



مطالعه نظری بر روی سه فرم توتومری داروی لنالیدوماید با روش تئوری تابعی چگال

ابوالقاسم شاملی^{۱*}، شیما جنیدی^۲

^۱گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد امیدیه، امیدیه، ایران

^۲گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۷/۰۹/۰۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۷/۱۱/۱۸، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۱۲/۰۵

چکیده

در این تحقیق، ساختار توتومری، خواص نوری و الکترونی، طیف جذبی الکترونی، فرکانس های ارتعاشی، خواص ترمودینامیکی و توزیع بار سه ساختار آمیدی و ایمیدیک اسید داروی لنالیدوماید از طریق محاسبات شیمی کوانتومی با استفاده از تئوری تابعی چگالی (DFT) و تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان (TDDFT) با تابع هیبریدی B3LYP و مجموعه پایه 6-311+G(d,p) در فاز گازی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج محاسبات نشان می دهد که ساختار آمیدی لنالیدوماید خواص کوانتومی مناسبی دارد که می تواند به عنوان دارو عمل کند. انرژی های ساختارهای آمید و ایمیدیک اسید لنالیدوماید نشان می دهد که ساختار آمید با اختلاف انرژی کمی، پایدارتر از ساختار ایمیدیک اسید می باشد. محاسبات حالات برانگیخته نشان می دهد که ساختار آمید لنالیدوماید خواص جذبی بهتری دارد. خواص نوری غیرخطی ساختار آمید لنالیدوماید نیز بالاتر از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید به دست آمده ولی سختی شیمیایی ساختار آمید کمتر از ساختار ایمیدیک می باشد که نشان می دهد واکنش پذیری و انتقال بار ساختار آمید بیشتر از ساختار ایمیدیک اسید می باشد.

واژه های کلیدی: نظریه تابعی چگال، توتومر، لنالیدوماید، جذب.

۱. مقدمه

توتومرها ایزومرهایی از ترکیبات آلی هستند که به وسیله واکنش های شیمیایی به آسانی به هم تبدیل میشوند [۱]. این واکنش معمولاً نتیجه یک انتقال اتم هیدروژن یا یک پروتون همراه با تبدیل یک پیوند یگانه به دو گانه می باشد و چون این انتقال سریع می

*عهده دار مکاتبات: ابوالقاسم شاملی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، امیدیه، ایران

پست الکترونیک: E-mail: shameli678@gmail.com

تلفن: ۰۶۱۵۲۶۲۳۴۳۵

باشد در یک گروه از ترکیبات مطالعه می گردد. توتومریزاسیون یک مورد ویژه در ایزومرهای ساختاری است و نقش مهمی در جفت شدن غیر عادی بازهای DNA و به ویژه RNA دارد به طوری که می تواند باعث جهش زایی گردد. به همین دلیل به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. در بیولوژی مولکولی و ژنتیک، جهش تغییر در توالی ژنومی می باشد یا به عنوان یک تغییر خود به خود در سلول می توان تعریف کرد جهش می تواند با تابش، ویروس و مواد شیمیایی جهش زا به وجود آید مثلاً بنزن خود ماده ای جهش زا نمی باشد ولی می تواند به وسیله فرایندهای متابولیک تولید ترکیبات جهش زا کند که اثرات مخربی دارد. این تاثیرات منفی درست مانند نقص در تقسیم میوز یا همانند سازی DNA می باشد [۲-۵].

لنالیدوماید برای درمان کم خونی (کم شدن گلبول های قرمز خون) در بیماران مبتلا به نوع خاصی از سندرم میلودیسپلاستیک^۱ (MDS) استفاده می شود. (MDS) سندرم میلودیسپلاستیک ناهنجاری در تقسیم سلول بنیادی خون بوده که از نظر کمی و کیفی در نقصان تولید سلولهای خونی نقش دارد. MDS در کم خونی ای که نیاز به تزریق خون مزمن داشته باشد نیز دیده میشود. در بیشتر مواقع به دلیل افزایش نارسایی مغز استخوان هر یک از سلولهای خونی گلبول قرمز، گلبول سفید و یا پلاکت دچار کاهش تولید میشوند سندرم میلودیسپلاستیک می تواند به لوسمی حاد میلوئید^۲ (AML) تبدیل شود. با توجه به یافته های بدست آمده، ۷۵ درصد از مبتلایان به سندرم میلودیسپلاستیک فاقد شرایط لازم برای درمان توسط داروهای موجود و در دسترس هستند. که آزاسیتیدین یک آنالوگ شیمیایی سیتیدین (یکی از نوکلئوزیدها) در DNA و RNA است. لنالیدوماید، آزاسیتیدین و مشتق دی اکسی آن (دسیتابین) در درمان سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) و هم چنین لوسمی حاد میلوئید (AML) به کار می رود. درمان با لنالیدوماید، آزاسیتیدین و دسیتابین فاصله زمانی مورد نیاز برای تزریق خون را افزایش می دهد و تبدیل شدن MDS به AML را به تعویق می اندازد [۶-۱۰].

در این پژوهش، ابتدا ساختار داروی لنالیدوماید و توتومری های آن رسم و سپس به کمک محاسبات DFT ساختار مولکولی و الکترونی مطالعه می گردد. به همین منظور بعد از بهینه سازی ساختار، انتقالهای الکترونی در طیف ماوراء بنفش مطالعه و بررسی می شود.

۲. روشهای محاسباتی

برای انجام روش محاسبه ای در مرحله نخست ساختار ترکیب لنالیدوماید با ۳ فرم توتومری آن به کمک نرم افزارهای Chem3D و Gauss view رسم شده، سپس محاسبه های بهینه سازی ساختار در سطح نظری B3LYP/6-311+G(d,p) انجام شد. محاسبه های طیف مرئی فرابنفش (UV-Vis) به وسیله ی محاسبه های وابسته به زمان (TD-DFT) انجام شد. برای ترکیب،

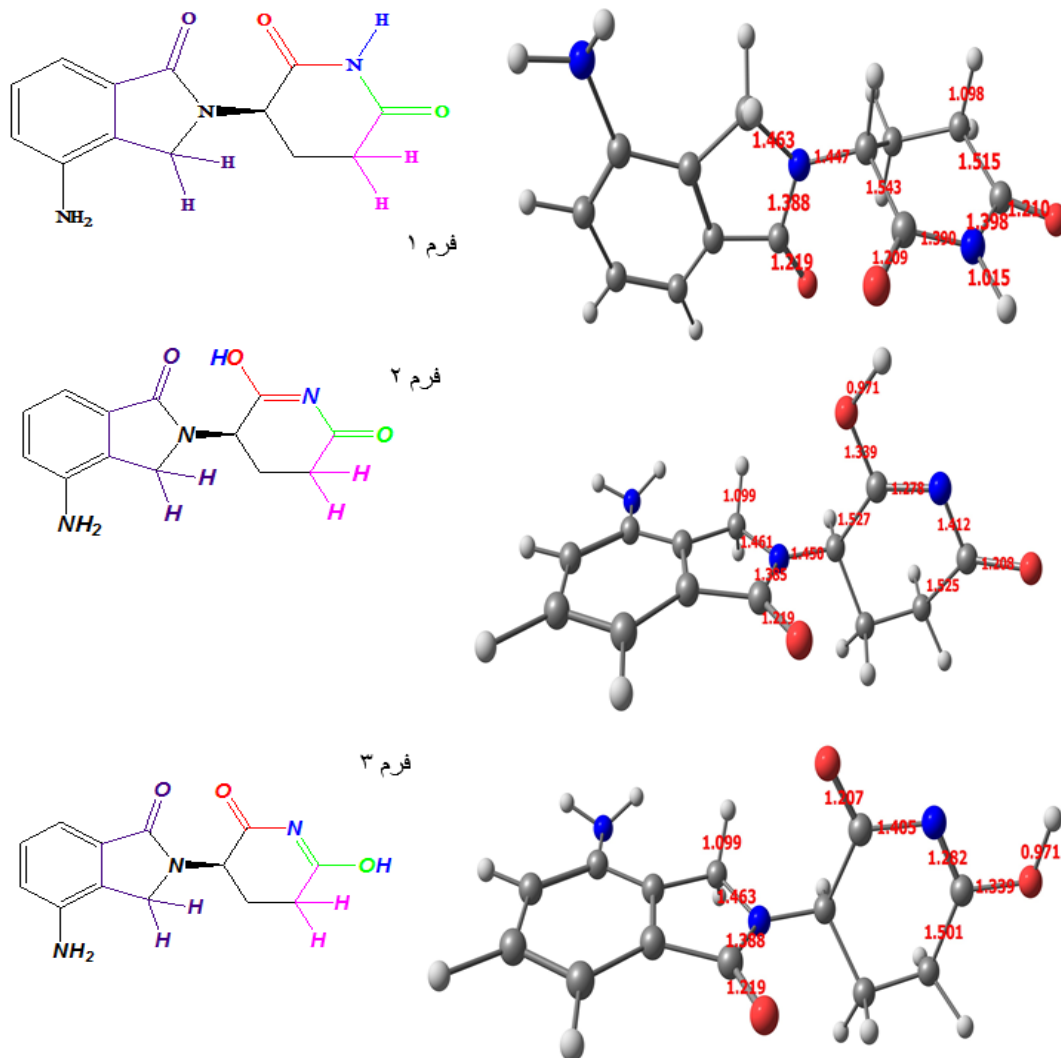
¹ Myelodysplastic Syndromes (MDS)

² Acute Myeloid Leukemia (AML)

حالت های اسپینی برانگیخته یک تایی و سه تایی در نظر گرفته شد، هرچند انتقال به حالت های سه تایی غیر مجاز است. همه محاسبات در فاز گازی و با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۳ انجام شده اند [۱۱].

۳. نتایج و بحث

در شکل ۱ ساختارهای بهینه شده پیکریندیهای آزاستیدین در سطح B3LYP/6-311+G(d,p) آورده شده است. فرم ۱ مربوط به داروی لنالیدوماید با ساختار آمیدی می باشد و فرم های ۲ و ۳ مربوط به توتومری های آن با ساختار ایمیدیک اسید هستند.



شکل ۱. ساختارهای بهینه شده داروی لنالیدوماید (فرم ۱) و توتومری های حاصل از آن (فرم های ۲ و ۳) در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p).

جدول ۱ اطلاعات انرژی مولکول، بالاترین تراز اوربیتالی پر شده (HOMO)، پایین ترین تراز اوربیتالی پر نشده (LUMO)، انرژی گپ و سختی شیمیایی آورده شده است. سختی شیمیایی (η) کمیت مهمی است که معیاری از مقاومت یک جزء شیمیایی نسبت به تغییر

ساختار الکترونی اش می باشد که به صورت مشتق دوم انرژی نسبت به تعداد الکترونها در پتانسیل خارجی ثابت تعریف می شود. بر اساس تئوری کوپمن مقدار تقریبی سختی شیمیایی از رابطه (۱) بدست می آید:

$$\eta = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (1)$$

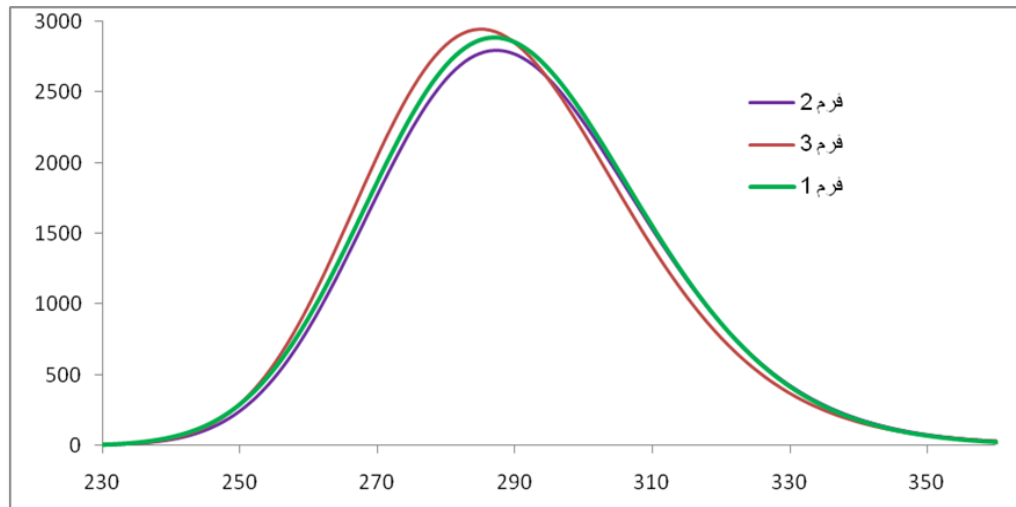
همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود فرم آمیدی لنالیدوماید نسبت به توتومرهای ایمیدیک اسید بطور تقریبی پایدارتر است سطوح انرژی HOMO فرم آمیدی لنالیدوماید نسبت به سطوح انرژی HOMO فرمهای ایمیدیک اسید (۳ و ۲) سطح بالاتری قرار دارد و سطوح انرژی LUMO فرم آمیدی نسبت به سطوح انرژی LUMO ایمیدیک اسید پایین تری قرار دارد. بنابراین انرژی گپ فرم آمیدی بسیار کمتر از ایمیدیک اسید است و این نشان می دهد که ساختار آمیدی پایدارتر است. از نظر سختی فرم آمیدی لنالیدوماید نرم تر است و واکنش پذیری بالاتری دارد، همچنین فرم آمیدی نسبت به فرمهای ایمیدیک اسید قطبش پذیری بالاتری دارد. فرم آمیدی نسبت به ساختارهای ایمیدیک اسید سختی شیمیایی کمتری دارد و سختی شیمیایی کمتر نشان می دهد که دانسیته الکترونی آسانتر تحت تاثیر قرار می گیرد و مولکول فعالیت تراست. بالاتر بودن قطبش پذیری و فوق قطبش پذیری، انحراف ابر الکترونی را به وسیله میدان الکتریکی به سمت گروه گیرنده بهبود می بخشد و سبب انتقال بار درون مولکولی بیشتر در مولکول می شود. در نتیجه، سختی شیمیایی کمتر به معنی قطبش پذیری و فوق قطبش پذیری بیشتر می باشد.

جدول ۱. مقادیر انرژی و سختی فرمهای آمیدی و ایمیدیک اسید لنالیدوماید در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p)

	فرم ۱	فرم ۲	فرم ۳
E(hartree)	-۸۹۳/۴۵	-۸۹۳/۴۲	-۸۹۳/۴۲
E _{Homo}	-۰/۱۵۵	-۰/۲۳۴	-۰/۲۲۴
E _{Lumo}	-۰/۰۴۴	-۰/۰۵۷	-۰/۰۵۹
Gap	-۰/۱۱۱	-۰/۱۷۷	-۰/۱۶۵
Dipole Moment	۶/۶۲	۹/۱۹	۵/۲۶
η	-۰/۰۵۶	-۰/۰۸۸	-۰/۰۸۲

طیف جذبی الکترونی ساختارهای ایمیدیک اسید و آمیدی لنالیدوماید با استفاده از محاسبات حالت برانگیخته TDDFT با استفاده از روش B3LYP/6-311+G(d,p) در فاز گازی بر روی ساختارهای بهینه شده به دست می آید که در شکل ۲ طیف های جذبی این ساختار نشان داده شده است. در شکل ۲ مقادیری که از محاسبات حالت برانگیخته به دست می آید از جمله، انرژی برانگیختگی، طول موج ماکزیمم (λ_{max})، قدرت نوسان (f) و انتقال الکترونی شاخص ساختارهای آمیدی و ایمیدیک اسید لنالیدوماید در فاز گازی گردآوری شده است. طول موج ماکزیمم (λ_{max}) ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید فرم ۳ در فاز گاز در ۲۸۴/۷۸ نانومتر با قدرت نوسان $f=0/487$ ، ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید فرم ۲ در ۲۸۸/۷۲ نانومتر و قدرت نوسان $f=0/431$ و مقادیر (λ_{max}) ساختار آمیدی لنالیدوماید در فاز گازی در ۲۸۷/۸۴ نانومتر با قدرت نوسان $f=0/497$ مشاهده می شود. همانطور که

ملاحظه می شود ساختارهای لنالیدوماید از نظر جذبی اختلاف فاحشی ندارند و در بین سه ساختار فرم آمیدی جذب بهتری از خود نشان می دهد و پایداری بیشتری نسبت به دو ساختار دیگر دارد.



شکل ۲. طیف جذبی ماورا بنفش فرم های ساختاری آمیدی و ایمیدیک اسید لنالیدوماید در فاز گازی و در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p)

با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p) خواص ترمودینامیکی تعادل های توتومری مربوطه بدست آمده اند. عدم وجود فرکانس منفی در محاسبات فرکانس تأییدی بر پایداری ترمودینامیکی توتومرها است. پارامترهای ترمودینامیکی ساختارهای آمیدی و ایمیدیک اسید لنالیدوماید مثل: انرژی حرارتی کل (E) بر حسب کیلوکالری بر مول (kcal/mol)، ظرفیت گرمایی (C) بر حسب کالری بر مول کلورین (cal/mol.K)، آنتروپی (S) بر حسب کالری بر مول کلورین (cal/mol.K) و آنتالپی، انرژی آزاد و انرژی نقطه صفر بر حسب (hartree) که از طریق محاسبات فرکانس به دست آمده است، در جدول ۲ خلاصه شده است.

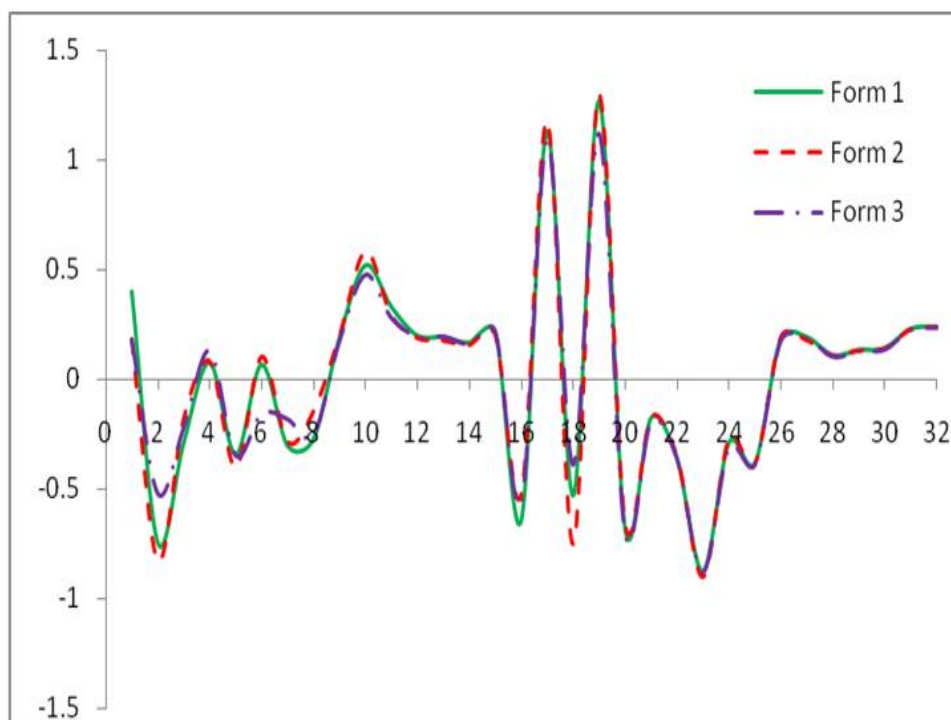
جدول ۲. مقادیر ترمودینامیکی ساختارهای ۱-۳ لنالیدوماید در فاز گازی و در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p)

پارامتر	فرم ۱	فرم ۲	فرم ۳	تغییرات فرمها [#]	تغییرات فرمها [#]	تغییرات فرمها [#]
Enthalpy*	۰/۲۶۹۴	۰/۲۶۸۱	۰/۲۶۸۲	-۰/۰۰۱۳	-۰/۰۰۰۱	-۰/۰۰۱۲
Gibbs Free Energy*	۰/۲۰۸۵	۰/۲۰۷۲	۰/۲۰۷۳	-۰/۰۰۱۳	-۰/۰۰۰۱	-۰/۰۰۱۲
Total thermal energy (E)*	۱۶۸/۲۰۱۳	۱۶۷/۸۸۴۱	۱۶۷/۹۵۰۳	-۰/۳۱۷۲	-۰/۲۵۱۰	-۰/۰۶۶۲
Heat Capacity (C)	۶۲/۲۷۲۱	۶۲/۵۷۷۵	۶۲/۴۳۸۳	-۰/۳۰۵۴	۰/۱۳۹۲	-۰/۱۶۶۲

* تمام انرژی ها بر حسب هارتری است

نوع تغییر در توضیحات زیر آورده شده است

از نتایج جدول ۲ مشخص است که پارامترهای ترمودینامیکی ساختارهای آمیدی و ایمیدیک اسید لنالیدوماید خیلی متفاوت از هم نیستند و تقریباً نزدیک یکدیگر می باشند انرژی حرارتی کل و تغییرات آنتالپی ساختار آمیدی لنالیدوماید کمی بزرگتر از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید می باشد، درحالیکه ظرفیت گرمایی و آنتروپی ساختار آمیدی لنالیدوماید کمتر از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید می باشد. به عبارتی پایداری ترمودینامیکی ساختار آمیدی لنالیدوماید بیشتر از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید است. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می کنید تغییرات آنتالپی و انرژی گیس فرم دو به فرم یک مناسب تر انجام می شود و میزان تغییرات $0/0013$ - هارتزی معادل $0/0354$ الکترون ولت است در ضمن تغییرات آنتالپی و انرژی گیس فرم ۳ به ۲ یا فرم ۳ به ۱ ترتیب با مقدار انرژی منفی $0/0001$ ($0/0027$ الکترون ولت) و $0/0012$ ($0/0326$ الکترون ولت) هارتزی است بار اتمی های مولکول لنالیدوماید در سه حالت آمیدی و ایمیدیک در فاز گاز که با روش B3LYP/6-311+G(d,p) محاسبه شده، در شکل ۳ گردآوری شده است. در این مولکول همه ی اتم های هیدروژن بار اتمی مثبت دارند و همه اتم های نیتروژن و اکسیژن که اتم های الکترون گاتیو هستند بار اتمی منفی دارند. اتم های کربن هم بار مثبت و هم بار منفی دارند. اتم های کربن ۱۷، ۱۴، ۱۹ که به ترتیب به اتم های اکسیژن- نیتروژن (۴ و ۱) و رزونانس حلقه ایزوایندولین (۱۷ و ۱۹) متصلند، بار اتمی مثبت و دیگر اتم های کربن بار اتمی منفی دارند. اتم کربن ۲۳ بیشترین بار منفی و اتم کربن ۱۹ بیشترین بار مثبت را در میان همه اتم های مولکول نشان می دهند.



شکل ۳. بارهای اتمی مولکول لنالیدوماید در حالت آمیدی و ایمیدیک اسید در فاز گازی و در سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p)

۴. نتیجه گیری

در این تحقیق خواص الکترونی، طیف جذبی الکترونی، خواص نوری غیرخطی، بار اتمی اتم ها و خواص ترمودینامیکی ساختارهای آمیدی و ایمیدیک اسید داروی لنالیدوماید با روش DFT و TDDFT انجام شده است. محاسبات انرژی نشان می دهد که ساختار آمیدی سطح انرژی پایین تری از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید دارد و پایدارتر است ولی انرژی گپ ساختار ایمیدیک اسید بزرگتر از ساختار آمیدی لنالیدوماید می باشد. میتوان پایدارتر بودن ساختار آمیدی را به فعالیت دارویی بهتر ساختار آمیدی لنالیدوماید نسبت داد. مقادیر خواصی مثل ممان دو قطبی، قطبش پذیری، فوق قطبش پذیری و سختی شیمیایی این مولکول نشان می دهد که ممان دو قطبی و مقادیر قطبش پذیری ساختار آمیدی بزرگتر از ساختار ایمیدیک اسید می باشد که نشان می دهد ساختار آمیدی خواص نوری غیرخطی بزرگتری نسبت به ساختار ایمیدیک اسید دارد و نشان دهنده ی برهمکنش بین مولکولی قویتر ساختار آمیدی می باشد. انرژی حرارتی کل و تغییرات آنتالپی ساختار آمیدی لنالیدوماید کمی بزرگتر از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید می باشد، درحالیکه ظرفیت گرمایی و آنتروپی ساختار آمیدی لنالیدوماید کمتر از ساختار ایمیدیک اسید لنالیدوماید می باشد.

قدردانی

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران که در کل دوره تحقیق، از این کار پژوهشی حمایت کرده اند سپاسگزاری می شود.

۵. مراجع

- [1] Dictionaries, O., Definition of artificial intelligence in English by Oxford Dictionaries. (2018) URL: https://en.oxforddictionaries.com/definition/artificial_intelligence (visited on 03/15/2018).
- [2] Nakamura, A., Ishida, T., Kusaka, K., Yamada, T., Fushinobu, S., Tanaka, I., Kaneko, S., Ohta, K., Tanaka, H., Inaka, K. and Higuchi, Y., "Newton's cradle" proton relay with amide-imidic acid tautomerization in inverting cellulase visualized by neutron crystallography. *Science advances*, 1(7) (2015) 1500-1512.
- [3] Domratcheva, T., Grigorenko, B.L., Schlichting, I. and Nemukhin, A.V., Molecular models predict light-induced glutamine tautomerization in BLUF photoreceptors. *Biophysical journal*, 94(10) (2008) 3872-3879.
- [4] Grigorenko, B.L., Khrenova, M.G. and Nemukhin, A.V., Amide-imide tautomerization in the glutamine side chain in enzymatic and photochemical reactions in proteins. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(37) (2018) 23827-23836.
- [5] Deng, F., Long, S., Qiao, Q. and Xu, Z., The environmental-sensitivity of a fluorescent ZTRS-Cd (ii) complex was applied to discriminate different types of surfactants and determine their CMC values. *Chemical communications*, 54(48) (2018) 6157-6160.
- [6] Behbehani, G.K., Finck, R., Samusik, N., Sridhar, K.J., Fantl, W.J., Greenberg, P.L. and Nolan, G.P., Profiling Myelodysplastic Syndromes by Mass Cytometry Demonstrates Abnormal Progenitor Cell Phenotype and Differentiation. *bioRxiv*, 31 (2019) 604397.

- [7] Murakami, Y., Kimura, Y., Kawahara, A., Mitsuyasu, S., Miyake, H., Tohyama, K., Endo, Y., Yoshida, N., Imamura, Y., Watari, K. and Ono, M., The augmented expression of the cytidine deaminase gene by 5-azacytidine predicts therapeutic efficacy in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget*, 10(23) (2019) 2270-2279.
- [8] Ades, L., Guerci-Bresler, A., Cony-Makhoul, P., Legros, L., Sebert, M., Braun, T., Delaunay, J., Desseaux, K., Chevret, S. and Fenaux, P., A phase II study of the efficacy and safety of an intensified schedule of azacytidine in intermediate-2 and high-risk patients with myelodysplastic syndromes: a study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *haematologica*, 104(4) (2019) 131-143.
- [9] Fenaux, P., Mufti, G.J., Hellström-Lindberg, E., Santini, V., Gattermann, N., Germing, U., Sanz, G., List, A.F., Gore, S., Seymour, J.F. and Dombret, H., Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 28(4) (2009) 562-569.
- [10] DiNardo, C.D., Pratz, K.W., Letai, A., Jonas, B.A., Wei, A.H., Thirman, M., Arellano, M., Frattini, M.G., Kantarjian, H., Popovic, R. and Chyla, B., Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The lancet oncology*, 19(2) (2018) 216-228.
- [11] Frisch, M.J.E.A., Trucks, G.W., Schlegel, H., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery Jr, J.A., 2004. Vreven, T.K.K.N., Kudin, K.N., Burant, J. and Millam, J.M., GAUSSIAN09, revision A.02, 2009. Gaussian, Inc.: Wallingford,CT.

A DFT Study on Three Tautomeric Forms of Lenalidomide

Abolghasem Shameli^{1*}, Shima Joneidi²

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Omidyeh Branch, Islamic Azad University, Omidyeh, Iran

²Department of Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Tehran Medical sciences, Islamic Azad university, Tehran, Iran

Submitted: 24 November 2018, Revised: 07 February 2019, Accepted: 24 February 2019

Abstract

In this study, the tautomeric structure, optical and electronic properties, electron absorption spectrum, vibrational frequencies, thermodynamic properties and charge distribution of three lenalidomide acid amide and imidic acid structures of quantum chemistry calculations, Density Functional Theory (DFT) and Time Dependent Density Functional Theory (TDDFT) with B3LYP hybrid function and basis set 6-311+G(d,p) were investigated in the gas phase. The computational results show that the amide structure of lenalidomide has good quantum properties that can act as a drug. The energies of the amide and imidic acid structures of lenalidomide indicate that the amide structure with little energy difference is more stable than the imidic acid structure. Calculations of transition states show that the structure of the amide lenalidomide has better adsorption properties. The nonlinear optical properties of the lenalidomide amide structure are also higher than the imidic acid structure of lenalidomide but the chemical hardness of the amide structure is lower than that of the imidic structure, indicating that the reactivity and charge transfer of the amide structure is higher than the imidic acid structure.

Keywords: Density Functional Theory, Tatuomer, lenalidomide, Absorption.

*Corresponding author : Abolghasem Shameli

Adress: Department of Chemistry, Omidyeh Branch, Islamic Azad University, Omidyeh, Iran

Tel: 06152631035

E-mail: shameli678@gmail.com