انتقالی، این ترکیبات را قادر ساخته است تا اثرات ضدسرطانی چشمگیری نشان دهند. مکانیسم عملکرد این ترکیبات شامل القای آپوپتوز، مهار رشد سلول‌های سرطانی، و اختلال در فرایندهای حیاتی سلولی می‌باشد [۸-۱۰]. همچنین امروزه با توجه به چالش‌های مداوم سلامت جهانی ناشی از کووید-۱۹، نیاز مبرمی به توسعه عوامل درمانی مؤثر وجود دارد [۱۱]. همچنین ویروس (SARS-CoV-2) از خانواده کروناویروس‌ها بوده و از طریق اتصال به گیرنده ACE2 بر سطح سلول‌های میزبان، وارد بدن انسان می‌شود. بیماری کووید-۱۹ با طیف گسترده‌ای از علائم، از خفیف تا شدید، از جمله تب، سرفه، تنگی نفس، خستگی و در موارد شدید سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) شناخته می‌شود. یکی از اهداف اصلی درمان، پروتئین اصلی ویروس (Mpro) بوده که نقش کلیدی در چرخه تکثیر ویروس ایفا می‌کند. مهار این پروتئین از تکثیر ویروس جلوگیری کرده و روند بیماری را متوقف می‌کند [۱۲]. در این زمینه، ترکیبات باز شیف به دلیل توانایی بالا در اتصال به پروتئین‌های کلیدی ویروس، از جمله پروتئین اسپایک و آنزیم پروتئاز، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۱۳]. اتصال این ترکیبات به سایت‌های فعال پروتئین‌های ویروسی، از تکثیر ویروس و نفوذ آن به سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند. انرژی‌های اتصال پایین این ترکیبات با گیرنده‌های پروتئینی ویروس، نشان‌دهنده پایداری بالا و توان بالقوه آن‌ها در طراحی داروهای ضد ویروسی است [۱۴-۱۶]. امروزه، مدل‌های کامپیوتری و شبیه‌سازی‌های مولکولی به‌عنوان یکی از سریع‌ترین و کارآمدترین روش‌ها برای پیش‌بینی توان بازدارندگی ترکیبات شیمیایی در برابر عوامل مخرب بیولوژیکی مورد توجه گسترده‌ای قرار گرفته و به‌طور چشمگیری توسعه یافته‌اند. داکینگ مولکولی یک تکنیک محاسباتی بوده، که توانایی پیش‌بینی میل ترکیبی لیگاندها به پروتئین‌های گیرنده را دارد. اگرچه این روش در تحقیقات نوتراسوتیکال (مواد مغذی با خواص دارویی) کاربردهای بالقوه‌ای داشته، اما امروزه به ابزاری قدرتمند در توسعه دارو تبدیل شده است. شناسایی اهداف مولکولی این ترکیبات می‌تواند به طراحی درمان‌های جدید و اختصاصی برای بیماری‌ها کمک کند [۱۷]. ابزارهای محاسباتی مختلفی، هم به‌صورت تجاری و هم رایگان، برای داکینگ مولکولی در دسترس بوده که در پژوهش‌های دارویی و دانشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در میان این نرم‌افزارها، AutoDock Vina، Glide، و Discovery Studio و AutoDock GOLD به‌عنوان گزینه‌های برتر با امتیازات بالا شناخته شده‌اند [۱۸، ۱۹].

در این پژوهش، یک لیگاند $[H_2L]$ جدید باز شیف سه‌دندانه و اتم‌های دهنده NO_2 از طریق واکنش تراکمی بین ۵،۲-دی‌هیدروکسی‌بنزآلدهید و ۲-آمینوبنزیل الکل سنتز و با پراش پرتو ایکس شناسایی شد. سپس، کمپلکس باز شیف نیکل(II) $[Ni^{II}(L)_2]$ تهیه و خالص‌سازی گردید. تائید ساختار و بررسی این ترکیبات با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی FT-IR و UV-VIS، همراه با آنالیز عنصری CHN انجام شد. مراحل سنتز و ساختار این ترکیبات در شکل نشان داده شده‌است. ما در این مطالعه به طراحی و توسعه ترکیبات باز شیف مهاری جدید با هدف مقابله با ویروس‌های کرونا و سرکوب فعالیت پروتئین-BCL2 متمرکز شده‌ایم. با توجه به چالش‌های جهانی ناشی از ویروس کرونا و نیاز مبرم به راهکارهای درمانی مؤثر، این پژوهش به

شناسایی ترکیباتی با پتانسیل مهار ویروس و کاهش اثرات آن بر سلامت انسان کمک می‌کند. علاوه، پروتئین BCL-2 به دلیل نقش حیاتی خود در بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی، به عنوان یک هدف مهم درمانی در تحقیقات ضدسرطانی بوده که در این راستا، بررسی برهم‌کنش این ترکیبات با پروتئین‌های هدف و ارزیابی اثربخشی آن‌ها از طریق مطالعات شبیه‌سازی مولکولی مورد توجه قرار گرفته است.



شکل ۱- مکانیزم سنتز و ساختار مولکولی لیگاند H_2L و کمپلکس نیکل (II)

۲- روش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

در این پژوهش از ترکیبات ۲،۵-دی‌هیدروکسی بنزالدهید، ۲-آمینو بنزیل الکل، نیکل (II) استات چهار آبه، متانول، DMF، استونیتریل و قرص KBr برای FT-IR استفاده شد. همچنین، استون به عنوان حلال شست‌وشو به کار گرفته شد. تمامی این مواد از شرکت‌های مرک آلمان و آلدریچ تهیه گردید. همچنین در این مطالعه، طیف‌های فرابنفش-مرئی با دستگاه UV-VIS مدل UV-1650PC SHIMADZU و با استفاده از حلال استونیتریل ثبت شدند. طیف‌های مادون قرمز نیز در بازه 400 cm^{-1} تا 4000 با دستگاه FT-IR مدل SHIMADZU و به کمک قرص KBr اندازه‌گیری شدند. علاوه بر این، آنالیز عنصری کمپلکس‌ها با دستگاه Elementar Vario CHNS انجام گرفت.

۲-۲- سنتز

۲-۲-۱- سنتز لیگاند باز شیف H_2L

لیگاند H_2L که از تراکم ۰/۵ میلی مول ۲،۵-دی‌هیدروکسی بنزالدهید با ۱ میلی مول ۲، آمینو بنزیل الکل در حلال متانول سنتز گردید. ابتدا آلدئید آن در ۲۰ میلی لیتر حلال اتانول، سپس به صورت جداگانه آمین مورد نظر در ۱۵ میلی لیتر حلال

متانول حل و قطره قطره به آلدئید اضافه شد. این محلول به مدت سه ساعت در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد باز روانی گردید. محلول را جهت بلورگیری درون بشر ریخته و به مدت چند روز در دمای اتاق قرار داده شد. یک هفته بعد، پس از تبخیر حلال های متانول/DMSO بلورهای زرد رنگی نمایان شدند. مراحل سنتز لیگاند H_2L در شکل (۲-۱) قابل مشاهده است [۲۰].

Yield: 78%. Mol.Wt: 243.26g/mol. %. Anal. Calc. For $C_{14}H_{13}NO_3$: C, 46.67%; H, 4.67%; N, 7.02%; Found: C, 46.56%; H, 4.39%; N, 6.91%. FT-IR: $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3346.27, 1623.95, 1238.21, 1039.56, 763.76, 460.96 UV-Vis: $\lambda_{max}(nm)(\epsilon, M^{-1}cm^{-1})(Acetonitrile)$: 277(130000), 335(100000), 439(30000).

۲-۲-۲- سنتز کمپلکس نیکل (II)

مقدار ۱ میلی مول استات نیکل ۴ آبه (۰/۲۴ گرم) در ۲۰ میلی لیتر متانول حل شده و به لیگاند مذکور با نسبت ۱:۱ قطره قطره اضافه گردید. به مدت ۴ ساعت بازروانی در دمای ۱۰۰ درجه سانتیگراد صورت گرفت. مخلوط مورد نظر توسط دستگاه خلاء (قیف بوخنر) صاف و در انتها برای خالص سازی با ۱۵ میلی لیتر متانول شست و شو داده و در مجاورت هوا خشک شد. شمای کلی سنتز این کمپلکس و همچنین ساختار پیشنهادی آن در (شکل ۱) نشان داده شده است [۲۰].

Yield: 69.7%. Mol.Wt: 541.18g/mol. %. Anal. Calc. For $C_{28}H_{22}N_2NiO_6$: C, 62.14%; H, 4.10%; N, 5.18%; Found: C, 59.78%; H, 3.93%; N, 4.87%. FT-IR: $\nu_{max}cm^{-1}(KBr)$: 3444.63, 1608.52, 1450.37, 1184.21, 885.27, 763.76. UV-Vis: $\lambda_{max}(nm)(\epsilon, M^{-1}cm^{-1})(Acetonitrile)$: 280(190000), 327(100000), 348(104000), 370(80000), 486(6000)

۲-۲-۳- داکینگ مولکولی

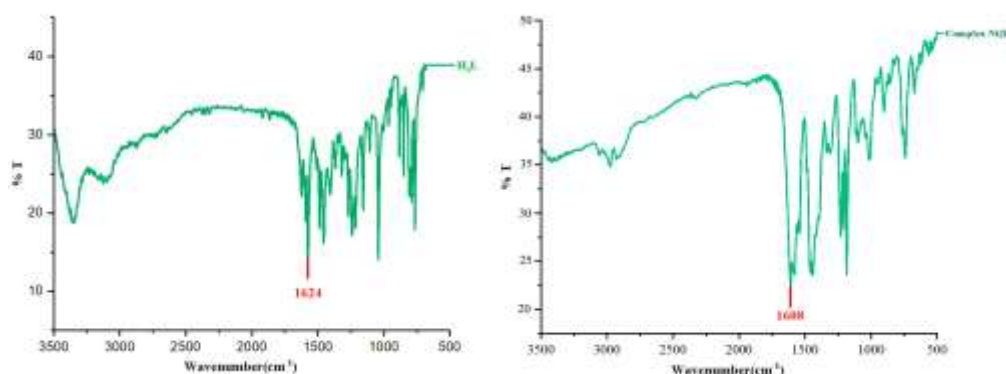
در این بخش، تعامل لیگاند و کمپلکس مورد مطالعه با یک هدف مولکولی کلیدی در درمان سرطان، از طریق روش داکینگ مولکولی بررسی شد. یکی از راهکارهای مؤثر برای مهار رشد سلول های سرطانی، مسدود کردن مسیر انتقال ATP است که با جلوگیری از تأمین انرژی مورد نیاز، منجر به مرگ این سلول ها می شود. از آنجا که سلول های سرطانی انرژی بیشتری نسبت به سلول های سالم جذب می کنند، ATP کیناز به عنوان یک عامل کلیدی در مهار این سلول ها شناخته می شود. در این مطالعه، از پروتئین LXD4 PDB به عنوان هدف مولکولی استفاده شد. تصاویر داکینگ هر دو ترکیب در شکل ۲ نمایش داده شده اند. در مرحله نخست، ساختار کمپلکس مورد نظر با استفاده از روش DFT مبتنی بر B3LYP/3-21G و نرم افزار Gaussian 09 بهینه سازی شد. سپس، فرایند داکینگ ترکیبات با استفاده از برنامه Molecular Visual Docker انجام گرفت که طی آن، اتم های اضافی و هیدروژن های غیرضروری از ساختار پروتئین هدف حذف شدند [۲۱].

همچنین، برهم کنش بین پروتئین و لیگاند در ترکیبات مورد بررسی با پروتئین هدف (6Y2F) مرتبط با ویروس کرونا، با استفاده از روش داکینگ مولکولی و نرم افزار Molecular Visual Docker مورد ارزیابی قرار گرفت. در این فرایند، مطابق مراحل پیشین، ابتدا ساختار کمپلکس با روش B3LYP/6-21G در نرم افزار Gaussian09 بهینه سازی و سپس فایل PDB حاصل از ساختار بهینه شده برای انجام شبیه سازی مولکولی استفاده شد. جهت انجام مدل سازی دقیق تر، اجزای غیرضروری مانند هترواتم ها، لیگاندها و مولکول های آب از ساختار بیولوژیکی ترکیب مورد بررسی، به کمک نرم افزار Discovery Studio حذف شدند [۲۰].

۳- بحث و نتیجه گیری

۳-۱- شناسایی ترکیبات تهیه شده به کمک طیف‌سنجی مادون قرمز (IR)

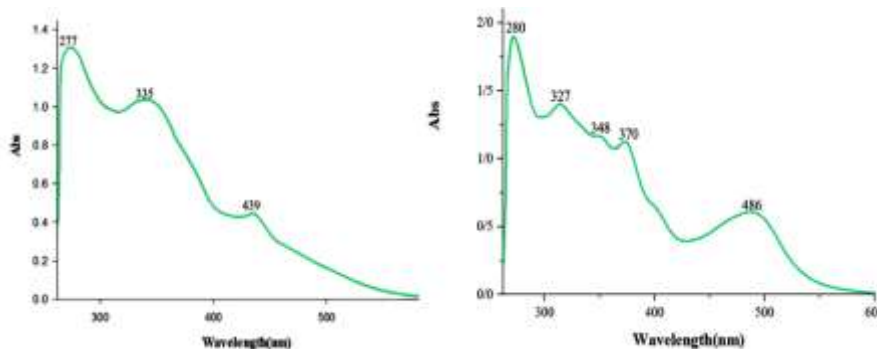
بر اساس اطلاعات به دست آمده از طیف مادون قرمز نواری ایجاد شده در لیگاند، فرکانس ارتعاشی در 3346 cm^{-1} و 1624 cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاش کششی گروه OH و ارتعاش کششی ایمینی $\text{C}=\text{N}$ می‌باشد. همچنین فرکانس ارتعاشی $\text{C}=\text{C}$ به صورت نواری قوی در ناحیه 1462 cm^{-1} ظاهر شده است. طیف ارتعاشی کمپلکس آن در ناحیه 1608 cm^{-1} نواری جذبی $\text{C}=\text{N}$ را نشان می‌دهد. نواریهای کششی $\text{C}-\text{O}$ نیز برای این ترکیب در ناحیه 1184 cm^{-1} ایجاد شده است. طیف FT-IR این ترکیبات در شکل ۲ قابل مشاهده می‌باشد.



شکل ۲- به ترتیب از چپ به راست طیف FT-IR لیگاند و کمپلکس نیکل(II).

۳-۲- شناسایی ترکیبات تهیه شده به کمک طیف‌سنجی الکترونی (UV-Vis)

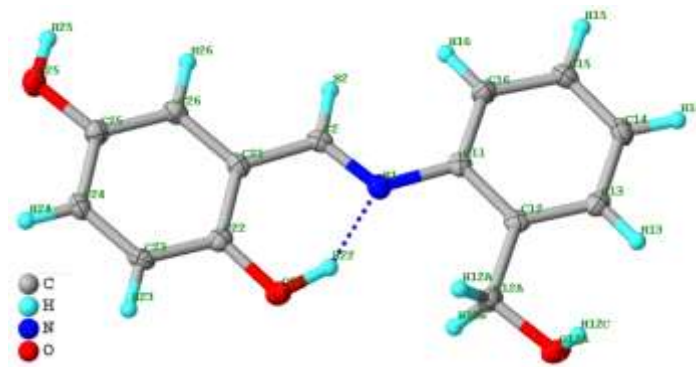
طبق تحقیقات انجام شده، طیف جذبی الکترونی لیگاند H_2L و کمپلکس آن با غلظت 10^{-5} M با حلال استونیتریل به دست آمده است. برای لیگاند مربوطه پیک ایجاد شده در ناحیه ۲۷۷ نانومتر مربوط به انتقال $\pi \rightarrow \pi^*$ حلقه آروماتیک، ناحیه ۳۳۵ نانومتر انتقال $\pi \rightarrow \pi^*$ گروه آزومتین و ناحیه ۴۳۹ نانومتر انتقال $n \rightarrow \pi^*$ گروه OH می‌باشد. در طیف الکترونی کمپلکس آن، قله‌های موجود در ناحیه ۳۰۰-۴۰۰ نانومتر، انتقال $\pi \rightarrow \pi^*$ حلقه‌های آروماتیک بوده، انتقال بار این کمپلکس در ناحیه ۴۸۶ نانومتر ظاهر شده، که شکل ۳ طیف‌های مرتبط با این ترکیبات را نشان می‌دهد [۲۲].



شکل ۳- طیف UV-VIS لیگاند و کمپلکس نیکل(II) به ترتیب از چپ به راست، با غلظت 10^{-5} M در حلال استونیتریل.

۳-۳- تعیین و بررسی ساختار بلوری لیگاند H_2L

در شکل‌های ۴ و ۵ به ترتیب ساختار بلوری و نحوه انباشتگی لیگاند نشان داده شده‌است. تک بلور لیگاند در اثر تبخیر تدریجی حلال‌های متانول / DMSO بدست آمد. پارامترهای سلول واحد $a=4.58046$ (9), $b=13.9442$ (3) و $c=18.4211$ (4) گروه فضایی $P2_12_12_1$ بوده و داده‌های اولیه آن در دمای ۱۰۰ K جمع آوری شده‌است. این ترکیب از یک واحد بی تقارن شامل یک مولکول کامل در سیستم بلوری اورتورومبیک متبلور شده‌است. نیتروژن گروه ایمینی که در مجاورت و نزدیک حلقه فنیل قرار داشته، باعث ایجاد پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی و بین مولکولی از نوع $O22...H22-N1$ در این ترکیب شده‌است. این پیوندهای هیدروژنی نسبتاً ضعیف به ترتیب بین نیتروژن گروه ایمینی و $H-O$ حلقه بنزآلدهید مشاهده شده‌اند. اطلاعات تکمیلی ساختار کریستالی و پیوند هیدروژنی لیگاند مذکور به ترتیب در جدول ۱ و ۲ ارائه شده‌است. در جدول ۲ پیوندهای هیدروژنی لیگاند مربوطه فهرست شده‌است.



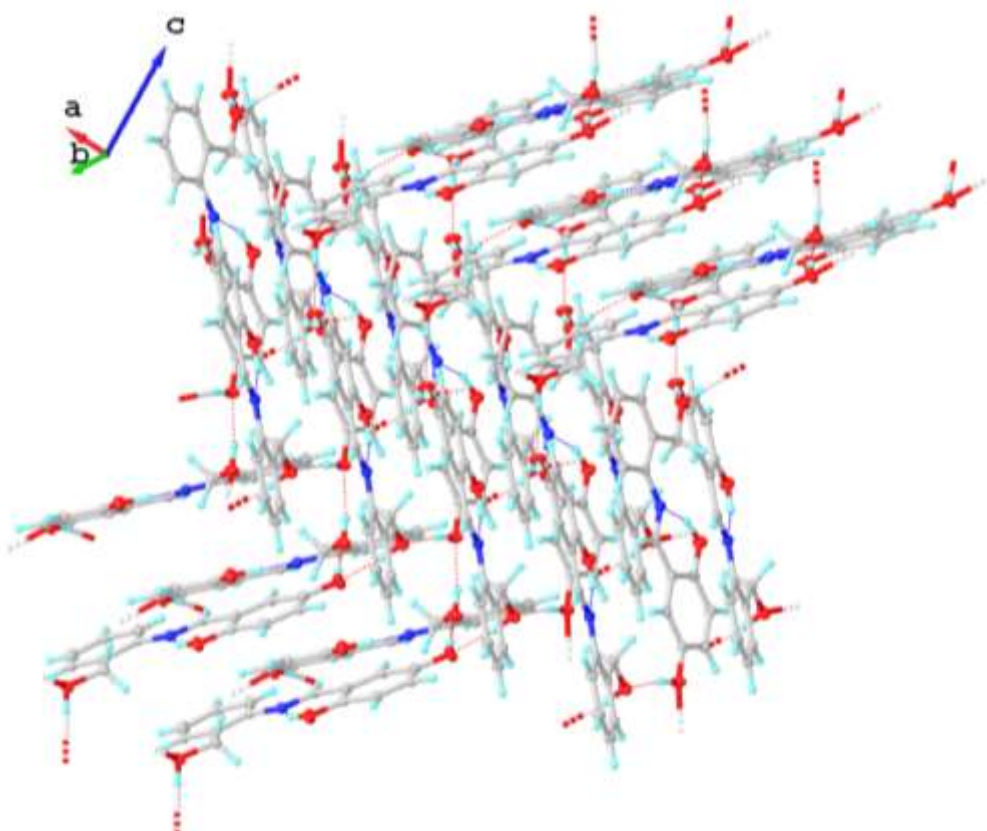
شکل ۴- ساختار مولکول H_2L به صورت بیضوی گرمایی و احتمال ۵۰٪ نشان داده شده، اتم‌های هیدروژن با شعاع قرار دادی ترسیم شده است. پیوندهای هیدروژنی با خطوطی به رنگ آبی روشن قابل مشاهده می‌باشد.

جدول ۱- داده‌های بلوری H_2L

Chemical formula	$C_{14}H_{13}NO_3$
Formula weight	243.25
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
Temperature (K)	100
$a(\text{\AA})$	4.58046 (9)
$b(\text{\AA})$	13.9442 (3)
$c(\text{\AA})$	18.4211 (4)
$V(\text{\AA}^3)$	1176.57 (4)
Z	4
$F(000)$	512
$\mu(\text{mm}^{-1})$	0.10
Unique (R_{int})	0.029
Reflection	
Collected	2334
$R(F) [I > 2\sigma(I)]$	0.034
$wR(F2) [I > 2\sigma(I)]$	0.075
Goodness of fit	1.05
$max/min(e\cdot\text{\AA}^{-3})$	0.21/-0.16

جدول ۲- پیوندهای هیدروژنی لیگاند H_2L .

D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O12A	H12C	O25	0.87	1.84	2.705(2)	170(3)
O22	H22	N1	0.99	1.70	2.605(2)	150(3)
O25	H25	O12A	0.91	1.70	2.608(2)	171(3)
C13	H13	O12A	0.95	2.43	2.788(3)	102.00

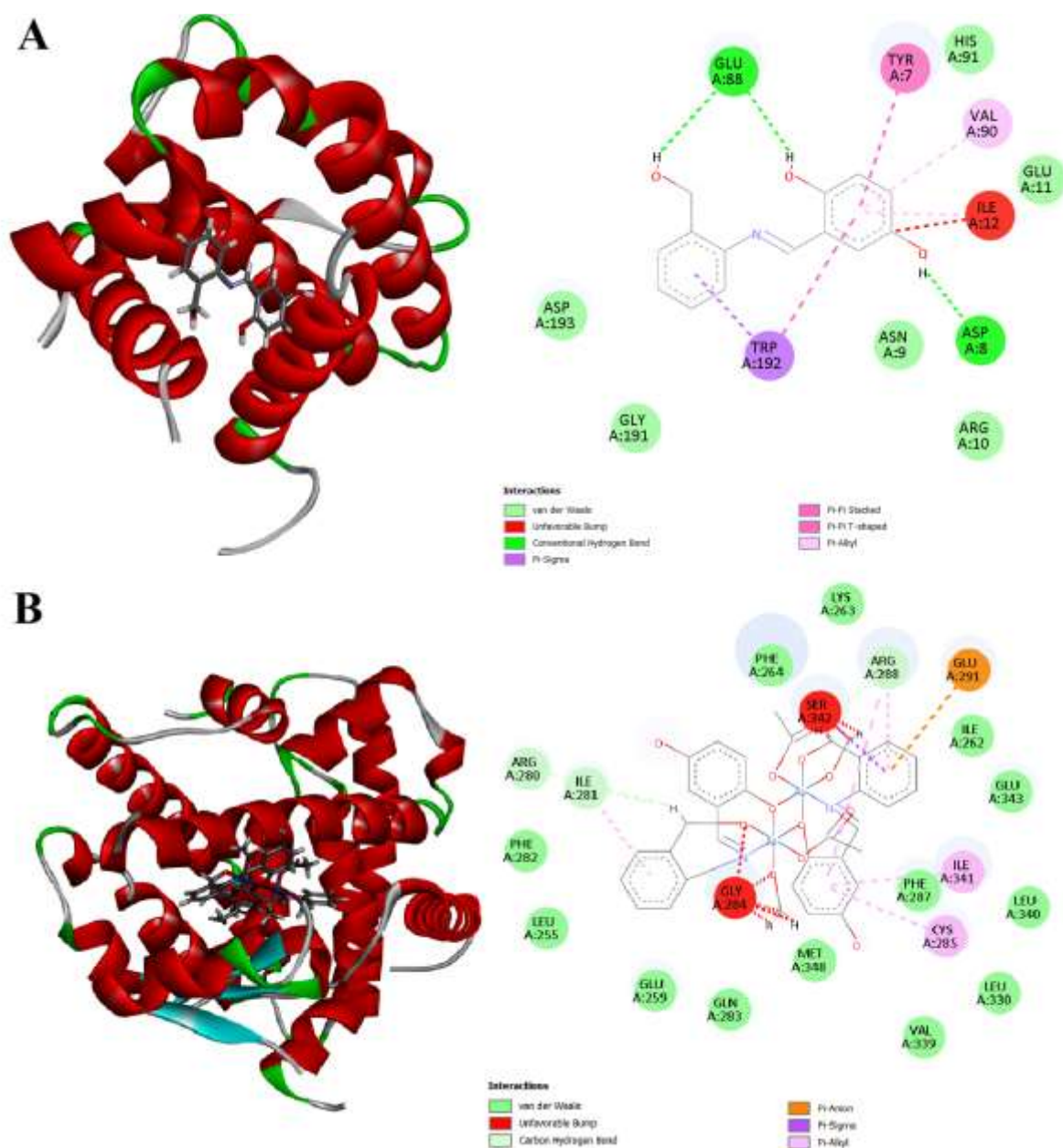
شکل ۵- انباشتگی بلوری لیگاند H_2L و برهم کنش $O...O$ به صورت دایمر ایجاد شده توسط مولکول‌های همسایه به یکدیگر متصل شده‌اند.

۳-۴- داکینگ مولکولی

۳-۴-۱- بررسی تمایل اتصال این ترکیبات به پروتئین 4LXD

تصاویر مربوط به داکینگ لیگاند و کمپلکس در شکل ۶ قابل مشاهده می‌باشد. ساختار کریستالی لیگاند و کمپلکس بهینه شده دوهسته‌ای نیکل هر یک به محل فعال پروتئین متصل شده‌اند. همچنین، انرژی پیوند هیدروژنی برای لیگاند برابر با ۵/۳۰- و برای کمپلکس ۱۱/۱۲- کیلوکالری بر مول محاسبه شده‌است. انرژی کل سیستم نیز در این محاسبات برای لیگاند ۶۳/۴۷- و برای کمپلکس ۸۳/۲۷- گزارش گردید. همان‌طور که مشاهده شده، پروتئین‌ها به‌خوبی در حفره‌های گیرنده نفوذ کرده‌اند. با توجه به شکل ۶ (B)، در کمپلکس نیکل (II)، تعداد بیشتری از اسیدهای آمینه‌ها ساختار را احاطه کرده، که این امر منجر به افزایش پایداری و منفی تر شدن انرژی کل سیستم می‌شود. برهم‌کنش‌های π -آکیل در هر دو ترکیب با اسید آمینه والین (VAL A:90) در لیگاند و ایزولوسین و سیستئین (ILE A:341, CYS A:285) در کمپلکس با حلقه آلدئید دیده شده‌است. در اطراف کمپلکس مورد بررسی تعداد اسید آمینه‌های بیشتری احاطه شده و فعالیت بهتری نسبت به لیگاند آزاد دارد. اطلاعات

تکمیل شده از نتایج اتصالات مولکولی در جدول ۳ جمع آوری شده است. همچنین داکینگ مولکولی کریزوتینیب (داروی ضد سرطان روده بزرگ) با ساختار پروتئین 4LXD انرژی کل ۵۴/۳۱- کیلوکالری بر مول را نشان داده که به عنوان یک مرجع قابل استفاده برای مقایسه در نظر گرفته شده است. در مقایسه با این دارو، ترکیبات باز شیف بررسی شده در این تحقیق، به ویژه کمپلکس نیکل، عملکرد بهتری از خود نشان داده اند. به ویژه کمپلکس نیکل، از انرژی های کل منفی تری نسبت به کریزوتینیب برخوردار بوده، این موضوع حاکی از برهم کنش قوی تر و پایداری ترمودینامیکی بالاتر این ترکیبات در کمپلکس با پروتئین هدف است [۲۳].



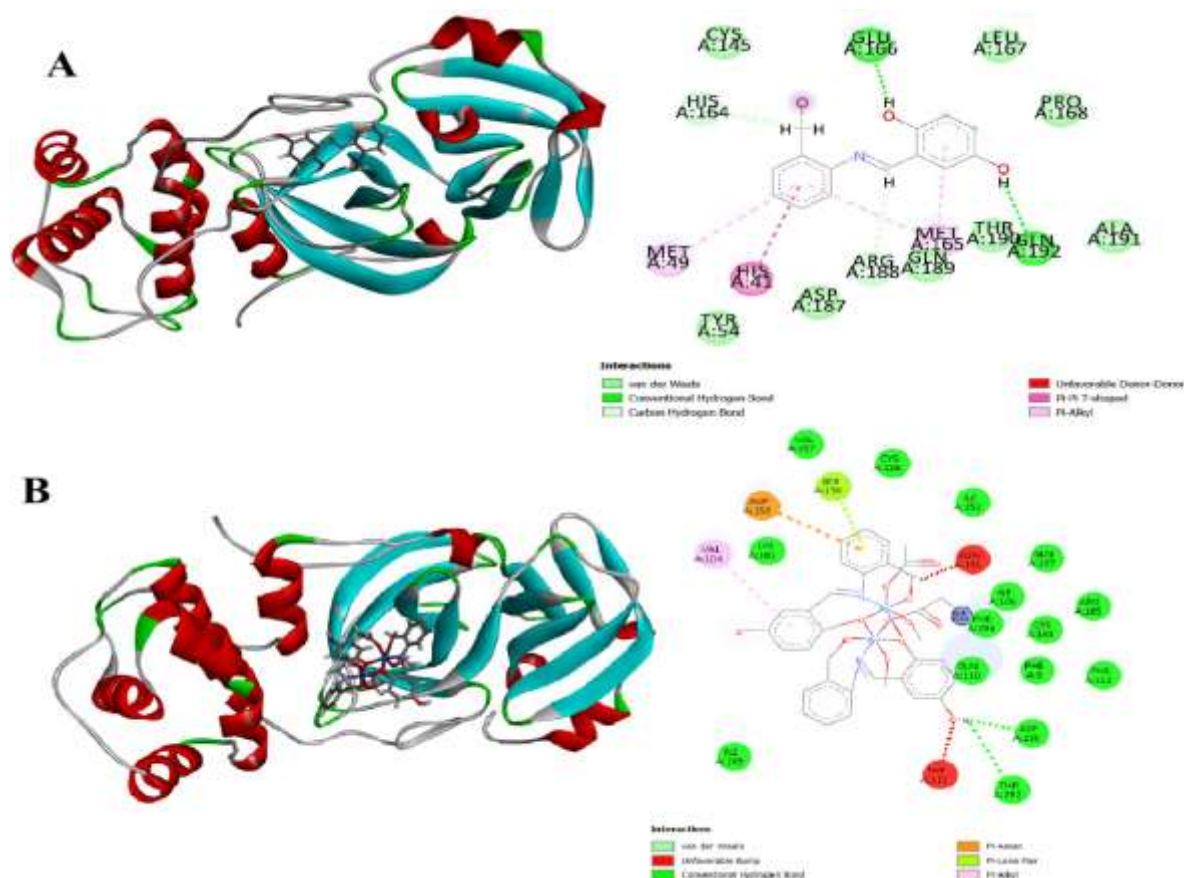
شکل ۶- مدل اتصال داکینگ لیگاند H₂L (A) و کمپلکس نیکل (B) (II) روش اتصال بازدارنده گیرنده مربوط به اسیدهای آمینه مهم (برهم کنش های دو و سه بعدی ID:4LXD) نشان داده شده است.

جدول ۳- برهم کنش اسید آمینه محل فعال گیرنده با قوی ترین بازدارنده برای لیگاند H_2L و کمپلکس نیکل (II).

Combined receptor	Total energy	Surrounding amino acids Ligand (H_2L)
BCL-2 (ID: 4LXD)	-63.47	ASP A:193, TRP A:192, GLY A:191, HIS A:91, VAL A:90, GLU A:88, GLU A:11, ARG A:10, ASN A:9, ASP A:8, TYB A:7
		Complex Ni(II)
BCL-2 (ID: 4LXD)	-83.27	MET A:348, GLU A:343, SER A:342, ILE A:341, LEU A:340, VAL A:339, LEU A:330, GLU A:291, ARG A:288, PHE A:287, CYS A: 285, GLY A:284, GLN A: 283, PHE A:282, ILE A:281, ARG A:280, PHE A:264, LYS A:263, ILE A:262, GLU A:259, LEU A:255

۳-۴-۲- بررسی اثر بازدارندگی ترکیبات مورد مطالعه در مقابل ویروس کرونا

توان بازدارندگی لیگاند و کمپلکس مورد بررسی در برابر ویروس کرونا (با تمرکز بر پروتئین اصلی این آنزیم با کد (6y2f) از طریق روش داکینگ مولکولی مورد ارزیابی قرار گرفت. در این راستا، بهترین موقعیت‌های ترکیبات مورد مطالعه در برابر گیرنده‌های پروتئین هدف (6y2f) ویروس کرونا با کمترین انرژی اتصال انتخاب تجزیه و تحلیل گردید. مطابق شکل ۷ (B) در کمپلکس نیکل به نحوه جهت گیری حلقه‌های سالیسیل‌آلدهید، ترکیب را قادر ساخته تا به درستی در محل فعال گیرنده‌ها قرار گرفته و تعامل مؤثری با اسیدهای آمینه برقرار کند. علاوه بر این، حلقه‌های آمین با جهت گیری دقیق نیز به شکلی مناسب در راستای محل فعال تنظیم شده و با اسیدهای آمینه موجود در سطح بیرونی محل پیوند برقرار می‌کنند. محاسبات انجام‌شده نشان داده که انرژی کل سیستم برای لیگاند ۷۳/۸۸- و برای کمپلکس ۱۲۵/۰۶- کیلوکالری بر مول می‌باشد. با توجه به شکل ۷ بخش‌های A, B برهم‌کنش π -آکیل با اسید آمینه متیونین (MET A:165, MET A:41) در لیگاند و اسید آمینه والین (VAL A:104) در کمپلکس با حلقه آمین آن‌ها مشاهده شده‌است. تمامی برهم‌کنش‌های قوی حاصل از این اتصالات در جدول ۴ آمده‌است. در نهایت مشخص شد، که کمپلکس مربوطه دارای انرژی سیستم پایین‌تر و بوده و عملکرد بهتری در بازدارندگی مقابل ویروس کرونا از خود نشان می‌دهد. تصاویر داکینگ هر دو ترکیب در شکل ۷ (A, B) قابل مشاهده‌است. کلروکین به عنوان یکی از داروهای مطرح در همه‌گیری بیماری کرونا (SARS-CoV-2) مورد توجه قرار گرفت. این ترکیب با انرژی کل سیستم ۶۱/۳۹- کیلوکالری بر مول، به‌عنوان بازدارنده‌ی پروتئین هدف (6y2f) می‌باشد. بررسی تمام نتایج نشان داده، که ترکیبات باز شیف از مقادیر انرژی کل منفی‌تری نسبت به داروی کلروکین برخوردار بوده، که این امر بیانگر پایداری ساختاری بالاتر و تمایل بیشتر به برهم‌کنش با پروتئین‌های هدف می‌باشد. بر این اساس، می‌توان این ترکیبات را به عنوان مهارکننده‌های بالقوه ویروس کرونا مطرح شوند [۲۴].



شکل ۷- مدل اتصال داکینگ لیگاند H_2L (A) و کمپلکس نیکل (II) (B) روش اتصال بازدارنده گیرنده مربوط به اسیدهای آمینه مهم (برهم کنش‌های دو و سه بعدی ID:6y2f نشان داده شده است).

جدول ۴- برهم کنش اسید آمینه محل فعال گیرنده با قوی ترین بازدارنده برای لیگاند H_2L و کمپلکس نیکل (II).

Combined receptor	Total energy	Surrounding amino acids
Ligand (H_2L)		
SARS-COV-2 protein (ID: 6Y2F)	-73.88	GLN A:192, ALA A:191, THR A:190, GLN A:189, ARG A:188, ASP A:187, PRO A:168, LEU A:167, GLU A:166, MET A:165, HIS A:164, GYS A:145, TYR A:54, MET A:49, HIS A:41
Complex Ni(II)		
SARS-COV-2 protein (ID: 6Y2F)	-125.06	ASP A:295, PHE A:294, THR A:292, ILE A:249, CYS A:160, SER A:158, VAL A:157, CYS A:156, ASP A:153, ILE A:152, ASN A: 151, PHE A:112, THR A: 111, GLN A:110, GLN A:110, GLN A:110, ILE A:106, ARG A:105, VAL A:104, LYS A:102, PHE A:8

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش لیگاند بازشیف سه دندانه H_2L به همراه کمپلکس نیکل (II) آن سنتز و با استفاده از روش‌های طیف سنجی FT-IR، UV-VIS و آنالیز عنصری شناسایی و تایید شدند. پس از آماده‌سازی ترکیب‌ها، از آن‌ها به عنوان مدل‌هایی برای بررسی قابلیت اتصال به سلول‌های B به دلیل نقش حیاتی در بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی و همچنین برای ارزیابی توانایی این

ترکیبات در اختلال عملکرد ویروس کرونا، شبیه‌سازی داکینگ مولکولی روی آن‌ها با پروتئین‌های ذکر شده انجام گرفت. در نهایت پس از انجام این محاسبات، کمپلکس نیکل در هر دو مطالعه فعالیت بازدارندگی قوی‌تری نسبت به لیگاند آزاد دارد. علاوه بر این داکینگ مولکولی نشان داد، این ترکیبات توانسته‌اند، نقش موثری را برای فعالیت بیولوژیکی قوی‌تر ایفا و پروتئین موجود در کمپلکس به خوبی به محل فعال گیرنده‌ها نفوذ و اثرات بازدارندگی را به خوبی انجام دهند. مطالعات داکینگ مولکولی استفاده شده به همراه نتایج مطلوب از ترکیبات پایدار موجود در مطالعه حاضر، در مقایسه با داروهای کلروکین و کریزوتینیب می‌توانند در فرایند طراحی و تولید دارو بسیار موثر عمل کنند.

۵- تقدیر و تشکر

نویسنده مسئول مراتب سپاس و قدردانی خود را از حمایت‌های مالی دانشگاه سمنان که زمینه‌ساز انجام این پژوهش بوده، ابراز می‌دارد.

۶- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Moss, G. P., Smith, P. A. S., & Tavernier, D. (1995). Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and applied chemistry*, 67(8-9), 1307-1375.
- [2] Parvarinezhad, S., & Salehi, M. (2021). Synthesis, characterization, anti-proliferative activity and chemistry computation of DFT theoretical methods of hydrazine-based Schiff bases derived from methyl acetoacetate and α -hydroxyacetophenone. *Journal of Molecular Structure*, 1225, 129086.
- [3] Mahmoud, W. H., Deghadi, R. G., & Mohamed, G. G. (2016). Novel Schiff base ligand and its metal complexes with some transition elements. Synthesis, spectroscopic, thermal analysis, antimicrobial and in vitro anticancer activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 30(4), 221-230.
- [4] Lundgren, R. J., & Stradiotto, M. (2016). Key concepts in ligand design: an introduction. *Ligand Design in Metal Chemistry: Reactivity and Catalysis*, 1-14.
- [5] Kumar, B., Devi, J., & Manuja, A. (2023). Synthesis, structure elucidation, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and molecular docking studies of transition metal (II) complexes derived from heterocyclic Schiff base ligands. *Research on Chemical Intermediates*, 49(6), 2455-2493.
- [6] Devi, J., Kumar, S., Kumar, B., Asija, S., & Kumar, A. (2022). Synthesis, structural analysis, in vitro antioxidant, antimicrobial activity and molecular docking studies of transition metal complexes derived from Schiff base ligands of 4-(benzyloxy)-2-hydroxybenzaldehyde. *Research on Chemical Intermediates*, 48(4), 1541-1576.
- [7] Pellei, M., Del Bello, F., Porchia, M., & Santini, C. (2021). Zinc coordination complexes as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews*, 445, 214088.

- [8] Neelakantan, M. A., Esakkiammal, M., Mariappan, S. S., Dharmaraja, J., & Jeyakumar, T. (2010). Synthesis, characterization and biocidal activities of some schiff base metal complexes. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(2), 216.
- [9] Devi, J., Sharma, S., Kumar, S., Kumar, B., Kumar, D., Jindal, D. K., & Das, S. (2022). Synthesis, characterization, in vitro antimicrobial and cytotoxic studies of Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II) complexes obtained from Schiff base ligands of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalen-1-ylamine. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(8), e6760.
- [10] Kursunlu, A. N., Guler, E., Sevgi, F., & Ozkalp, B. (2013). Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial studies of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes with Schiff bases derived from 5-bromo-salicylaldehyde. *Journal of Molecular Structure*, 1048, 476-481.
- [11] Behzad, M., Ghasemi, L., & Abbasi, A. (2025). Crystal structural characterization, molecular docking and ADMET analysis of new Cu (II) Schiff base complexes: Antiviral properties against SARS-CoV-2 and HPV. *Polyhedron*, 117549.
- [12] Kumar, S., & Choudhary, M. (2023). New nickel (II) Schiff base complexes as potential tools against SARS-CoV-2 Omicron target proteins: an in silico approach. *New Journal of Chemistry*, 47(5), 2350-2371.
- [13] Musib, D., Pal, M., Allam, U. S., & Roy, M. (2022). Brief History, Pathophysiology, Transmission of SARS-CoV-2 Virus, and Recent Advances on Transition Metal Complexes and Nanocomposites as the Potent Antiviral Agents from COVID-19 Perspectives. *Nanostructured Biomaterials: Basic Structures and Applications*, 1-48.
- [14] Chhetri, A., Chettri, S., Rai, P., Mishra, D. K., Sinha, B., & Brahman, D. (2021). Synthesis, characterization and computational study on potential inhibitory action of novel azo imidazole derivatives against COVID-19 main protease (Mpro: 6LU7). *Journal of molecular structure*, 1225, 129230.
- [15] Ghasemi, L., Esfahani, M. H., Abbasi, A., & Behzad, M. (2022). Synthesis and crystal structures of new mixed-ligand schiff base complexes containing N-donor heterocyclic co-ligands: Molecular docking and pharmacophore modeling studies on the main proteases of SARS-CoV-2 virus (COVID-19 disease). *Polyhedron*, 220, 115825.
- [16] Qiao, Z., Wei, N., Jin, L., Zhang, H., Luo, J., Zhang, Y., & Wang, K. (2021). The Mpro structure-based modifications of ebselen derivatives for improved antiviral activity against SARS-CoV-2 virus. *Bioorganic Chemistry*, 117, 105455.
- [17] Sahoo, R. N., Pattanaik, S., Pattnaik, G., Mallick, S., & Mohapatra, R. (2022). Review on the use of Molecular Docking as the First Line Tool in Drug Discovery and Development. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(5).

- [18] Potluri, H., Prasanth, D. S., & Atmakuri, L. R. (2021). In vivo antinociceptive effect of methanolic extract of *Ipomoea marginata* Desr. in rodents as well as in silico molecular docking of some phytoconstituents from the plant. *Indian J. Pharm. Sci*, 83(4), 732-741.
- [19] Parvarinezhad, S., & Salehi, M. (2024). New Metal Complexes Incorporating Schiff Base Ligand Based on Hydrazide Moiety: Synthesis, Spectral Characterization, Electrochemical behavior, and Molecular Docking. *Applied Chemistry Today*, 19(73), 253-268.
- [20] Parvarinezhad, S., Salehi, M., & Kubicki, M. (2025). New dinuclear Schiff base nickel complex: Investigation of intermolecular interactions via theoretical calculations, molecular docking studies and ADMET profiling approaches survey. *Journal of Molecular Structure*, 1326, 141016.
- [21] Parvarinezhad, S., Salehi, M., & Kubicki, M. (2022). Synthesis, characterization, spectral studies and evaluation of noncovalent interactions in co-crystal of μ -oxobridged polymeric copper (II) complex derived from pyrazolone by theoretical studies. *Journal of Molecular Structure*, 1260, 132780.
- [22] Parvarinezhad, S., Salehi, M., Eshaghi Malekshah, R., Kubicki, M., & Khaleghian, A. (2022). Synthesis, characterization, spectral studies two new transition metal complexes derived from pyrazolone by theoretical studies, and investigate anti-proliferative activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(3), e6563.
- [23] Parvarinezhad, S., & Salehi, M. (2023). New pyrazolone-based Schiff base Cu (II) complexes: Synthesis, spectra, theoretical calculation and protein binding. *Applied Chemistry Today*, 69(18), 113-136.
- [24] Deshpande, R. R., Tiwari, A. P., Nyayanit, N., and Modak, M. (2020) In silico molecular docking analysis for repurposing therapeutics against multiple proteins from SARS-CoV-2. *Eur. J. Pharmacol.* 886, 173430.