



Semnan University

# Applied Chemistry Today

Journal homepage: <https://chemistry.semnan.ac.ir/>

ISSN: 2981-2437



Research Article

## Synthesis and Characterization of New Phosphoramidate Compounds and Study of Their Inhibitory Effects Against Corona and Monkeypox Viruses by using Molecular Docking Method

Zeinab Gholamrezaei, Atekeh Tarahhomi\*   
 Department of Chemistry, Semnan University, Semnan, Iran

### PAPER INFO

#### Article history:

Received: 14/Sep/2024

Revised: 28/Nov/2024

Accepted: 24/Dec/2024

#### Keywords:

Phosphoramidate,  
 Coronavirus,  
 Monkeypox,  
 Molecular docking.

### ABSTRACT

In recent years, two infectious viral diseases, Corona and Monkeypox, and preparation of compounds with suitable biological properties as drugs to inhibit these diseases have attracted attention of the medical community and World Health Organization. Phosphoramidate compounds with the main O=P—N skeleton are among chemical compounds that have shown appropriate biological and medicinal properties to treat with various diseases such as cancer, hepatitis and corona. In present work, three new phosphoramidate compounds including [OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]P(=O)[NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3-F)] (compound **1**), [(4-Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]P(=O)[3-(NH)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sub>2</sub> (compound **2**) and [(3-F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH]P(=O)[2-(NH)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sub>2</sub> (compound **3**) were prepared and characterized, and were used as model for molecular docking simulation to predict their potential inhibitory against corona (PDB IDs: 6LU7 and 6M03) and monkeypox (4QWO and 8CER) viruses. Obtained results show that the studied compounds having relatively high binding affinity with protein receptors of coronaviruse (with binding energies of about -7 kcal/mol) can be effective to control coronavirus. In the case of monkeypox, binding energies of ligand-protein complex (about -8 kcal/mol) illustrate negative values showing a stable and favorable binding connection between target protein with ligand. So, the studied compounds **1** – **3** can be suggested as candidates to inhibit corona and monkeypox viruses.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2024.35322.2308>

© 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: Associate Professor of Inorganic Chemistry. E-mail address: tarahhomi.at@semnan.ac.ir

**How to cite this article:** Tarahhomi, A., & Gholamrezaeia, Z. (2025). Synthesis and Characterization of New Phosphoramidate Compounds and Study of Their Inhibitory Effects Against Corona and Monkeypox Viruses by using Molecular Docking Method. *Applied Chemistry Today*, 20(74), 25-40. (in Persian)

## سنتز و شناسایی ترکیبات جدید فسفرآمید و مطالعه اثر بازدارندگی آنها در مقابل

## ویروس‌های کرونا و آبله میمون با استفاده از روش داکینگ مولکولی

زینب غلامرضایی، عاتکه سادات ترحمی\*

دانشکده شیمی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴	در چند سال اخیر، دو بیماری ویروسی- عفونی کرونا و آبله میمون و تهیه ترکیبات با خاصیت بیولوژیکی مناسب به عنوان دارو جهت بازدارندگی و مقابله با این بیماری‌ها توجه جامعه پزشکی و سازمان جهانی بهداشت را به خود جلب کرده است. از جمله ترکیبات شیمیایی که تاکنون خاصیت بیولوژیکی و دارویی مناسبی در برابر انواع بیماری‌ها از جمله سرطان، هپاتیت و کرونا از خود نشان داده‌اند، ترکیبات فسفرآمیدی با اسکلت اصلی $O=P-N$ می‌باشند. از این رو، در کار حاضر، سه ترکیب جدید فسفرآمیدی شامل $[(4-Cl)C_6H_4O]P(=O)[3-(NH)C_3H_4N]_2$ (ترکیب ۱)، $[(OCH_2C(CH_3)_2CH_2O)P(=O)[NHC_6H_4(3-F)]$ (ترکیب ۲) و $[(3-F)C_6H_4NH]P(=O)[2-(NH)C_5H_4N]_2$ (ترکیب ۳) تهیه و شناسایی شدند و به عنوان مدل برای انجام شبیه‌سازی داکینگ مولکولی جهت پیش‌بینی اثر بازدارندگی این ترکیب‌ها در مقابل دو ویروس کرونا (پروتئین‌ها با کدهای 6LU7 و 6M03) و آبله میمون (4QWO و 8CER) مورد استفاده قرار گرفتند. یافته‌ها نشان می‌دهند که ترکیب‌های مورد مطالعه با دارا بودن میل اتصال نسبتاً بالا به گیرنده‌های پروتئینی ویروس کرونا (با انرژی‌های اتصال حدود ۷- کیلوکالری بر مول) می‌توانند در مهار ویروس کرونا مؤثر باشند. در مورد ویروس آبله میمون، انرژی‌های اتصال پروتئین-لیگاند مقادیر منفی (حدود ۸- کیلوکالری بر مول) را نشان می‌دهند که تأییدکننده اتصال پایدار و مطلوب بین پروتئین هدف با لیگاند است. بنابراین، ترکیبات مورد مطالعه ۱ تا ۳ می‌توانند به عنوان کاندید برای مقابله با ویروس آبله میمون پیشنهاد شوند.
کلیمات کلیدی: فسفرآمید، ویروس کرونا، آبله میمون، داکینگ مولکولی.	

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2024.35322.2308>This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

## ۱- مقدمه

در دهه‌های اخیر، تحقیقات بر روی ترکیبات فسفرآمیدی با اسکلت اصلی  $O=P-N$  که کاربردهای فراوانی در زمینه‌های مختلف از جمله کشاورزی (آفت‌کش و حشره‌کش [۱، ۲])، صنعتی (تهیه مواد ضد اشتعال و ترکیبات روان‌کننده [۳، ۴]) و پزشکی (داروهای ضدتومور و ضد سرطان [۵، ۶]) دارند، رشد و پیشرفت قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده‌اند. همچنین، این ترکیب‌ها می‌توانند به عنوان لیگاندهای دهنده‌ی اکسیژن در واکنش با یون‌های فلزی گوناگون [۷، ۸]، به ویژه فلزات سنگین [۹، ۱۰]، مورد استفاده قرار گیرند.

در چند سال اخیر، تهیه ترکیبات با خاصیت بیولوژیکی مناسب به عنوان دارو برای بازدارندگی و مقابله با دو بیماری ویروسی- عفونی کرونا و آبله میمون توجه جامعه پزشکی و سازمان جهانی بهداشت را به خود جلب کرده است. بیماری ویروس کرونا<sup>۱</sup> که

<sup>1</sup> Corona virus

بیماری ای عفونی-ریوی است و بر اثر ویروس کرونا سندرم حاد تنفسی ایجاد می‌شود، بیش از ۸۰ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا کرد و باعث مرگ بیش از ۱/۵ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰ شد [۱۱]. این ویروس، نخست بر روی ریه‌ها تأثیر می‌گذارد و شدت بیماری، از علائم تنفسی خفیف تا سندرم حاد تنفسی تغییر می‌کند [۱۲]. آسیب‌های قلبی ناشی از ویروس کرونا شامل نارسایی حاد قلبی، میوکاردیت<sup>۱</sup>، سندرم حاد کرونری<sup>۲</sup>، کاردیومیوپاتی تاکوتسوبو<sup>۳</sup>، آریتمی<sup>۴</sup>، درگیری پریکارد و ایست قلبی است [۱۲، ۱۳]. آبله میمون<sup>۵</sup> نیز یک بیماری عفونی ویروسی است که انسان را با علائمی شبیه آبله مانند تب، دردهای عضلانی و تاول درگیر می‌کند. آبله میمون توسط ویروس آبله میمون ایجاد می‌شود که از خانواده ویروس‌های DNA دو رشته‌ای اورتوپاکس ویروس<sup>۶</sup> می‌باشد و انتقال آن با انتقال بیماری ویروس کرونا متفاوت است [۱۴، ۱۵].

امروزه، استفاده از مدل‌های کامپیوتری و شبیه‌سازی مولکولی به‌عنوان سریع‌ترین راه برای پیش‌بینی عملکرد بازدارندگی یک ترکیب شیمیایی به‌عنوان دارو در مقابل عوامل مخرب بیولوژیکی گسترش بسیاری یافته است. یکی از این روش‌های شبیه‌سازی، داکینگ مولکولی<sup>۷</sup> است. این روش یکی از ابزارهای کلیدی در زیست‌شناسی مولکولی و طراحی دارو می‌باشد. هنگامی که یک مولکول برای ایجاد یک ساختار ترکیبی پیچیده به مولکول دیگری متصل شود، روش داکینگ مولکولی می‌تواند جهت‌گیری مناسب این مولکول در این ترکیب و همچنین شدت پیوند بین این دو مولکول را پیش‌بینی کند. به این منظور ساختار این دو مولکول باید شناخته شده باشند. در واقع، هدف از داکینگ پروتئین-لیگاند، پیش‌بینی جایگاه اتصال مناسب لیگاند به پروتئینی با ساختار سه بعدی شناخته شده است. داکینگ به واسطه‌ی پیشرفت و رشد سریع کاربرد و توان کامپیوترها و نیز دسترسی به پایگاه‌های داده‌ی پروتئینی و همچنین مولکول‌های کوچک بسیار آسان شده است [۱۶، ۱۷].

در کار حاضر، سه ترکیب جدید فسفرآمیدی (شکل ۱) شامل دو ترکیب از خانواده آمیدوفسفریک اسید استرها با فرمول‌های شیمیایی  $[\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3\text{O}]\text{P}(=\text{O})[\text{NHC}_6\text{H}_4(3\text{-F})]$  (ترکیب ۱) و  $[(4\text{-Cl})\text{C}_6\text{H}_4\text{O}]\text{P}(=\text{O})[\text{3-(NH)C}_5\text{H}_4\text{N}]_2$  (ترکیب ۲) و یک ترکیب از خانواده فسفریک تری‌آمیدها با فرمول شیمیایی  $[(3\text{-F})\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}]\text{P}(=\text{O})[\text{2-(NH)C}_5\text{H}_4\text{N}]_2$  (ترکیب ۳) سنتز و با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی مادون قرمز و رزونانس مغناطیسی هسته شناسایی شدند. سپس، اثر بازدارندگی آن‌ها در مقابل دو ویروس کرونا و آبله میمون به کمک روش داکینگ مولکولی مورد ارزیابی قرار گرفت. در این پژوهش، تلاش ما بر این است که داده‌های تجربی و محاسباتی ارائه شده به پیشرفت بیشتر در کشف داروهای جدید برای مقابله با ویروس کرونا و آبله

<sup>1</sup> Myocarditis

<sup>2</sup> Acute coronary syndrome

<sup>3</sup> Takotsubo cardiomyopathy

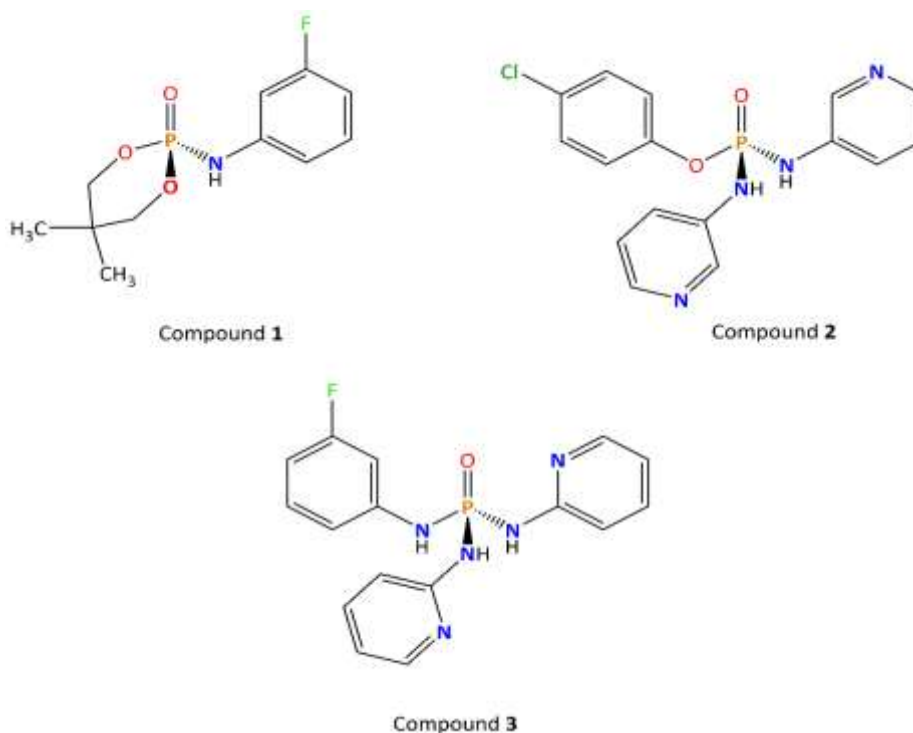
<sup>4</sup> Arrhythmia

<sup>5</sup> Monkey pox

<sup>6</sup> Orthopox virus

<sup>7</sup> Molecular docking

میمون کمک‌کند؛ گرچه، برای بررسی دقیق‌تر پتانسیل مولکول‌های کوچک برای کاربردهای پزشکی نیاز به انجام آزمایش‌های بالینی است.



شکل ۱- شمایی از ساختار مولکولی ترکیبات ۱ - ۳.

## ۲- روش تجربی

### ۱-۲- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق با درجه‌ی خلوص سنتزی از شرکت مرک و آلدریچ خریداری شدند. نقطه ذوب ترکیبات تهیه شده با دستگاه Electrothermal IA-9100 تعیین شدند. طیف‌های مادون قرمز (IR) توسط دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز تبدیل فوریه Bruker ALPHA و با استفاده از قرص پتاسیم برمید گزارش شده‌اند. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) به کمک دستگاه Bruker Avance 300 MHz ثبت شدند.

### ۲-۲- سنتز

#### ۱-۲-۲-۱- سنتز ترکیب ۱، $[\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}]_2\text{P}(=\text{O})[\text{NHC}_6\text{H}_4(3\text{-F})]$

برای تهیه ترکیب ۱، ابتدا ۴ میلی‌مول (۰/۷۳۸ گرم) از حدواسط تجاری  $[\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}]_2\text{P}(=\text{O})\text{Cl}$  حل شده در حلال کلروفرم درون بالن ریخته شد. سپس ۸ میلی‌مول (۰/۸۸۹ گرم) ۳-فلوروآنیلین در حلال کلروفرم به تدریج به بالن اضافه شد و به مدت ۶ ساعت در حمام آب یخ قرار گرفت. بعد از گذشت مدت زمان تعیین شده محتویات درون بالن برای تبخیر حلال، به بشر منتقل شد. بعد از تبخیر شدن حلال، محتویات بشر جهت حذف نمک هیدروکلرید آمینی با آب دیونیزه شستشو داده

شد. سپس، ماده رسوبی به دست آمده (ترکیب ۱) جمع آوری شد. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) این ترکیب در شکل‌های ۱ و ۲ در فایل اطلاعات تکمیلی ارائه شده‌اند.

**Yield:** 53%; **M.P.:** 176 °C; **IR (KBr,  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3169 (N-H), 2972, 2887, 1622, 1599, 1504, 1416, 1250 (P=O), 1173, 1148, 1055, 1005, 984, 945, 918, 856, 789, 679, 621, 523, 484;  **$^1\text{H}$  NMR (300.81 MHz, DMSO- $d_6$ , 294.6 K):**  $\delta$  = 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.90 – 4.12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 6.74 (m, 1H, Ar-H (ortho)), 6.88 (m, 2H, Ar-H (ortho and para)), 7.28 (m, 1H, Ar-H (meta)), 8.35 (d,  $^2J(\text{P,H})$  = 10.3 Hz, 1H, NH);  **$^{13}\text{C}$  NMR (75.64 MHz, DMSO- $d_6$ , 295.8 K):**  $\delta$  = 20.46 (s, 1C, CH<sub>3</sub>), 21.53 (s, 1C, CH<sub>3</sub>), 32.28 (d,  $^3J(\text{C,P})$  = 6.1 Hz, 1C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 77.23 (d,  $^2J(\text{C,P})$  = 6.1 Hz, 2C, 2CH<sub>2</sub>), 104.56 (m, 1C<sub>Ar</sub>), 107.87 (d,  $^2J(\text{C,F})$  = 21.2 Hz, 1C<sub>Ar</sub>), 113.97 (m, 1C<sub>Ar</sub>), 131.17 (d,  $^3J(\text{C,F})$  = 9.8 Hz, 1C<sub>Ar</sub>), 143.07 (m, 1C<sub>Ar</sub>), 163.05 (d,  $^1J(\text{C,F})$  = 241.3 Hz, 1C<sub>Ar</sub>);  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121.77 MHz, DMSO- $d_6$ , 295.3 K):**  $\delta$  = -4.93 (s); **Anal. Calcd.** for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub>P: C, 50.97; H, 5.83; N, 5.40; found: C, 49.57; H, 5.65; N, 5.27.

**۲-۲-۲- سننز ترکیب ۲، [(4-Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]P(=O)[3-(NH)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sub>2</sub>**

این ترکیب از واکنش بین ۴ میلی‌مول (۰/۹۳۰ گرم) از حد واسط تجاری [OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Cl)]P(=O)Cl<sub>2</sub> در استونیتریل خشک با ۸ میلی‌مول (۰/۷۵۳ گرم) ۳-آمینوپیریدین به همراه ۸ میلی‌مول (۰/۸۰۹ گرم) تری‌اتیل آمین در شرایط حمام آب یخ (۱ ساعت) و سپس، رفلاکس (۵ ساعت) تهیه شد. پس از تبخیر حلال، محتویات ظرف واکنش جهت حذف نمک هیدروکلراید آمینی با آب دیونیزه شستشو داده شد. سپس، ماده رسوبی به دست آمده (ترکیب ۲) جمع آوری شد. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) این ترکیب در شکل‌های ۳ و ۴ در فایل اطلاعات تکمیلی ارائه شده‌اند.

**Yield:** 62%; **M.P.:** 205–210 °C; **IR (KBr,  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3134 (N-H), 3068, 2968, 2889, 1586, 1504, 1475, 1402, 1283, 1223 (P=O), 1203, 1128, 1049, 993, 947, 920, 802, 833, 768, 706, 625, 540, 530, 503, 484;  **$^1\text{H}$  NMR (300.81 MHz, DMSO- $d_6$ , 295.7 K):**  $\delta$  = 7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.50 (m, 4H, Ar-H), 8.13 (m, 2H, Ar-H), 8.40 (m, 2H, Ar-H), 8.90 (d,  $^2J(\text{P,H})$  = 9.8 Hz, 2H, NH);  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121.77 MHz, DMSO- $d_6$ , 296.7 K):**  $\delta$  = -2.03 (s); **Anal. Calcd.** for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P: C, 53.27; H, 3.91; N, 15.53; found: C, 51.83; H, 3.61; N, 14.24.

**۲-۲-۲- سننز ترکیب ۳، [(3-F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH]P(=O)[2-(NH)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sub>2</sub>**

برای تهیه‌ی این ترکیب، ابتدا پیش ماده [(3-F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH]P(=O)Cl<sub>2</sub> تهیه شد. برای تهیه این پیش‌ماده، ۸ میلی‌مول (۰/۸۸۹ گرم) ۳-فلوروآنیلین رقیق شده با استونیتریل خشک به ۴ میلی‌مول (۰/۶۱۳ گرم) فسفریل کلرید حل شده در استونیتریل خشک به تدریج اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۵ ساعت هم خورد و پس از آن محتویات بالن جهت حذف نمک هیدروکلراید آمین با کاغذ صافی صاف شد و محلول زیرصافی حاوی حدواسط در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت. در مرحله بعد، ۱۸ میلی‌مول (۱/۶۹۴ گرم) ۲-آمینوپیریدین رقیق شده با استونیتریل خشک به تدریج به محلول حدواسط تهیه شده در مرحله قبل در دمای حمام آب یخ (حدود ۰ درجه سانتیگراد) اضافه شد و بعد از نیم ساعت در شرایط رفلاکس به مدت ۴ ساعت قرار گرفت. بعد از

تبخیر شدن حلال محتویات بشر جهت حذف نمک هیدروکلراید آمین با آب دیونیزه شستشو داده شد. سپس، ماده رسوبی به دست آمده (ترکیب ۳) جمع‌آوری شد. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) این ترکیب در شکل‌های ۵ و ۶ در فایل اطلاعات تکمیلی ارائه شده‌اند.

**Yield:** 86%; **M.P.:** 165 °C; **IR (KBr,  $\bar{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3155 (N-H), 2891, 1670, 1614, 1599, 1489, 1468, 1396, 1283 (P=O), 1207, 1171, 1147, 1076, 1007, 982, 771, 683, 627, 521;  **$^1\text{H}$  NMR (300.81 MHz, DMSO- $d_6$ , 295.3 K):**  $\delta$  = 6.62 – 7.93 (m, 12H, Ar-H), 8.18 (m, 1H, NH), 8.33 (d,  $^2J(\text{P},\text{H})$  = 9.5 Hz, 2H, NH);  **$^{13}\text{C}$  NMR (75.64 MHz, DMSO- $d_6$ , 296.6 K):**  $\delta$  = 104.40 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 104.73 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 106.88 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 107.15 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 111.77 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 112.38 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.11 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.12 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 116.80 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.68 (m, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.28 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.39 (m, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 148.16 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 155.03 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 161.43 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 164.51 (s, 1C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ );  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121.77 MHz, DMSO- $d_6$ , 295.2 K):**  $\delta$  = -5.26 (s); **Anal. Calcd.** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{OP}$ : C, 55.98; H, 4.40; N, 20.40; found: C, 52.91; H, 4.07; N, 18.77.

### ۳-۲- داکینگ مولکولی

برهم‌کنش پروتئین-لیگاند بین ترکیب‌های ۱-۳ با پروتئین‌های هدف (پروتئین‌ها با کدهای 6LU7 و 4M03 در مورد ویروس کرونا و پروتئین‌ها با کدهای 4QWO و 8CER در مورد ویروس آبله میمون) با استفاده از روش داکینگ مولکولی و با نرم افزار AutodockVina [۱۸] تعیین گردیده است. لازم به ذکر است که ابتدا ساختار ترکیب‌های ۱، ۲ و ۳ با استفاده از روش B3LYP/6-311++G(d,p) در نرم افزار Gaussian09 بهینه شدند و سپس، ساختارهای بهینه شده به صورت فایل pdb برای شبیه‌سازی‌های داکینگ مورد استفاده قرار گرفتند. هترواتم‌ها، لیگاندها و مولکول‌های آب موجود در ساختارهای بیولوژیکی مورد مطالعه با کمک نرم‌افزار Discovery Studio [۱۹] حذف و سپس، اتم‌های هیدروژن با به کار بردن نرم افزار AutoDock Tools در ساختار پروتئین‌های هدف قرار داده شدند. برای انجام فرآیند شبیه‌سازی داکینگ برای ترکیب ۱، یک گریدباکس با ابعاد ۹۸، ۸۴، ۷۶ آنگستروم برای 6LU7 (با فضای جستجو با ابعاد ۱/۱۰۰ Å) و با ابعاد ۱۰۴، ۱۰۴ و ۱۰۰ آنگستروم برای 6M03 (Å ۰/۷۸۱)، با ابعاد ۱۰۶، ۱۰۶، ۱۰۶ آنگستروم برای 4QWO (Å ۰/۵۵۰) و با ابعاد ۶۰، ۱۰۲، ۱۱۲ آنگستروم برای 8CER (Å ۰/۹۵۵) در سه جهت x, y, z در نظر گرفته شد. برای ترکیب ۲، یک گریدباکس با ابعاد ۷۰، ۷۴، ۱۰۲ آنگستروم برای 6LU7 (Å ۰/۹۸۳) و با ابعاد ۹۲، ۱۰۰ و ۱۰۶ آنگستروم برای 6M03 (Å ۰/۶۶۹)، با ابعاد ۱۰۴، ۸۴ آنگستروم برای 4QWO (Å ۰/۵۶۰) و با ابعاد ۶۶، ۹۸، ۱۰۸ آنگستروم برای 8CER (Å ۰/۹۶۱) در سه جهت x, y, z در نظر گرفته شد. برای ترکیب ۳، یک گریدباکس با ابعاد ۶۰، ۷۰، ۹۶ آنگستروم برای 6LU7 (Å ۱/۰۰) و با ابعاد ۷۲، ۹۰ و ۹۲ آنگستروم برای 6M03 (Å ۰/۷۹۷)، با ابعاد ۱۰۲، ۱۱۰، ۷۶ آنگستروم برای 4QWO (Å ۰/۵۴۷) و با ابعاد ۶۲، ۹۸، ۱۰۲ آنگستروم برای 8CER (Å ۰/۹۸۱) در سه جهت x, y, z در نظر گرفته شد. همچنین، شکل‌های دوبعدی و سه بعدی با استفاده از نرم افزار Discovery

Studio ترسیم شدند.

### ۳- بحث و نتیجه گیری

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

در ترکیبات آمیدو فسفریک اسید استر ۱ و ۲، نوارهای ارتعاشی، به ترتیب در  $1250\text{ cm}^{-1}$  و  $1223\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی گروه فسفریل و نوارهای ارتعاشی در محدوده  $800\text{ cm}^{-1}$  تا  $1000\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی P-O می‌باشند. نوارهای ارتعاشی در محدوده  $1000\text{ cm}^{-1}$  تا  $1150\text{ cm}^{-1}$  نیز به ارتعاشات کششی C-O نسبت داده می‌شوند [۲۰]. در طیف‌های مادون قرمز ترکیبات فسفرآمیدی ۱ تا ۳، باندهای ارتعاشی، به ترتیب در  $3169\text{ cm}^{-1}$ ،  $3134\text{ cm}^{-1}$  و  $3155\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی گروه N-H می‌باشند. در ترکیب فسفریک‌تری‌آمید ۳، ارتعاش کششی مربوط به پیوند P=O در فرکانس  $1283\text{ cm}^{-1}$  مشاهده می‌شود [۲۱].

#### ۳-۲- شناسایی ترکیبات تهیه شده به کمک طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)

ترکیب ۲ کربن ان ام آر ندارد و ترکیب فسفر آن خوب نیست.

در هر یک از طیف‌های  $^{31}\text{P}$  NMR ترکیبات مورد مطالعه، یک علامت یکتایی در جابه‌جایی شیمیایی  $4/93\text{ ppm}$ ،  $2/03$  و  $5/26\text{ ppm}$  به ترتیب برای ترکیبات ۱، ۲ و ۳ مشاهده می‌شود [۲۰، ۲۲]. در طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب ۱، هیدروژن‌های گروه‌های متیل ( $\text{CH}_3$ ) حلقه استری به صورت دو پیک یکتایی در جابه‌جایی‌های شیمیایی  $0/89\text{ ppm}$  و  $1/14\text{ ppm}$  و هیدروژن‌های دو گروه متیلن ( $\text{CH}_2$ ) حلقه استری به صورت پیک‌های چندتایی در محدوده  $3/90\text{ ppm}$  تا  $4/12\text{ ppm}$  مشاهده می‌شوند [۲۰، ۲۲]. هیدروژن‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت پیک‌های چندتایی در محدوده  $6/74\text{ ppm}$  تا  $7/28$  قابل مشاهده هستند. هیدروژن گروه N-H نیز به صورت یک پیک دوتایی با  $^2J(\text{P,H})$  برابر با  $10/3\text{ Hz}$  در جابه‌جایی شیمیایی  $8/35\text{ ppm}$  دیده می‌شود. در ترکیب ۲، چهار اتم هیدروژن حلقه‌ی آروماتیک ۴-کلرو فنیل به صورت دو پیک چندتایی در جابه‌جایی‌های شیمیایی  $8/13\text{ ppm}$  و  $8/40\text{ ppm}$  ظاهر می‌شوند. دو پیک چندتایی در جابه‌جایی‌های شیمیایی  $7/26\text{ ppm}$  و  $7/50\text{ ppm}$  به پروتون‌های دو حلقه‌ی ۳-آمینوپیریدین نسبت داده می‌شود. هیدروژن گروه N-H نیز به صورت یک پیک دوتایی با  $^2J(\text{P,H})$  برابر با  $9/8\text{ Hz}$  در جابه‌جایی شیمیایی  $8/90\text{ ppm}$  قابل مشاهده است. در مورد ترکیب ۳، هیدروژن‌های سه حلقه آروماتیک با هم همپوشانی داشته و به صورت پیک‌های چندتایی در محدوده  $6/62\text{ ppm}$  تا  $7/93\text{ ppm}$  مشاهده می‌شوند. در طیف  $^1\text{H}$  NMR این ترکیب، پیک چندتایی در جابه‌جایی شیمیایی  $8/18\text{ ppm}$  به پروتون گروه NH حلقه‌ی آنیلین و پیک دوتایی در جابه‌جایی شیمیایی  $8/33\text{ ppm}$  (با  $^2J(\text{P,H})$  برابر با  $9/5\text{ Hz}$ ) به پروتون‌های دو گروه NH مربوط به حلقه‌های ۲-آمینوپیریدین نسبت داده می‌شوند [۲۳].

در طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۱، پیک‌های مربوط به اتم‌های کربن گروه‌های متیل حلقه استری به صورت دو پیک یکتایی در جابه‌جایی‌های شیمیایی ppm ۲۰/۴۶ و ppm ۲۱/۵۳ و پیک مربوط به کربن  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$  - حلقه استری به صورت یک پیک دوتایی در جابه‌جایی شیمیایی ppm ۳۲/۲۸ با  $J(\text{C},\text{P})$  برابر با ۶/۱ Hz ظاهر می‌شوند. پیک مربوط به دو اتم کربن گروه‌های متیلن حلقه استری نیز به صورت یک پیک دوتایی در جابه‌جایی شیمیایی ppm ۷۷/۲۳ با  $J(\text{C},\text{P})$  برابر با ۶/۱ Hz دیده می‌شود [۲۰، ۲۲]. اتم‌های کربن حلقه آروماتیک پیریدین، در محدوده‌ی ppm ۱۰۴/۵۶ تا ppm ۱۶۳/۰۵ به صورت سه پیک چندتایی (در جابه‌جایی‌های شیمیایی ppm ۱۱۳/۹۷، ppm ۱۰۴/۵۶ و ppm ۱۴۳/۰۷) و سه پیک دوتایی (در جابه‌جایی‌های شیمیایی ppm ۱۰۷/۸۷ با  $J(\text{C},\text{F})$  برابر با ۲۱/۲ Hz)، ppm ۱۳۱/۱۷ با  $J(\text{C},\text{F})$  برابر با ۹/۸ Hz و ppm ۱۶۳/۰۵ با  $J(\text{C},\text{F})$  برابر با ۱ Hz (۲۴۱/۳) مشاهده می‌شوند. در طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۳، اتم‌های کربن حلقه‌های آروماتیک در محدوده‌ی ppm ۱۰۴/۴۰ تا ppm ۱۶۴/۵۱ به صورت پیک‌های یکتایی یا چندتایی قابل مشاهده هستند.

### ۳-۳-۳- داکینگ مولکولی

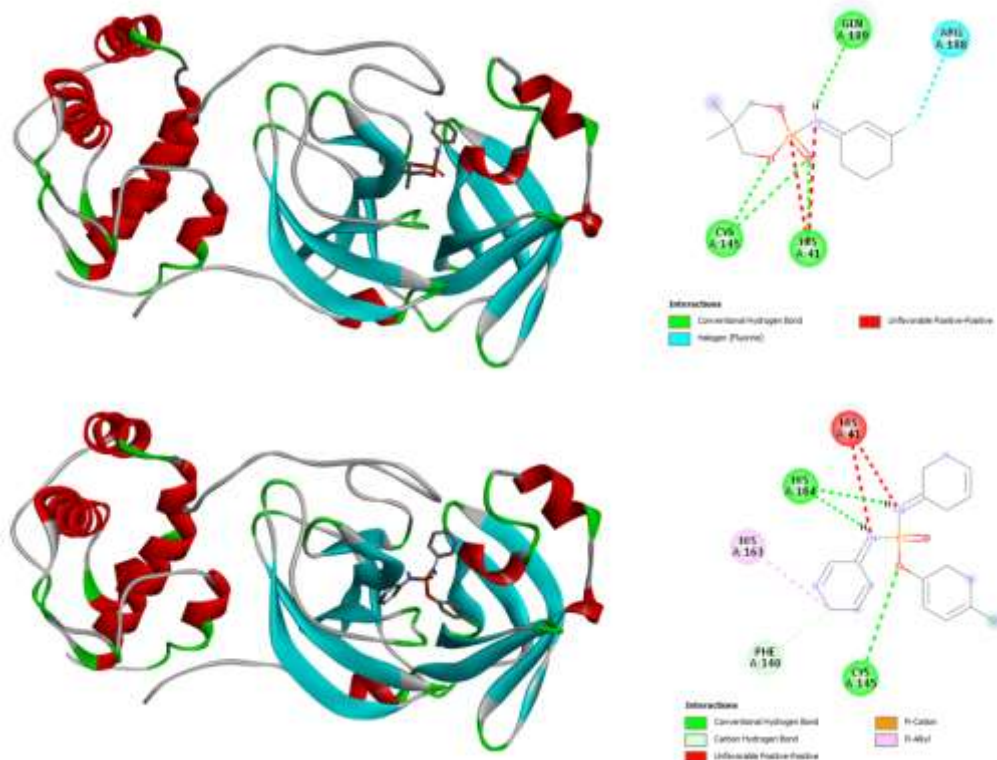
#### ۳-۳-۳-۱- بررسی اثر بازدارندگی ترکیبات مورد مطالعه در مقابل ویروس کرونا

توان بازدارندگی ترکیبات مورد مطالعه ۱ - ۳ در مقابل ویروس کرونا (دو پروتئین اصلی این آنزیم با کدهای 6LU7 و 6M03) با استفاده از روش داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. از این رو، بهترین موقعیت ترکیبات مورد مطالعه در برابر گیرنده‌های پروتئین‌های هدف (6LU7 و 6M03) از ویروس کرونا با منفی‌ترین انرژی اتصال انتخاب و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نمایش‌های سه بعدی و دو بعدی از این موقعیت‌ها در شکل‌های ۱ تا ۳ ارائه شده است. مقادیر انرژی‌های اتصال برای ترکیبات ۱ - ۳ به ترتیب برابر با -۶/۲، -۷/۵ و -۷/۸ کیلوکالری بر مول برای پروتئین 6LU7 و به ترتیب برابر با -۶/۲، -۷/۱ و -۷/۲ کیلوکالری بر مول در مورد پروتئین 6M03 محاسبه شدند. این مقادیر منفی انرژی قابل مقایسه با مقادیر انرژی اتصال گزارش شده برای ترکیبات فسفرآمیدی مشابه و ترکیبات معرفی شده به عنوان داروی کرونا (مانند رمدسیویر<sup>۱</sup> با انرژی‌های اتصال -۷/۲ و -۷/۸ کیلوکالری بر مول به ترتیب برای 6LU7 و 6M03 و کلروکین<sup>۲</sup> با انرژی‌های اتصال -۵/۴ و -۶/۵ کیلوکالری بر مول) [۲۶] هستند. بدین ترتیب، ترکیبات فسفرآمیدی مورد مطالعه می‌توانند به عنوان کاندیدهای مناسبی جهت بازدارندگی ویروس کرونا پیشنهاد شوند.

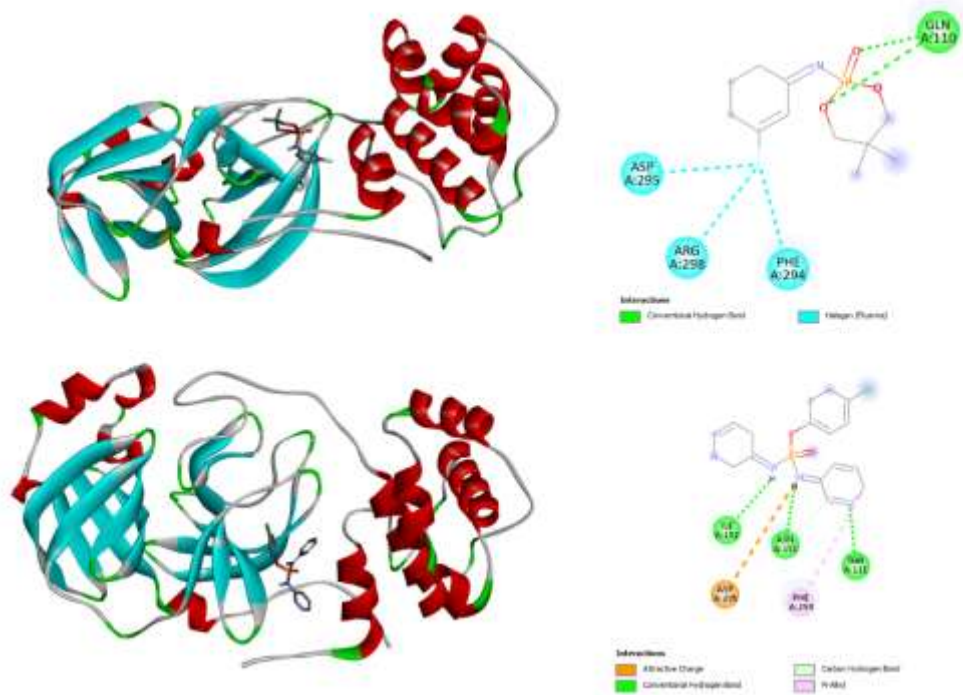
<sup>1</sup> Remdesivir

<sup>2</sup> Chloroquine

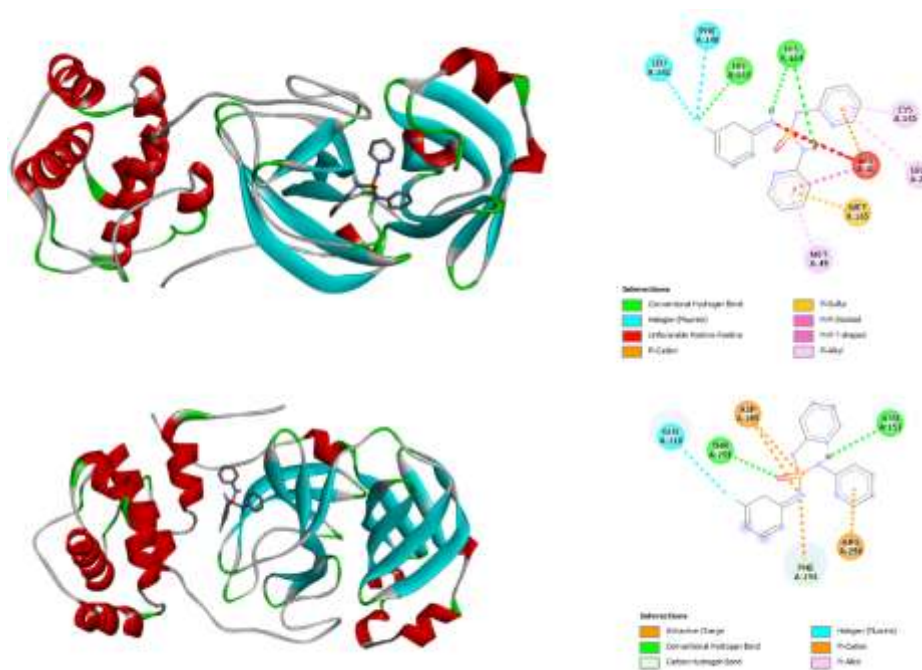




شکل ۱- نمایش‌های دوبعدی (راست) و سه بعدی (چپ) از بهترین موقعیت ترکیب‌های ۱ (بالا) و ۲ (پائین) در درون ساختار پروتئین 6LU7 نشان داده شده است.



شکل ۲- نمایش‌های دوبعدی (راست) و سه بعدی (چپ) از بهترین موقعیت ترکیب‌های ۱ (بالا) و ۲ (پائین) در درون ساختار پروتئین 6M03 نشان داده شده است.



شکل ۳- نمایش‌های دوبعدی (راست) و سه بعدی (چپ) از بهترین موقعیت ترکیب ۳ در درون ساختار پروتئین‌های 6LU7 (بالا) و 6M03 (پائین) نشان داده شده است.

برهم‌کنش‌های مختلف بین پروتئین‌های هدف (6LU7 و 6M03) و مولکول‌های مورد مطالعه در شکل ۲ نشان داده شده است که عملکرد بازدارندگی این ترکیب‌ها را تأیید می‌کنند. از مهم‌ترین این برهم‌کنش‌ها برای ترکیب ۱ با پروتئین هدف 6LU7 می‌توان به پیوندهای هیدروژنی بین CYS A:145 با اکسیژن گروه فسفریل و بین CYS A:145 با اکسیژن حلقه‌ی استری و نیز پیوندهای هیدروژنی بین GLN A:189 با گروه NH و بین ARG A:188 با اتم فلئور استخلاف ۳-فلوروآنیلین مولکول اشاره کرد. در ترکیب ۲، پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های NH با HIS A:164، پیوند هیدروژنی بین گروه NH با HIS A:41، پیوند هیدروژنی بین اکسیژن گروه  $-OC_6H_4-Cl$  با CYS A:145، برهم‌کنش‌های  $\pi$  بین حلقه‌های آروماتیک ۳-آمینوپیریدین با PHE A:140 و HIS A:163 و برهم‌کنش واندروالس بین حلقه آروماتیک ۳-آمینوپیریدین با PHE A:140 و HIS A:163، پیوند هیدروژنی بین گروه‌های NH با HIS A:164 از پروتئین 6LU7، پیوند هیدروژنی بین اتم فلئور استخلاف ۳-فلوروآنیلین مولکول با SER A:144، انواع برهم‌کنش‌های  $\pi$  بین حلقه‌های آروماتیک ۲-آمینوپیریدین با CYS A:145، LEU A:27، HIS A:41، MET A:165 و MET A:49 و برهم‌کنش‌های هالوژن بین اتم فلئور استخلاف ۳-فلوروآنیلین با HIS A:163، LEU A:141 و PHE A:140 قابل مشاهده هستند. در مورد پروتئین 6M03، از برهم‌کنش‌های مهم بین این پروتئین با ترکیب ۱ می‌توان به پیوندهای هیدروژنی بین GLN A:110 با اکسیژن گروه فسفریل و بین GLN A:110 با اکسیژن حلقه‌ی استری و نیز پیوندهای هالوژن بین ARG A:298، ASP A:295 و PHE A:294 با اتم فلئور استخلاف ۳-فلوروآنیلین اشاره کرد. در ترکیب ۲، پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های NH با ASN A:151 و ILE

A:152، پیوند هیدروژنی بین اتم نیتروژن حلقه‌ی پیریدین با THR A:111، برهم‌کنش  $\pi$ -آلکیل بین حلقه پیریدین با PHE A:294، برهم‌کنش جذب بار بین گروه NH با ASP A:295 و برهم‌کنش واندروالس بین حلقه آروماتیک ۳-آمینوپیریدین با ASN A:151 حائز اهمیت هستند. در ترکیب ۳، پیوند هیدروژنی بین اکسیژن گروه فسفریل با THR A:111 از پروتئین 6M03، پیوند هیدروژنی بین گروه NH از استخلاف ۲-آمینوپیریدین با ASN A:151، برهم‌کنش  $\pi$ -کاتیون بین حلقه‌ی پیریدین با ARG A:298، برهم‌کنش‌های جذب بار بین ASP A:295 و PHE A:294 با فسفر و نیتروژن کاتیونی و برهم‌کنش واندروالس بین حلقه آروماتیک ۲-آمینوپیریدین با PHE A:294 دیده می‌شوند.

### ۳-۳-۲- بررسی اثر بازدارندگی ترکیبات مورد مطالعه در مقابل ویروس آبله میمون

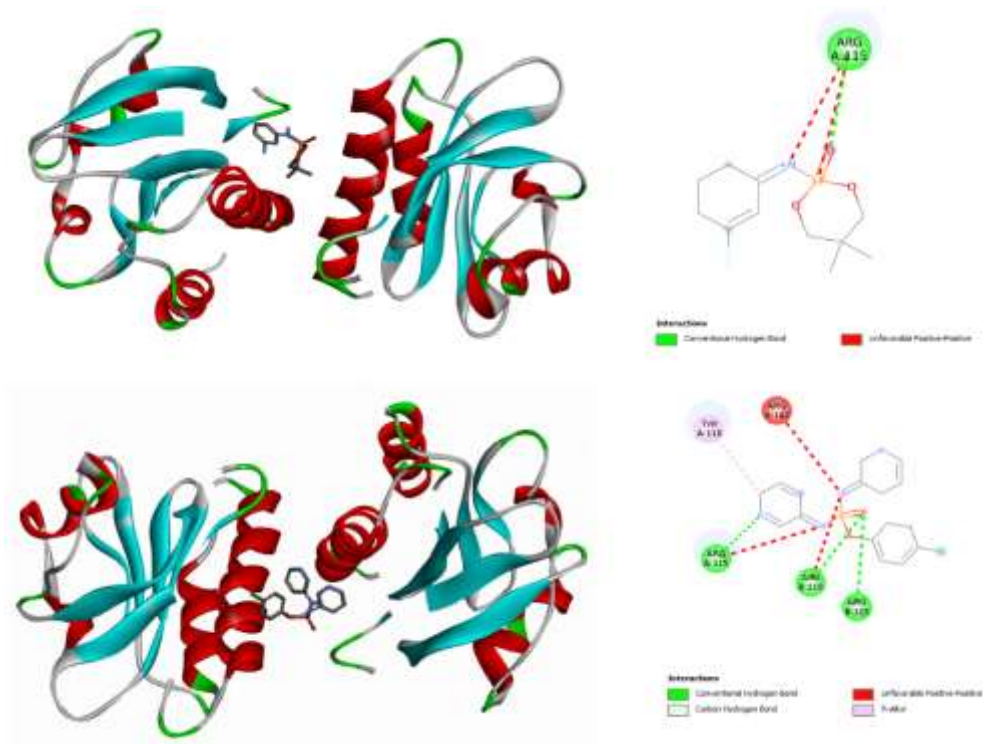
به منظور مطالعه‌ی بیشتر بر روی فعالیت بیولوژیکی ترکیبات ۱، ۲ و ۳، توانایی بازدارندگی این ترکیبات در مقابل ویروس آبله میمون (دو پروتئین اصلی با کدهای 4QWO و 8CER) با استفاده از روش داکینگ مولکولی مطالعه شد. نمایش‌های دو بعدی و سه بعدی از بهترین موقعیت ترکیبات مورد مطالعه در برابر گیرنده‌های پروتئین‌های هدف (4QWO و 8CER) با منفی‌ترین انرژی اتصال در شکل‌های ۴ تا ۶ نشان داده شده‌اند. براساس نتایج به‌دست آمده، مقادیر انرژی اتصال برای ترکیبات ۱، ۲ و ۳ به ترتیب، برابر با  $-7/5$ ،  $-7/5$  و  $-8/6$  کیلوکالری بر مول در مورد پروتئین 4QWO و به ترتیب برابر با  $-6/9$ ،  $-8/3$  و  $-8/0$  کیلوکالری بر مول برای پروتئین 8CER محاسبه شدند. مقایسه انرژی‌های اتصال به‌دست آمده با انرژی‌های اتصال گزارش شده برای ترکیبات فسفرآمیدی مشابه [۲۵] و برای ترکیبات معرفی شده به عنوان داروی ویروس آبله میمون (مانند تکوویریمات<sup>۱</sup> با انرژی اتصال  $-7/3$  کیلوکالری بر مول و تئافلavin<sup>۲</sup> با انرژی اتصال  $-7/0$  کیلوکالری بر مول (برای 4QWO)) [۲۷] نشان می‌دهد که این مقادیر منفی، مقادیر انرژی قابل قبولی جهت عملکرد ترکیب به عنوان بازدارنده‌ی پروتئین‌های 4QWO و 8CER می‌باشند. بدین ترتیب، ترکیبات فسفرآمیدی مورد مطالعه گرچه مقادیر انرژی منفی کمتری نسبت به داروهای ذکر شده دارند، ولی با توجه به مقادیر منفی قابل قبول برای انرژی‌های اتصال که نشان‌دهنده‌ی اتصال و برهم‌کنش این ترکیبات با پروتئین‌های هدف می‌باشد، می‌توانند به عنوان مهارکننده ویروس آبله میمون پیشنهاد شوند.

در شکل ۴ برهم‌کنش‌های ایجاد شده بین سایت‌های فعال آمینواسیدی پروتئین‌های 4QWO و 8CER با ترکیبات ۱، ۲ و ۳ ارائه شده است. در مورد پروتئین 4QWO، از مهم‌ترین این برهم‌کنش‌ها برای ترکیب ۱ می‌توان برهم‌کنش بین فسفر و نیتروژن کاتیونی با ARG A:115 اشاره کرد. برای برهم‌کنش‌های بین ترکیب ۱ با 8CER، پیوندهای هیدروژنی بین اتم‌های اکسیژن حلقه‌ی استری با ASN A:84، SER A:289، TYR A:77 و HIS A:81، پیوند هالوژنی بین اتم فلورین استخلاف ۳-فلوروآیلین با ASP A:80، برهم‌کنش‌های جذب بار بین فسفر و نیتروژن کاتیونی با ASP A:80 و TYR A:77 و برهم‌کنش

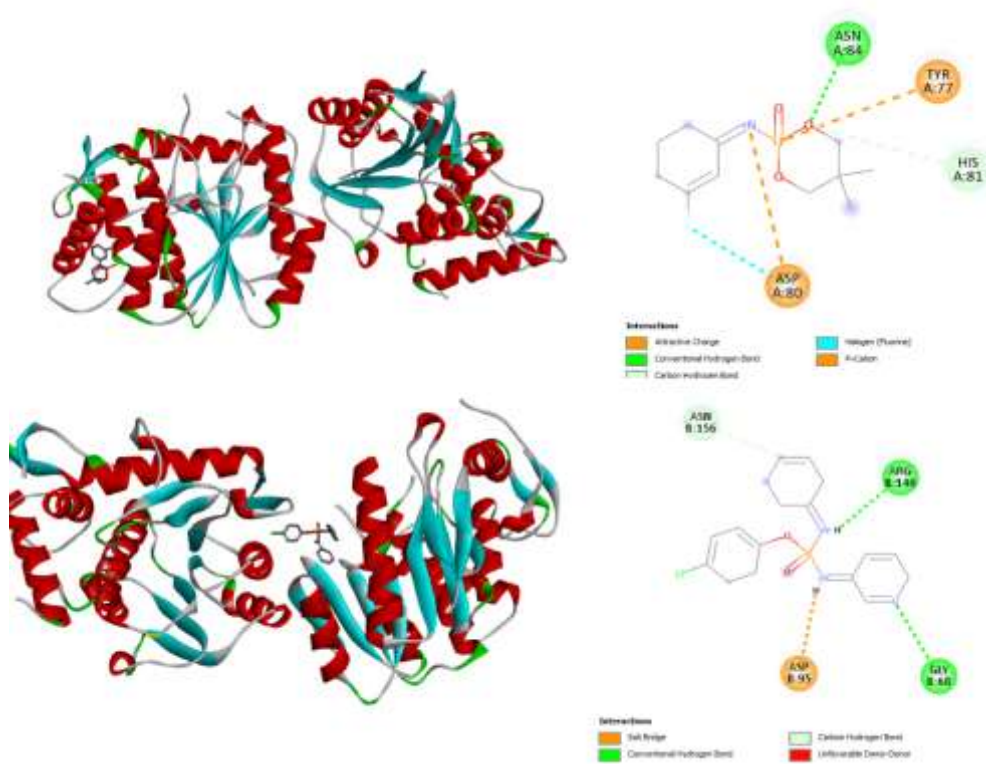
<sup>1</sup> Tecovirimat

<sup>2</sup> Theaflavin

واندروالس بین اکسیژن حلقه استری با HIS A:81 جالب توجه هستند.

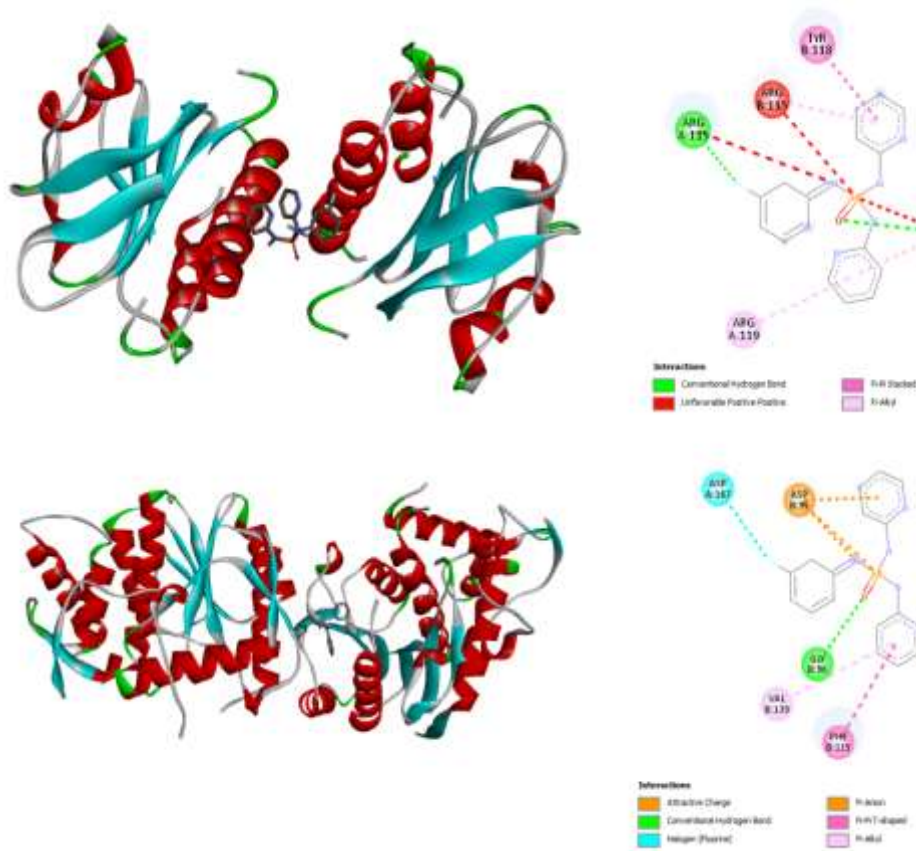


شکل ۴- نمایش‌های دوبعدی (راست) و سه بعدی (چپ) از بهترین موقعیت ترکیب‌های ۱ (بالا) و ۲ (پائین) در درون ساختار پروتئین 4QWO نشان داده شده است.



شکل ۵- نمایش‌های دوبعدی (راست) و سه بعدی (چپ) از بهترین موقعیت ترکیب‌های ۱ (بالا) و ۲ (پائین) در درون ساختار پروتئین 8CER نشان

داده شده است.



شکل ۶- نمایش‌های دوبعدی (راست) و سه بعدی (چپ) از بهترین موقعیت ترکیب ۳ در درون ساختار پروتئین‌های 4QWO (بالا) و 8CER (پائین) نشان داده شده است

در ترکیب ۲، پیوندهای هیدروژنی بین اتم اکسیژن گروه فسفریل با ARG B:119 از پروتئین 4QWO و بین اتم نیتروژن حلقه‌ی پیریدینی با ARG A:115، برهم‌کنش بین نیتروژن‌های کاتیونی با ARG A:122، ARG B:119 و ARG A:115 و برهم‌کنش  $\pi$ -آکیل بین حلقه‌ی پیریدینی با TYR A:118 دیده می‌شوند. برهم‌کنش‌های مهم ایجاد شده بین 8CER با ترکیب ۲، شامل پیوندهای هیدروژنی بین گروه NH با ARG B:140، بین حلقه‌ی پیریدین با ASN B:156 و برهم‌کنش واندروالس بین حلقه پیریدینی با ASN B:156 هستند. در مورد ترکیب ۳، پیوندهای هیدروژنی بین اتم فلئور از استخلاف ۳-فلوروآنیلین با ARG A:115 از پروتئین 4QWO و بین اکسیژن گروه فسفریل با TYR A:118، برهم‌کنش‌های  $\pi$  بین حلقه‌های آروماتیک پیریدین با TYR B:118، ARG B:115 و ARG A:119 و برهم‌کنش‌ها بین فسفر و نیتروژن کاتیونی با ARG B:115 و ARG A:115 ایجاد می‌شوند. در مورد برهم‌کنش‌ها بین پروتئین 8CER با ترکیب ۳، پیوند هیدروژنی بین اکسیژن گروه فسفریل با GLY B:96، پیوند هالوژنی بین اتم فلئور از استخلاف ۳-فلوروآنیلین با ASP A:187 و برهم‌کنش‌های  $\pi$  بین حلقه‌های آروماتیک پیریدین با PHE B:115، VAL B:139 و ASP B:95 و برهم‌کنش‌های جذب بار بین فسفر و نیتروژن کاتیونی با ASP B:95 حائز اهمیت هستند.

#### ۴- نتیجه گیری

سه ترکیب جدید فسفر آمیدی از خانواده آمیدو فسفر اسید استرها و فسفریک تری آمیدها تهیه و با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی مادون قرمز (FT-IR) و رزونانس مغناطیسی هسته ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}$ -NMR) شناسایی شدند. سپس، ترکیب‌های تهیه شده به عنوان مدل برای مختل کردن عملکرد دو ویروس کرونا و آبله میمون با استفاده از شبیه‌سازی داکینگ مولکولی مورد استفاده قرار گرفتند. با مطالعه برهم‌کنش‌های لیگاند-پروتئین (لیگاند = ترکیب‌های مورد مطالعه و پروتئین = 6M03 و 6LU7 برای ویروس کرونا و 4QWO و 8CER برای ویروس آبله میمون) انرژی‌های اتصال با مقادیر حدود ۷- کیلوکالری بر مول (در مورد ویروس کرونا) و ۸- کیلوکالری بر مول (در مورد ویروس آبله میمون) محاسبه شدند. از این رو، ترکیب‌های مورد مطالعه می‌توانند به عنوان بازدارنده در مقابل ویروس‌های ذکر شده پیشنهاد شوند. همچنین، براساس نتایج به‌دست آمده ترکیب فسفریک تری آمیدی با اسکلت اصلی  $(\text{O}=\text{P})[\text{N}]_3$  نسبت به ترکیب آمیدو فسفریک اسیداستر با اسکلت اصلی  $(\text{O}=\text{P})[\text{O}][\text{N}]_2$  یا  $(\text{O}=\text{P})[\text{O}]_2[\text{N}]$  اثر بازدارندگی بهتری نسبت به ویروس‌های کرونا و آبله میمون دارند.

#### ۵- اطلاعات تکمیلی

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) ترکیب‌های ۱ - ۳ در فایل اطلاعات تکمیلی قابل دسترسی می‌باشند.

#### ۶- تقدیر و تشکر

نویسنده مسئول از حمایت‌های مالی دانشگاه سمنان صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماید.

#### ۷- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Miyamoto, T., Kasagami, T., Asai, M., and Yamamoto, I. (1999) A novel bioactivation mechanism of phosphoramidate insecticides. *Pestic. Biochem. Physiol.* 63, 151-162.
- [2] Čadež, T., Kolić, D., Šinko, G., and Kovarik, Z. (2021) Assessment of four organophosphorus pesticides as inhibitors of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Sci. Rep.* 11, 21486.
- [3] Wang, J.-S., Zhao, H.-B., Ge, X.-G., Liu, Y., Chen, L., Wang, D.-Y., and Wang, Y.-Z. (2010) Novel flame-retardant and antidripping branched polyesters prepared via phosphorus-containing ionic monomer as end-capping agent. *Ind. Eng. Chem. Res.* 49, 4190-4196.
- [4] Yan, J., Bu, J., Bai, X., Li, J., Ren, T., and Zhao, Y. (2012) The tribological study of novel phosphorous-nitrogen type phosphoramidate additives in rapeseed oil. *Proc. IME J. J. Eng. Tribol.* 226, 377-388.
- [5] Abraham, T. W., Kalman, T. I., McIntee, E. J., and Wagner, C. R. (1996) Synthesis and biological activity of aromatic amino acid phosphoramidates of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 1-β-arabinofuranosylcytosine: evidence of phosphoramidase activity. *J. Med. Chem.* 39, 4569-4575.
- [6] Zhang, W., Fan, W., Zhou, Z., and Garrison, J. (2017) Synthesis and evaluation of radiolabeled phosphoramidate mustard with selectivity for hypoxic cancer cells. *ACS Med. Chem. Lett.* 8, 1269-1274.

- [7] Najarianzadeh, M., Tarahhomi, A., Pishgo, S., and van Der Lee, A. (2022) Experimental and theoretical study of novel amino-functionalized P(V) coordination compounds suggested as inhibitor of M<sup>Pro</sup> of SARS-CoV-2 by molecular docking study. *Appl. Organomet. Chem.* 36, e6636.
- [8] Yu, M., Chen, L., Jiang, F., Zhou, K., Liu, C., Sun, C., Li, X., Yang, Y., and Hong, M. (2017) Cation-induced strategy toward an hourglass-shaped Cu<sub>6</sub>I<sub>7</sub>-cluster and its color-tunable luminescence. *Chem. Mater.* 29, 8093-8099.
- [9] Xu, X., Yao, Y., Zhang, Y., and Shen, Q. (2007) Synthesis, reactivity, and structural characterization of sodium and ytterbium complexes containing new imidazolidine-bridged bis (phenolato) ligands. *Inorg. Chem.* 46, 3743-3751.
- [10] Kepert, D. L., Patrick, J. M., and White, A. H. (1983) Structure and Stereochemistry in f-Block Complexes of High Co-ordination Number. Part 3. The [M(bidentate ligand)<sub>2</sub>(unidentate ligand)<sub>4</sub>] System: Crystal Structures of Tetrakis (isothiocyanato)bis(octamethylpyrophosphoramido-OO")uranium(IV) and tetrachlorobis(octamethylpyrophosphoramido-OO")thorium(IV). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 559.
- [11] Furqan, M. M., Verma, B. R., Cremer, P. C., Imazio, M., and Klein, A. L. (2021) Pericardial diseases in COVID19: a contemporary review. *Curr. Cardiol. Rep.* 23, 90.
- [12] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., and Xiong, Y. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 323, 1061-1069.
- [13] Jabri, A., Kalra, A., Kumar, A., Alameh, A., Adroja, S., Bashir, H., Nowacki, A. S., Shah, R., Khubber, S., and Anmar, K. N. (2020) Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw. Open* 3, e2014780-e2014780.
- [14] Giorgi, F. M., Pozzobon, D., Di Meglio, A., and Mercatelli, D. (2022) Genomic analysis of the recent monkeypox outbreak. *Biorxiv*, <https://doi.org/10.1101/2022.06.01.494368>.
- [15] Ferdous, J., Barek, M. A., Hossen, M. S., Bhowmik, K. K., and Islam, M. S. (2023) A review on monkeypox virus outbreak: New challenge for world. *Health Sci. Rep.* 6, e1007.
- [16] Agu, P., Afiukwa, C., Orji, O., Ezeh, E., Ofoke, I., Ogbu, C., Ugwuja, E., and Aja, P. (2023) Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci. Rep.* 13, 13398.
- [17] Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., and Cui, M. (2011) Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr. Comput.-Aided Drug Des.*, 146-157.
- [18] Trott, O., and Olson, A. J. (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* 31, 455-461.
- [19] Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., and Ferrin, T. E. (2004) UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 25, 1605-1612.

- [20] Heidari, N., Tarahhomi, A., and van der Lee, A. (2022) Structural and molecular packing study of three new amidophosphoric acid esters and assessment of their inhibiting activity against SARS-CoV-2 by molecular docking. *ChemSelect* 7, e202201504.
- [21] Tarahhomi, A., van Der Lee, A., and Ośmiałowski, B. (2019) A detailed theoretical and experimental study on the N–H, P=O and C=O stretching frequencies in two new phosphoric triamides and a statistical comparison with analogous structures. *Polyhedron* 158, 215-224.
- [22] Khorram, M., Tarahhomi, A., van der Lee, A., and Excoffier, G. (2023) Structural, Hirshfeld surface and molecular docking studies of a new organotin(IV)-phosphoric triamide complex and an amidophosphoric acid ester proposed as possible SARS-CoV-2 and Monkeypox inhibitors. *Heliyon* 9.
- [23] Srivastava, A. K., Divya, P., Praveenkumar, B., and Boomishankar, R. (2015) Potentially Ferroelectric  $\{Cu^{II}L_2\}_n$  Based Two-Dimensional Framework Exhibiting High Polarization and Guest-Assisted Dielectric Anomaly. *Chem. Mat.* 27, 5222-5229.
- [24] Najarianzadeh, M., Tarahhomi, A., Pishgo, S., and van der Lee, A. (2022) Experimental and theoretical study of novel amino-functionalized P(V) coordination compounds suggested as inhibitor of  $M^{Pro}$  of SARS-COV-2 by molecular docking study. *Appl. Organomet. Chem.* 36, e6636.
- [25] Albobaledi, Z., Tarahhomi, A., Khaleghian, A., van der Lee, A., and Excoffier, G. (2024) Novel  $Co^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  complexes derived from a new N-donor pyridyl-functionalized thiophosphoric triamide ligand: structural investigation, DNA/COVID-19/Monkeypox molecular docking, and biological assays. *Appl. Organomet. Chem.* 38, e7750.
- [26] 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.
- [27] Mohapatra, R. K., Mahal, A., Ansari, A., Kumar, M., Guru, J. P., Sarangi, A. K., Abdou, A., Mishra, S., Aljeldah, M., AlShehail, B. M., Alissa, M., Garout, M., Alsayyah A., Alshehri, A. A., Saif, A., Alqahtani, A., Alshehri, F. A., Alamri, A. A., Rabaan, A. A. (2023) Molecular docking and in-silico analysis of natural biomolecules against dengue, ebola, zika, SARS-CoV-2 variants of concern and monkeypox virus. *J. Biosaf. Biosecurity.* 5, 118-132.