

Atıf İçin: Bayrakdar, A. (2023). 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen Molekülünün Kimyasal Aktivitesi, Hirshfeld yüzey analizi ve Moleküler Kenetlenme Çalışmaları. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(1), 268-277.

To Cite: Bayrakdar, A. (2023). Chemical Activity, Hirshfeld surface analysis and Molecular Docking Studies of 2-(2-Bromo-5-Fluorophenyl)-7-Methoxy-3-Nitro-2H-Thiochromene Molecule. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(1), 268-277.

2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen Molekülünün Kimyasal Aktivitesi, Hirshfeld Yüzey Analizi ve Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Alpaslan BAYRAKDAR^{1*}

Öne Çıkanlar:

- DFT/B3LYP yöntemi kullanıldı
- HOMO-LUMO yörünge analizi yapıldı
- İlaç benzerlik özellikleri incelendi

Anahtar Kelimeler:

- YFK
- Hirshfeld analizi
- İlaç benzerliği
- Kenetlenme
- Tiyokromen

ÖZET:

Bu makalede Yoğunluk Fonksiyonel Kuramı kullanılarak 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen bileşiğinin yapısal ve elektronik özellikleri teorik olarak incelendi. Molekülünün stabilitesi HOMO-LUMO moleküler orbital analizi yardımıyla tartışılmıştır. Başlıkta adı geçen bileşiğin kristal yapısındaki molekül içi ve moleküller arası etkileşimler hirshfeld yüzey analizi ile görselleştirilerek incelendi. Lipinski'nin beş kuralı, 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen molekülünün oral olarak aktif bir aday olduğunu ve yeni ilaç tasarım süreci için uygun olabileceğini gösterdi. Çalışmanın son bölümünde moleküler kenetlenme yöntemi ile 4RJ3 PDB kodlu proteinin liganda (incelenen molekül) en iyi bağlanma pozunu tespit edilerek bağlanma enerjisi ve bağlanma mekanizması incelendi.

Chemical Activity, Hirshfeld Surface Analysis and Molecular Docking Studies of 2-(2-Bromo-5-Fluorophenyl)-7-Methoxy-3-Nitro-2H-Thiochromene Molecule

Highlights:

- DFT/B3LYP was used
- HOMO-LUMO orbital analysis was performed
- Drug-likeness properties were examined

Keywords:

- DFT
- Hirshfeld analysis
- Drug-likeness
- Docking
- Thiochromene

ABSTRACT:

In this article, the structural and electronic properties of 2-(2-Bromo-5-Fluorophenyl)-7-Methoxy-3-Nitro-2H-Thiochromene were investigated theoretically using density functional theory. Molecular orbital analysis HOMO-LUMO was used to investigate the stability of the molecule. Intramolecular and intermolecular interactions in the crystal structure of the title compound were visualized by hirshfeld surface analysis and examined. Lipinski's rule of five showed that the 2-(2-Bromo-5-Fluorophenyl)-7-Methoxy-3-Nitro-2H-Thiochromene molecule is an orally active candidate and may be suitable for new drug design. In the last part of the study, the best binding pose of 4RJ3 PDB encoded protein to the ligand (the molecule under study) was determined by molecular docking method, and the binding energy and binding mechanism were examined.

¹ Alpaslan BAYRAKDAR (Orcid ID: 0000-0001-7967-2245), İğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İğdır, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Alpaslan BAYRAKDAR, e-mail: alpaslan.bayrakdar@igdir.edu.tr

GİRİŞ

İnsanlar, canlı organizmaları tehdit eden hastalık, zararlı böcekler, mantarlar, bakteriler ve tarım zararlılarına karşı farmasötik olarak etkili ve istenen biyolojik özellikleri gösteren aktif bileşiklerin bulunması için çok ciddi bir şekilde çalışmaktadır. İlaç çalışmalarında istenen farmasötik özelliklere sahip biyoaktif bileşiklerin bulunması için ilk adım genellikle bitkilerin taranmasıdır. Bu farmasötik bileşiklerden biri de birçok doğal bitkide bulunan yapısında kükürt ihtiva eden heterosiklik bileşikler olan kromenlerdir (Cui ve ark., 2008). Etkin madde tasarımlarında yapı iskelesi ile bağlantılı çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip kükürt içeren heterosiklikler oldukça önemli bileşiklerdir. Bu molekül sınıfı ve türevleri, antibakteriyel antikanser, anti-inflamasyon, anti-HIV ve antioksidan gibi daha birçok alanda biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterirler (Roy ve ark., 2014; Luque-Agudo ve ark., 2017; Ortiz ve ark., 2020; Barakat ve ark., 2021; Singh ve ark., 2021). Diğer taraftan tiyokromenler, kromenlere kıyasla doğada daha az bulunurlar ve daha az reaktiftirler. Bu özelliklerinden dolayı tiyokromenler, kromen türevlerine göre daha az çalışılmıştır (Sajadikhah ve Nassiri, 2021). Pham ve arkadaşları O atomunun bir S atomu ile değiştirildiği tiyokromen türevlerinin biyolojik aktivitesini önemli ölçüde artırabildiğini gözlemlemişlerdir (Pham ve ark., 2019).

Literatürde tiyokromenlerin meme kanseri türlerinden bazılarında karşı etkili olduğu rapor edilmiştir (Puppala ve ark., 2016; Govindarao ve ark., 2022). Son zamanlardaki küresel kanser araştırmaları, 2020 yılında 19.3 milyon yeni kanser vakasının görüldüğünü ve bunun %11,7'sini kadınlarda görülen meme kanserinin oluşturduğunu göstermektedir (Sung ve ark., 2021). Literatürde kanser türleri için hücrel büyümede rol alan çeşitli yolaklar tanımlanmış ve kanserlerdeki rolleri eleştirel olarak araştırılmıştır. Kanser tedavisinde yolaklar için her zaman daha iyi, daha duyarlı ve seçici kemoterapötik ajanlara ihtiyaç vardır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hücrelerin bölünmesi, farklılaşması gibi organizmadaki pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynayan yolaklardan biridir. EGFR ekspresyonu veya aktivitesini etkileyen mutasyonlar kanser gelişimine neden olabilirler (Zhang ve ark., 2007). Bundan dolayı, EGFR reseptörleri meme kanserinde önemli antikanser hedefleri olarak sunulmaktadır (Lee ve ark., 2012).

İlaç tasarımlarının diğer bir ayağı da son zamanlarda oldukça gelişmiş olan bilgisayar destekli, kuantum mekaniksel hesaplama teknikleri kullanan yazılımlardır. Bu yazılımlar yardımıyla klasik ilaç keşiflerine öngörüler sunarak oldukça ciddi katkılar sağlamıştır. Özellikle teorik olarak yapılan moleküler kenetlenme işlemi, protein ile ligandın en iyi kenetlenme pozunun belirlenmesi ve bu pozdaki etkileşimleri tahmin edebilmesinden dolayı ilaç tasarımı öngörüsünde oldukça önemlidir. Bu alanda yapılan teorik çalışmaların sayısı hızla artmakta ve oldukça ilgi çekmektedir.

Bu çalışmanın ilk bölümünde Pham ve arkadaşları tarafından sentezlenen tiyokromen türevi 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen bileşiğinin (Pham ve ark., 2019) yapısal ve elektronik özellikleri Yoğunluk Fonksiyonel Kuramı (YFK) yardımıyla araştırılmıştır. İkinci bölümünde ise 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen bileşiğinin ilaç benzerlik özellikleri araştırılmıştır. Son olarak EGFR reseptörler ailesinden 4RJ3 PDB kodlu protein ile moleküler kenetlenme çalışması yapılarak, başlıkta adı geçen bileşiğin biyolojik aktivitesinde halojenli sübstitüentlerin rolü ve en iyi kenetlenme pozunun ve bağlanma enerjisinin tespiti hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada başlık bileşiğine ait optimize yapı parametreleri ve bu yapıya ait diğer kuantum kimyasal hesaplamalar Gaussian 09w yazılımı kullanılarak yapıldı (Frisch, MJ ea ve ark., 2016). Moleküler yapının tasarımında ve teorik hesaplamaların sonuçlarının görüntülenmesinde Gaussview

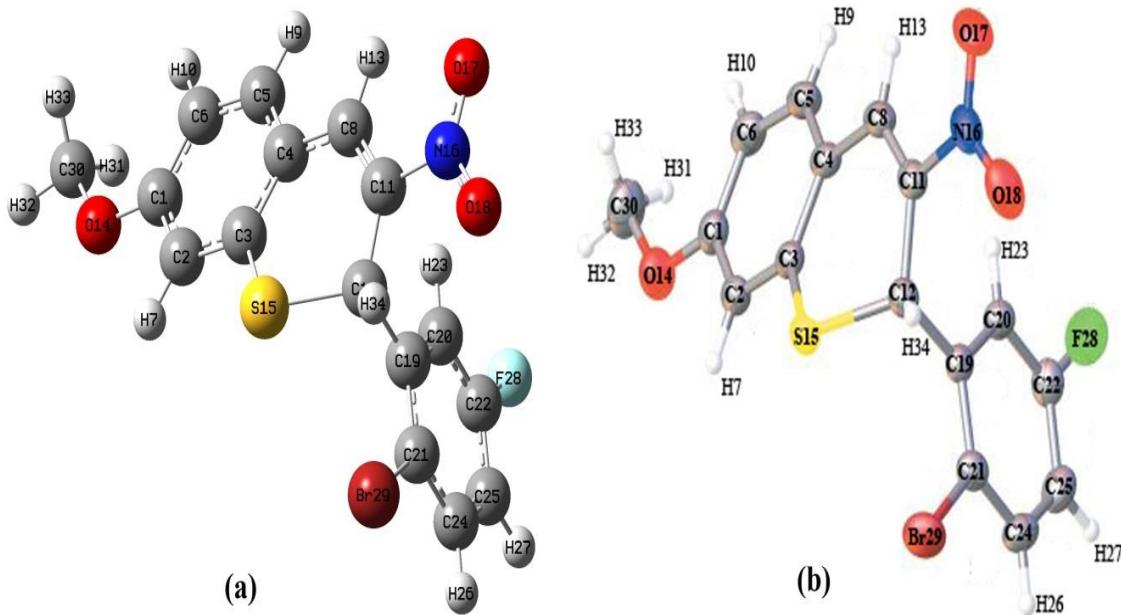
5.0.8 moleküler görüntüleme programı kullanıldı (Frisch, E ve ark., 2009). Gaussian 09w yardımıyla yapılan hesaplamalarda, YFK/B3LYP seviyesi ve 6-31 G(d,p) baz seti kullanılmıştır. Bunun yanı sıra hirshfeld yüzey analizinde kullanılan yüzey haritaları ve atomların yüzde etkileşimleri ile 2-boyutlu parmak izi tayini Crystal Explorer 3.1 programı kullanılarak elde edildi (Spackman ve McKinnon, 2002). 4JR3 hedef proteini ile başlık bileşiği arasındaki protein-ligand (P-L) etkileşimlerini incelemek için moleküler kenetleme çalışması AutoDockTools-1.5.6 (Harris ve ark., 2008) yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Protein-ligand kompleksinin, enzim ile ligand molekülü arasında meydana gelen moleküller arası etkileşimleri BIOVIA Discovery Studio yazılımı yardımıyla analiz edildi (Biovia, 2020).

BULGULAR VE TARTIŞMA

Geometrik Yapı

2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen bileşiğinin YFK/B3LYP metodu ve 6-31G(d,p) baz setiyle elde edilen optimize edilmiş moleküler yapısı ve bu yapıya ait bağ uzunlukları ve bağ açıları gibi parametreler sırasıyla Şekil 1 ve Çizelge 1'de verilmiştir. Seçilen moleküler yapı parametrelerinin deneysel değerleri literatürden alınarak (Pham ve ark., 2019) ve Çizelge 1'de hesaplanan değerlerle karşılaştırılmıştır. Teorik ve deneysel değerler Şekil 2'de verilen korelasyon grafikleri vasıtasıyla kıyaslandı. Şekil 2'de açıkça görüldüğü gibi R^2 korelasyon değerleri bağ uzunlukları ve bağ açıları için sırasıyla 0.973 ve 0.964 olarak bulunmuştur. R^2 değerleri deneysel değerlerin teorik olarak hesaplanan optimize yapı değerleriyle iyi bir uyum içinde olduğunun göstergesidir.

Çizelge 1'de açıkça görüldüğü gibi teorik olarak hesaplanan C-N, C-C, N-O, C-O, C-S, C-Br ve C-F bağ değerleri deneysel sonuçlara çok yakın çıkmıştır. Diğer taraftan C-H uzunluklarının teorik değerleri 1.08 Å ile 1.10 Å arasında hesaplanmasına rağmen deneysel değerleri 0.93 Å - 0.98 Å arasında gözlenmiştir. Bu sapmaların nedeni, X-ışını kırınımında hidrojen atomlarının saçılma faktörlerinin düşük olmasıdır.

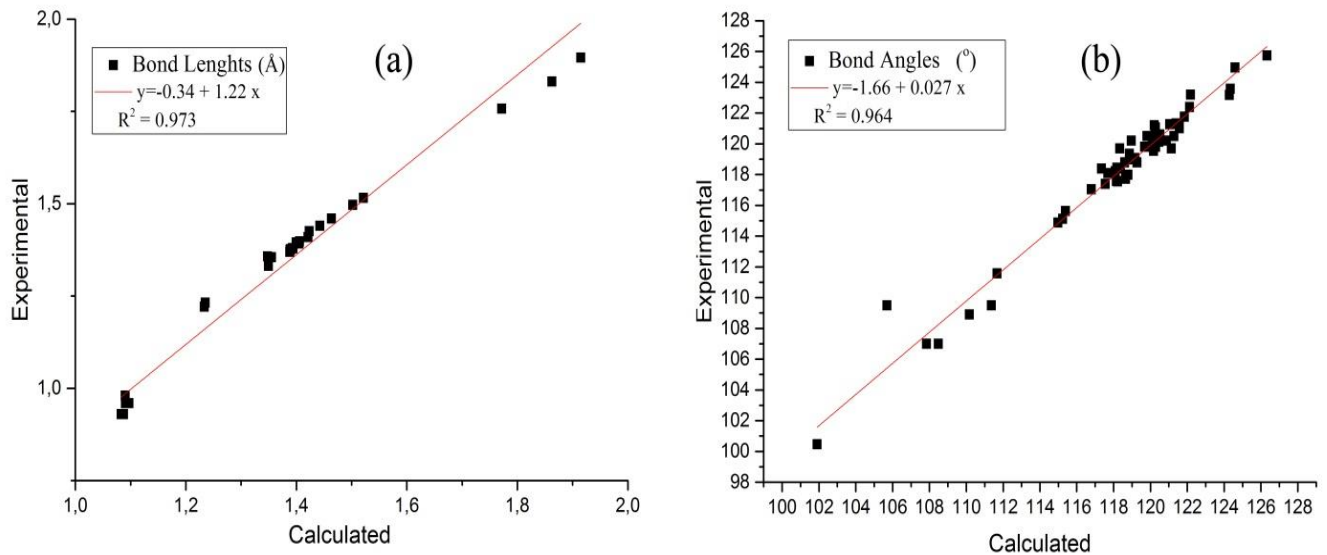


Şekil 1. Başlık bileşiğinin, (a) YFK/B3LYP 6-31G(d,p) baz setiyle hesaplanan optimize yapısı ve (b) Deneysel olarak bulunan optimize yapısı

Çizelge 1. Başlık Bileşiğinin Optimize Yapısına Ait YFK/B3LYP 6-31G(d,p) Baz Setiyle Hesaplanan Bağ Uzunlukları ve Bağ Açılıarı

Atomlar	Bağ uzunlukları (Å)		Atomlar	Bağ açıları ^o		Atomlar	Bağ açıları ^o		Atomlar	Bağ açıları ^o	
	Teo.	Den.*		Teo.	Den.*		Teo.	Den.*		Teo.	Den.*
C11-C12	1.50	1.50	C25-H27	1.08	0.93	C3-S15 -C12	101.90	100.47	C21-C24-H26	119.68	119.8
C11-N16	1.46	1.46	C2-C3	1.39	1.377	O14-C30-H32	105.69	109.50	C5-C6-H10	119.81	120.5
C12-C19	1.52	1.52	C2-H7	1.09	0.93	C19-C12-H34	107.84	107.00	C21-C24-C25	120.03	120.5
C12-H34	1.09	0.98	C30-H31	1.10	0.96	C11-C12-H34	108.48	107.00	C2-C3-C4	120.11	120.41
C12-S15	1.86	1.83	C30-H32	1.09	0.96	C11-C12-S15	110.16	108.90	C2-C1-C6	120.16	119.93
C19-C20	1.40	1.40	C30-H33	1.10	0.96	O14-C30-H33	111.36	109.50	C19-C20-C22	120.17	119.55
C19-C21	1.40	1.39	C3-C4	1.42	1.41	O14-C30-H31	111.36	109.50	C22-C25-H27	120.21	121.2
C1-C2	1.40	1.39	C3-S15	1.77	1.76	S15-C12-C19	111.66	111.58	C5-C4-C8	120.28	121.07
C1-C6	1.40	1.39	C4-C5	1.41	1.4	C11-C12-C19	114.98	114.88	C25-C24-H26	120.29	119.8
C1-O14	1.36	1.36	C4-C8	1.44	1.44	C2-C1-O14	115.24	115.12	C19-C21-29	120.47	120.14
C20-C22	1.39	1.37	C5-C6	1.39	1.38	C12-C11-N16	115.40	115.63	C1-C2-C3	120.52	120.61
C20-H23	1.08	0.93	C5-H9	1.09	0.93	C11-N16-O18	116.80	117.04	C19-C20-H23	120.87	120.2
C21-Br29	1.91	1.90	C6-H10	1.08	0.93	C11-C8-H13	117.34	118.40	C12-C19-C21	121.04	121.27
C21-C24	1.39	1.38	C8-C11	1.35	1.33	C20-C19-C21	117.56	117.40	C3-C2-H7	121.14	119.7
C22-C25	1.39	1.37	C8-H13	1.09	0.93	C24-C21-29	117.69	118.09	C1-C6-H10	121.27	120.5
C22-F28	1.35	1.36	N16-O17	1.23	1.22	C2-C3-S15	118.10	118.22	C12-C19-C20	121.39	121.32
C24-C25	1.39	1.38	N16-O18	1.24	1.23	C3-C4-C5	118.16	117.59	C3-C4-C8	121.54	121.27
C24-H26	1.08	0.93	O14-C30	1.42	1.43	C8-C11-N16	118.18	118.44	C24-C25-H27	121.57	121.2
						C22-C25-C24	118.22	117.55	C4-C3-S15	121.58	121.01
						C1-C2-H7	118.34	119.70	C19-C21-C24	121.84	121.77
						C4-C8-H13	118.37	118.40	C4-C5-C6	122.13	122.39
						C4-C5-H9	118.60	118.80	C20-C22-C25	122.18	123.2
						C20-C22-F28	118.65	117.72	C4-C8-C11	124.28	123.18
						C1-O14-C30	118.78	117.99	O17-N16-O18	124.34	123.58
						C11-N16-O17	118.86	119.36	C6-C1-O14	124.60	124.95
						C1-C6-C5	118.92	118.98	C8-C11-C12	126.33	125.74
						C22-C20-H23	118.96	120.20	H32-C30-H33	109.41	
						C25-C22-F28	119.16	119.08	H31-C30-H32	109.42	
						C6-C5-H9	119.27	118.80	H31-C30-H33	109.51	

*Ref (Pham ve ark., 2019)' dan alınmıştır. Teo: teorik, Den: Deneysel

**Şekil 2.** Başlık bileşiğine ait optimize yapının teorik ve deneysel parametreleri arasındaki korelasyon grafikleri (a) bağ uzunlukları arasındaki korelasyonlar, (b) bağ açıları arasındaki korelasyonlar

Homo-Lumo Orbitalleri

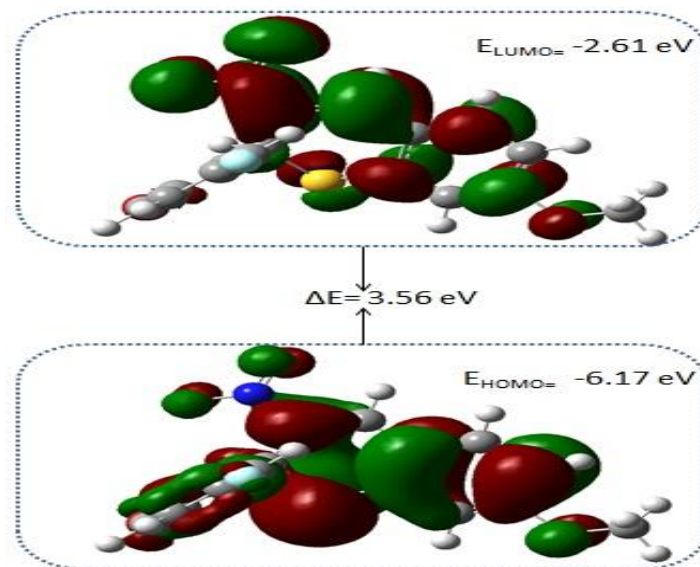
Moleküler orbital analizinde en yüksek dolu moleküler orbital HOMO ve en az dolu moleküler orbital LUMO orbitali olarak adlandırılır. Moleküler orbital analizi, kimyasal bileşiklerin reaktivitesini

anlamada çok önemli bir rol oynar. Ayrıca bu özel orbitaller bileşiğin karakteristik ve elektronik özelliklerinin anlaşılmasında çok faydalıdır. HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki enerji boşluğu, molekül içi ve moleküller arası yük transferinin belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. HOMO enerjisi doğrudan iyonlaşma potansiyeli ve LUMO enerjisi doğrudan elektron ilgisi ile ilgilidir (Breda ve ark., 2006; Shahidha ve ark., 2015). Bu çalışmada başlıkta adı geçen bileşik için HOMO-LUMO moleküler orbital analizi YFK/B3LYP metodu ve 6-31G(d,p) baz setiyle hesaplanarak HOMO-LUMO orbitallerine ait 3D çizimleri Şekil 3'te gösterilmiştir. HOMO -8.04 eV, LUMO 2,31 eV ve bunlar arasındaki enerji farkı 3.6 eV olarak bulunmuştur. Diğer taraftan iyonlaşma potansiyeli(I) 8.04 eV, elektron ilgisi(A) 2.31 eV, kimyasal sertliği(η) 2.86 eV, kimyasal yumuşaklığı(S) 0.18 eV⁻¹, kimyasal potansiyeli(μ) -5.17 eV⁻¹, elektronegatiflik(χ) 5.17 eV ve elektrofilik indeks(ω) 38.30 eV⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

1.5 eV'den büyük HOMO-LUMO enerji farkı (ΔE) değerleri, moleküllerin termodinamik olarak kararlı ve dirençli olduğu anlamına gelir (Tasli ve ark., 2021). Termodinamik kararlılık, bir sistem en düşük enerji seviyesinde veya çevresiyle kimyasal dengede olduğunda ortaya çıkar. Bu nedenle, 3.56 eV'luk enerji farkı, bileşiğin termodinamik olarak kararlı olduğunu gösterdi.

Çizelge 2. B3LYP/6-31G(d,p) Temel Seti Üzerinden TD-YFK Yöntemi Kullanılarak Absorpsiyon Dalga Boyu λ (nm), Uyarma Enerjileri E (eV) ve Osilatör Güçleri (f) Gibi Başlıktaki Bileşiğin Teorik Elektronik Absorpsiyon Spektrum Değerleri

TD-B3LYP/6-31G++(d,p)	Geçişler		
	λ (nm)	E (eV)	f
422	2.94	0.0426	H-1->LUMO (10%), HOMO->LUMO (87%)
363	3.42	0.0193	H-2->LUMO (79%), H-1->LUMO (19%)
350	3.55	0.3324	H-2->LUMO (18%), H-1->LUMO (67%), HOMO->LUMO (11%)



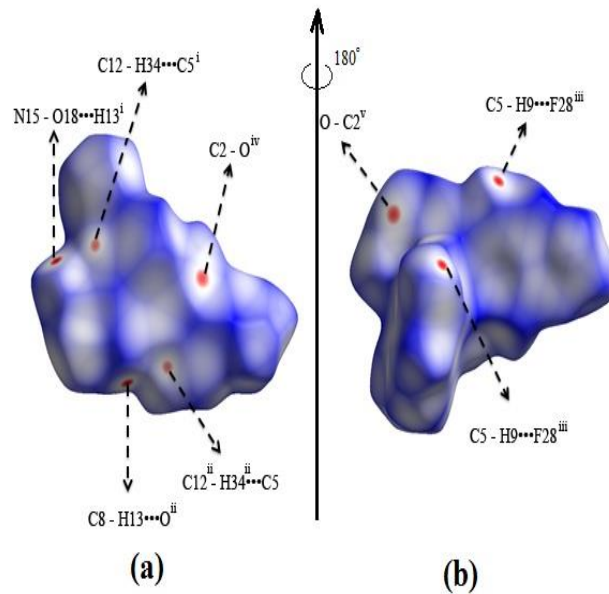
Şekil 3. Başlıkta adı geçen bileşiğin HOMO-LUMO orbitalleri

HOMO-LUMO moleküler orbital analizini desteklemek ve başlık molekülünün elektronik geçiş özelliklerini belirlemek için Gaussian 09w paket programı yardımıyla gaz fazında UV-vis spektrumu hesaplanmıştır. Hesaplanan UV-vis spektrumuna ait parametreler Çizelge 2'de sunulmuştur. Ayrıca yapılan hesaplama ile HOMO-LUMO orbitallerinin majör katkı oranları arasındaki geçişlerin yüzde katkıları ile birlikte hangi seviyeler arasında gerçekleştiği Çizelge 2'de verilmiştir. Çizelge 2'de gösterildiği gibi, 422, 363 ve 350 nm'deki teorik absorpsiyon değerleri sırasıyla 0.0426, 0.0193 ve

0.3324 osilatör frekanslarına karşılık gelmektedir. Çizelge 2’de görüldüğü gibi geçişlere yapılan ana katkılar HOMO->LUMO (%87), H-2->LUMO (%79), H-1->LUMO (%67) olarak hesaplanmıştır.

Hirshfeld Yüzey Analizi

Moleküller arası etkileşimler, kristaldeki moleküllerin paketlenmesinde büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada başlık bileşiğinin moleküller arası etkileşimleri hirshfeld yüzey analizi yardımıyla görselleştirilerek incelendi. Moleküller arası etkileşimlere atomlardan gelen katkılar iki boyutlu parmak izi çizimleri yardımıyla araştırılmıştır. Şekil 4(a) ve (b), -0.089 ila 1.077 a.u aralığında dnorm üzerinde çizilen başlık bileşiğinin üç boyutlu hirshfeld yüzeyinin ön ve arka taraflarını göstermektedir.



Şekil 4. Dnorm üzerinde çizilen başlık bileşiğinin üç boyutlu hirshfeld yüzeyinin (a) ön ve (b) arka tarafları

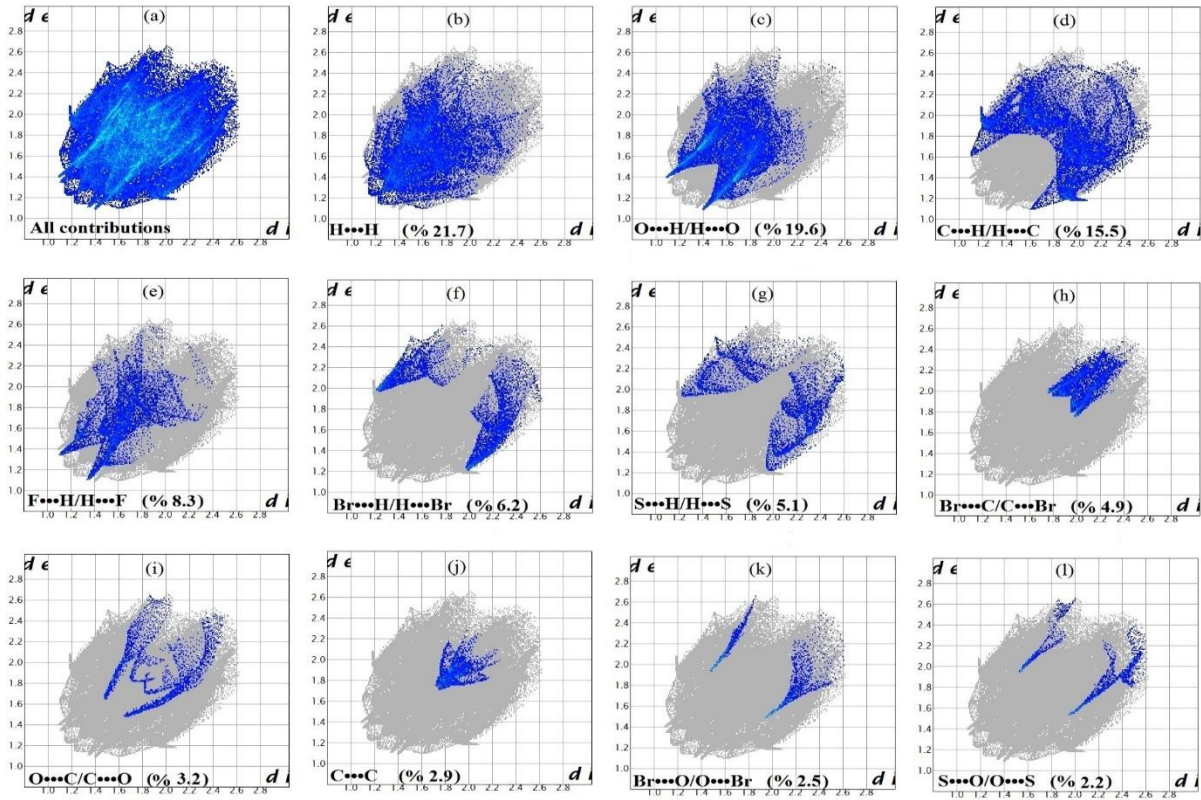
Kırmızı ve mavi bölgeler sırasıyla Van der Waals yarıçaplarından daha kısa ve daha uzun temaslara karşılık gelir. Şekil 4a ve b'deki hirshfeld yüzey haritasında görülen koyu kırmızı noktalar, alıcı ve verici atomların neden olduğu güçlü hidrojen bağlarını temsil ederken, diğer moleküller arası etkileşimler açık kırmızı noktalarla temsil edilir. Şekil 5(a)-(l)'de gösterilen hirshfeld yüzeyinden türetilen iki boyutlu parmak izi çizimleri moleküller arası gerçekleşen spesifik etkileşimlerin nispi yüzde katkısını ve her bir etkileşim türüne karşılık gelen yüzeyin görelî alanı için görsel bir temsil sağlar (Wolff ve ark., 2012).

Çizelge 3. Atomlar Arası Temasların Hirshfeld Yüzeyine Katkı Yüzdeleri

Temaslar	Katkı Yüzdeleri (%)	Temaslar	Katkı Yüzdeleri (%)
H...H	21.7	Br...C/C...Br	4.9
O...H/H...O	19.6	O...C/C...O	3.2
C...H/H...C	15.5	C...C	2.9
F...H/H...F	8.3	Br...O/O...Br	2.5
Br...H/H...Br	6.2	S...O/O...S	2.2
S...H/H...S	5.1		

Başlıkta adı geçen molekül için hirshfeld yüzey analizinin nicel sonuçları, hirshfeld yüzeyine katkıda bulunan tüm molekül içi ve moleküller arası temas katkı oranı %2'in üzerinde olan etkileşimler için Çizelge 3'te sunulmuştur. Tartışılan molekül için yapılan hirshfeld yüzey analizinde en büyük katkıların H...H, O...H/H...O ve C...H/H...C etkileşimlerinden geldiği Çizelge 3'ten açıkça anlaşılmaktadır. Şekil 5(a)-(l) ve Çizelge 3'te hirshfeld yüzey analizinden elde edilen veriler, çeşitli hidrojen bağlarının ve moleküller arası etkileşimlerin varlığı için nitel kanıt sağlar. Parmak izi

haritalarındaki oluşan şekiller, moleküller arasındaki etkileşimler hakkında da bilgi verir. Moleküler paketlemede belirgin olan $H\cdots H$ kontakları, Şekil 5(b)'de görüldüğü gibi parmak izi çizim bölgesinin ortasında çift geniş tepelerle birlikte saçılmış noktalar olarak görünür. $C\cdots H$ kontakları parmak izi çizim bölgesinin kenarlarında bir çift kanat ile kendini gösterir (Şekil 5d).



Şekil 5. Başlıktaki bileşiğin (a) tüm (b) $H\cdots H$, (c) $O\cdots H/H\cdots O$, (d) $C\cdots H/H\cdots C$, (e) $F\cdots H/H\cdots F$, (f) $Br\cdots H/H\cdots Br$, (g) $S\cdots H/H\cdots S$, (h) $Br\cdots C/C\cdots Br$, (i) $C\cdots C$, (k) $Br\cdots O/O\cdots Br$ ve (l) $S\cdots O/O\cdots S$ etkileşimlerine ait parmak izi çizimleri

Başlık bileşiği için, H-bağ etkileşimlerine atfedilen $H\cdots O$ kontakları, iki boyutlu parmak izi haritasında iki keskin simetrik sivri uç olarak ortaya çıkar bu güçlü hidrojen bağlarının özelliğidir. Bu uzun sivri uçların varlığı Şekil 5(c)'de gösterilmiştir. Moleküller arası $O\cdots H$ ve $H\cdots O$ kontakları 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen kristalinin hirshfeld yüzeyine %19.6 oranında katkı sağlar.

İlaç Benzerlik Özellikleri

Bileşiklerin ilaca benzer bir yapıya sahip olup olmadığını ve canlı organizmalardaki aktivitesini tespit edebilmek için Lipinskinin beş kriteri, Veber ve Egan kriterleri gibi bazı kriterler vardır. Bu çalışmada başlıkta adı geçen bileşiğin ilaç benzerlik özellikleri Lipinski kriterleri kullanılarak araştırılmıştır. Lipinski'nin beş kuralı, bileşiğin ilaç benzerliğini hesaplamak ve ayrıca belirli bir farmakolojik veya biyolojik aktiviteye sahip kimyasal bir bileşiğin insanlarda aktif ve oral olarak aktif bir ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için yapılan bir analiz yöntemidir (Lipinski, 2004). Lipinski kriterlerine göre kimyasal yapı sınırlamaları, molekül ağırlıkları için ≤ 500 , hidrojen bağı alıcı sayıları için ≤ 10 , hidrojen bağı verici sayıları için ≤ 5 ve bileşiklerin lipofilikliği ($\log P$ veya $\log P$) ≤ 5 olarak tanımlanır.

Başlıkta adı geçen bileşiğin ilaç benzerliği özellikleri Lipinskinin beş kriterine göre SwissADME web aracı yardımıyla hesaplanarak ilgili parametreler Çizelge 4'te verilmiştir. Çizelge 4'te açıkça

görüldüğü gibi bir ihlal söz konusu değildir. İhlalin olmayışı başlıkta adı geçen bileşiğin insanlarda oral olarak aktif bir ilaç olmasını engelleyecek bir şey olmadığı anlamına gelir.

Çizelge 4. Lipinskinin Beş Kriterine Göre Başlıkta Adı Geçen Bileşiğin İlaç Benzerlik Özellikleri

Lipinskinin beş kriteri	Kabul aralığı	2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen	
		Teorik	Sonuç
Moleküler kütle (Da) (MW)	≤500	194.09	✓
Hidrojen bağı vericileri (HBV)	≤5	1	✓
Hidrojen bağı alıcıları (HBA)	≤10	6	✓
LogP	≤5	1.16	✓

Moleküler Kenetleme Çalışması

Ligandın hazırlanması

2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen optimize yapısı OpenBabel yazılımı ile pdbqt uzantılı dosyaya dönüştürülerek ligand molekülü kenetlenme sürecine hazırlandı.

Proteinin hazırlanması

Moleküler kenetlenme çalışması için EGFR reseptör ailesinden 4RJ3 PDB kodlu protein veri bankasından indirildi. 4RJ3'ün aktif kalıntıları Discovery Studio BIOVIA yardımıyla belirlenerek yapısında bulunan su molekülleri, hetatm ve ligand grupları silindi. Bir sonraki adımda hedef proteinlere polar hidrojen atomları ve Kollman yükleri AutoDockTools-1.5.6 yardımıyla ilave edilerek kenetlenme süreci öncesi işlemler tamamlandı.

Kenetlenme çalışması

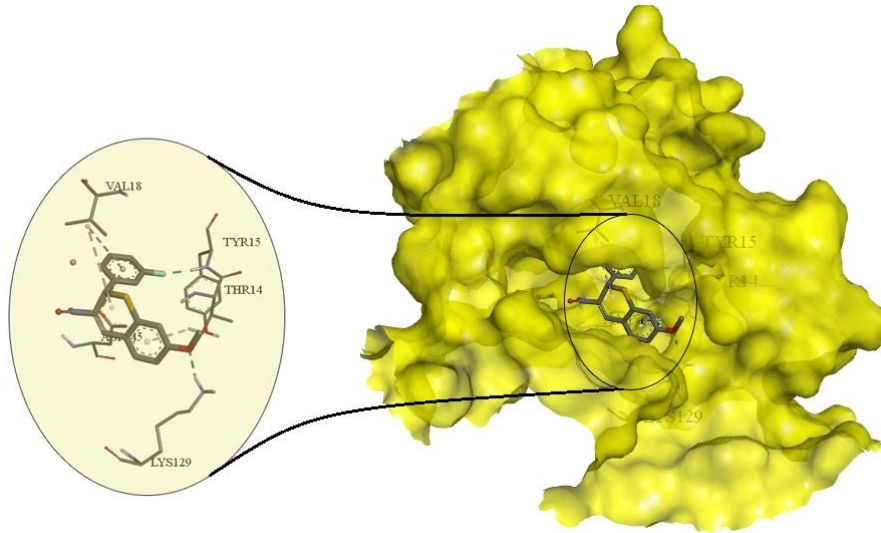
Kenetlenme çalışmasında ligand (incelenen molekül) veya ligandların proteine ait aktif kalıntıların olduğu boşluğa kenetlenmesi ve bu süreçte oluşan bağlanma enerjilerinin hesaplanması amaçlanmaktadır. AutoDockTools-1.5.6 yazılımı yardımıyla kenetlenme işleminin gerçekleşeceği boşluğun ızgara sınırları 58 x 66 x 80 olarak 4RJ3'nin aktif kalıntılarını (Ile10, Glu12, Val18, Ala31, Phe80, Glu81, Leu83, His84, Asp86, Lys129, Gln131, Leu134, Asp145, Val164 ve Thr165) içine alacak şekilde ayarlandı. 4RJ3 ile ligand arasındaki kenetlenme işleminin sonucunda 4RJ3 ile ligand arasında elde edilen $-7.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ bağlanma enerjisine sahip en iyi bağlanma konformasyonu Şekil 6'da sunulmuştur. Diğer taraftan bu konformasyona ait ligandın etkileştiği aktif kalıntılar, etkileşim türleri ve bağ uzunlukları Çizelge 5'te verilmiştir.

Çizelge 5. 4RJ3 Reseptörü İle Başlıkta Adı Geçen Bileşik Arasındaki Protein-ligand Etkileşimleri

Ligand	ΔG (kcal.mol ⁻¹)	Reseptör (4RJ3)		
		Aktif kalıntılar	Bağ Tipi	Uzunluk (Å)
2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen	-7.0	Tyr15	Geleneksel hidrojen bağı; Halojen (Flor)	1.93
		Lys129	Geleneksel Hidrojen bağı	2.25
		Asp145	Pi-Anyon	3.50
		Thr14	Pi-Donör Hidrojen bağı	3.30
		Val18	Alkil bağı	5.27
		Val18	Pi-Alkil bağı	4.87

2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen bileşiği, 4RJ3'nin Tyrosine-(TYR15), Lysine-(LYS129), Aspartic Acid-(ASP145), Valine-(VAL18) ve Threonine-(THR14) amino asitleri ile sırasıyla geleneksel hidrojen bağı; Halogen (Flor), geleneksel hidrojen bağı, Pi-Anyon, Alkil, Pi-Alkil ve Pi-Donör Hidrojen bağı yaptığı bulundu. Moleküler kenetlenme çalışmasında bulunan -7.0 kcal/mol bağlanma enerjisi, kenetlenme işleminin başarılı olduğunun bir göstergesidir.

Diğer taraftan Çizelge 5' den anlaşılacağı gibi etkileşimler arasında halojen grubundan flor atomu ile TYR15 arasında gerçekleşen hidrojen bağı, halojenli sübstitüentlerin biyolojik aktiviteye katkıda bulunduğunun bir kanıtıdır.



Şekil 6. 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen ile 4R3J'nin bağlanma bölgeleri arasındaki moleküler kenetlenme etkileşimleri

SONUÇ

Korelasyon sonuçları deneysel ve teorik olarak hesaplanan optimize yapı parametrelerinin birbiriyle uyumlu olduğunu göstermiştir. Başlık bileşiğinin HOMO-LUMO moleküler orbital enerjileri hesaplandığında molekülün kararlı olduğu görüldü. Hirshfeld yüzey analizi, 2-(2-Bromo-5-Florofenil)-7-Metoksi-3-Nitro-2H-Tiyokromen bileşiğinin kristal paketlenmesinde esas olarak H···O etkileşimlerinin sorumlu olduğunu doğrular. Parmak izi grafikleri, toplam hirshfeld yüzey alanına en büyük katkının %21.7 ile H···H kontaklarından kaynaklandığını gösterir. Lipinski kriterlerine göre başlıkta adı geçen bileşik canlı organizmalarında oral olarak kullanılabilir. Moleküler kenetleme çalışması, başlıkta adı geçen bileşik ve türevlerinin EGFR reseptör ailesindeki proteinler için gelecek vadeden bileşikler olduğunu gösterdi.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma (Hibe No: 2013FBE013) numaralı proje tarafından desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

- Barakat, A., Islam, M. S., Ali, M., Al-Majid, A. M., Alshahrani, S., Alamary, A. S., . . . Choudhary, M. I. (2021). Regio- and stereoselective synthesis of a new series of spirooxindole pyrrolidine grafted thiochromene scaffolds as potential anticancer agents. *Symmetry*, 13(8), 1426.
- Biovia, D. S. (2020). BIOVIA discovery studio. *Dassault Systèmes*.
- Breda, S., Reva, I., Lapinski, L., Nowak, M., & Fausto, R. (2006). Infrared spectra of pyrazine, pyrimidine and pyridazine in solid argon. *Journal of Molecular Structure*, 786(2-3), 193-206.
- Cui, S.-L., Wang, J., & Wang, Y.-G. (2008). Efficient synthesis of 2-imino-1, 2-dihydroquinolines and 2-imino-thiochromenes via copper-catalyzed domino reaction. *Tetrahedron*, 64(3), 487-492.

- Frisch, E., Hratchian, H. P., & Dennington, R. (2009). II, et al., Gaussview, Version 5.0. 8, Gaussian. *Inc. Wallingford CT*.
- Frisch, M. e., Trucks, G., Schlegel, H., Scuseria, G., Robb, M., Cheeseman, J., . . . Nakatsuji, H. (2016). Gaussian 16: Gaussian, Inc. Wallingford, CT.
- Govindarao, K., Srinivasan, N., Suresh, R., Raheja, R., Annadurai, S., Bhandare, R. R., & Shaik, A. B. (2022). Quinoline conjugated 2-azetidinone derivatives as prospective anti-breast cancer agents: In vitro antiproliferative and anti-EGFR activities, molecular docking and in-silico drug likeliness studies. *Journal of Saudi Chemical Society*, 26(3), 101471.
- Harris, R., Olson, A. J., & Goodsell, D. S. (2008). Automated prediction of ligand-binding sites in proteins. *Proteins: structure, function, and bioinformatics*, 70(4), 1506-1517.
- Lee, M. J., Albert, S. Y., Gardino, A. K., Heijink, A. M., Sorger, P. K., MacBeath, G., & Yaffe, M. B. (2012). Sequential application of anticancer drugs enhances cell death by rewiring apoptotic signaling networks. *Cell*, 149(4), 780-794.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- Luque-Agudo, V., Albarrán-Velo, J., Fernández-Bolaños, J., López, O., Light, M., Padrón, J., . . . Gil, M. (2017). Synthesis and antiproliferative activity of sulfa-Michael adducts and thiochromenes derived from carbohydrates. *New Journal of Chemistry*, 41(8), 3154-3162.
- Ortiz, C., Echeverri, F., Robledo, S., Lanari, D., Curini, M., Quiñones, W., & Vargas, E. (2020). Synthesis and Evaluation of Antileishmanial and Cytotoxic Activity of Benzothiopyrane Derivatives. *Molecules*, 25(4), 800.
- Pham, C. T., Mac, D. H., & Bui, T. T. T. (2019). Crystal structures of 2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-8-ethoxy-3-nitro-2H-thiochromene and 2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-7-methoxy-3-nitro-2H-thiochromene. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 75(11), 1783-1786.
- Puppala, M., Zhao, X., Casemore, D., Zhou, B., Aridoss, G., Narayanapillai, S., & Xing, C. (2016). 4H-Chromene-based anticancer agents towards multi-drug resistant HL60/MX2 human leukemia: SAR at the 4th and 6th positions. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(6), 1292-1297.
- Roy, R., Rakshit, S., Bhowmik, T., Khan, S., Ghatak, A., & Bhar, S. (2014). Substituted 3-E-styryl-2 H-chromenes and 3-E-styryl-2 H-thiochromenes: synthesis, photophysical studies, anticancer activity, and exploration to tricyclic benzopyran skeleton. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(14), 6603-6614.
- Sajadikhah, S. S., & Nassiri, M. (2021). Synthesis of 2H-thiochromene derivatives (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 57(11), 1073-1075.
- Shahidha, R., Al-Saadi, A. A., & Muthu, S. (2015). Vibrational spectroscopic studies, normal co-ordinate analysis, first order hyperpolarizability, HOMO–LUMO of midodrine by using density functional methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 134, 127-142.
- Singh, S. K., Yadav, M. S., Singh, A. S., Agrahari, A. K., Mishra, N., Kumar, S., & Tiwari, V. K. (2021). d-Glucosamine as the Green Ligand for Cu (I)-Catalyzed Regio-and Stereoselective Domino Synthesis of (Z)-3-Methyleneisoindoline-1-ones and (E)-N-Aryl-4 H-thiochromen-4-imines. *ACS omega*, 6(32), 21125-21138.
- Spackman, M. A., & McKinnon, J. J. (2002). Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm*, 4(66), 378-392.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tasli, P. T., Soganci, T., Kart, S. O., Kart, H. H., & Ak, M. (2021). Quantum mechanical calculations of different monomeric structures with the same electroactive group to clarify the relationship between structure and ultimate optical and electrochemical properties of their conjugated polymers. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 149, 109720.

- Wolff, S., Grimwood, D., McKinnon, J., Turner, M., Jayatilaka, D., & Spackman, M. (2012). CrystalExplorer (Version 3.1). *University of Western Australia*.
- Zhang, H., Berezov, A., Wang, Q., Zhang, G., Drebin, J., Murali, R., & Greene, M. I. (2007). ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *The Journal of clinical investigation*, 117(8), 2051-2058.