

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна

VI Всеукраїнська наукова
конференція студентів та аспірантів
"Хімічні Каразінські читання - 2014"
(ХКЧ'14)

Тези доповідей

22–24 квітня 2014 року

Харків
2014

<u>Дан Е. Л., Бутенко Э. О.</u> Особенности удаления сульфидов и сероводорода из промышленных сточных вод.....	116
<u>Дюжева А. И., Жук Л. П., Чмиленко Ф. А.</u> Влияние PURO FLOCK 890 На химико-аналитические свойства азокрасителя магнезона ХС	118
<u>Кац А. А., Луценко Н. В., Мироняк М. О., Ткач В. І.</u> Іонометричне визначення таніну.....	119
<u>Клименко Ю. В., Юрченко О. И., Титова Н. П.</u> Повышение чувствительности атомно-абсорбционного определения железа	120
<u>Козлов А. А., Пантелеймонов А. В.</u> Оценка надежности идентификации аналитов с использованием процедуры нечеткой кросс-валидации	122
<u>Кравченко В. В., Ивкова Т. И., Беликов К. Н.</u> Изучение условий спектрофлуориметрического определения европия в некоторых щелочногалоидных материалах.....	123
<u>Кулинич О. В., Старова В. С., Запорожець О. А.</u> Флуоресцентні та агрегаційні властивості фосфоровмісних дендримерів з термінальними β-дикетонними групами.....	125
<u>Кучерявий Ю. М., Варинський Б. О., Юрченко І. О., Литвиненко Т. М., Рудь А. М.</u> Оптимізація умов рідинної хромато-мас-спектрометрії для перевірки молекулярної маси та чистоти синтезованих біологічно активних сполук	126
<u>Ляшенко В. В., Юрченко О. И., Титова Н. П.</u> Атомно–абсорбционное определение меди с применением поверхностно–активных веществ.....	127

Органічна хімія

<u>Antypenko O. M., Racimbazafi L. M., Antypenko L. M.</u> Docking studies of the tetrazolo[1,5-c]quinazolin-(6H)-5-on(thion)s to <i>candida albicans</i> dihydrofolate reductase	154
<u>Болібрux X.Б., Кархут А. І., Шах Ю. І., Кудрінецька А. В., Половкович С. В.</u> Синтез та дослідження будови продуктів взаємодії 2,3-біс(бромометил)хіноксаліну із рядом заміщених гідразинів	156
<u>Варениченко С. А., Фарат О. К., Марков В. И.</u> Внутримолекулярная перегруппировка спиро-производных хиначолинов под действием реагента вильсмайера-хаака.....	158
<u>Волосюк В. В., Омельченко А. Ю., Немченко Ю. А.</u> Про перебіг гетероциклізації арилгліюксалів з тіосечовинами	160
<u>Гелеверя А. А., Богза С. Л., Николаев А. С., Суйков С. Ю., Попов В. Ю.</u> Метод синтеза производного гомофталево́й кислоты на основе реакции эшенмозера.....	162
<u>Гоцуля А. С., Васильев Д. А., Прийменко А. О.</u> Синтез 7-замещенных производных 1,3-диметил-7H-пурин-2,6-диона.....	163
<u>Грищенко А. А., Нестерова Е. Ю., Компанец М. А.</u> N-алкильные пиридиниевые соли с N-оксифталиимид анионом	164

DOCKING STUDIES OF THE TETRAZOLO[1,5-*c*]QUINAZOLIN-(6*H*)-5-ON(THION)S TO *CANDIDA ALBICANS* DIHYDROFOLATE REDUCTASE

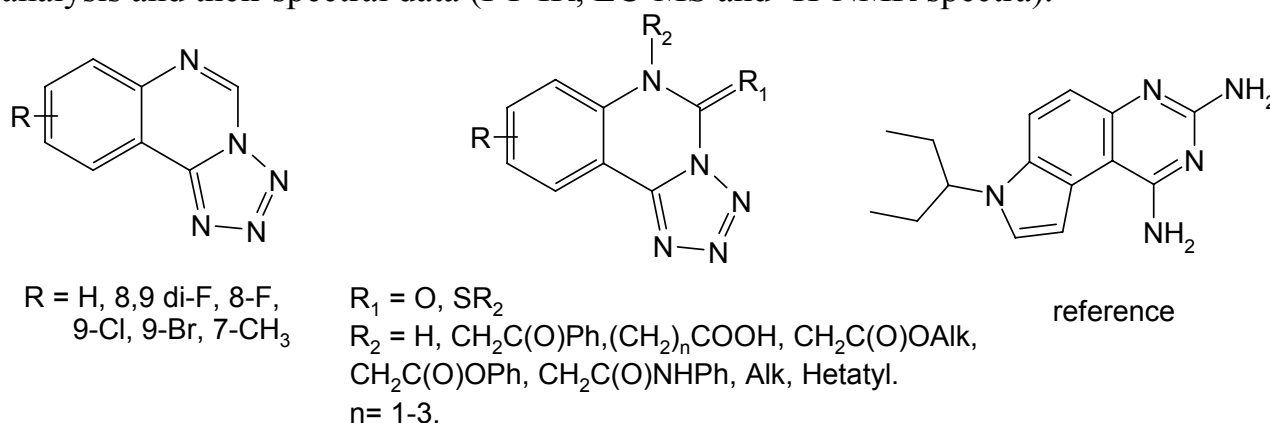
Antypenko O. M., Racimbazafi L. M., Antypenko L. M.

Zaporizhzhya State Medical University

antypenkoan@gmail.com

In continuation of our investigation of potential drug candidates, the dihydrofolate reductase (DHFR) can be used as a model to study compounds' affinity to it. DHFR is an enzyme, that reduces dihydrofolic acid to tetrahydrofolic acid, using NADPH as electron donor. A variety of drugs act as its inhibitors: the antibiotic trimethoprim and its derivatives, the antimalarial drugs pyrimethamine and proguanil, the chemotherapeutic agent methotrexate [1-2]. Thus, we were aimed to conduct the docking studies for tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-(6*H*)-5-on(thion)s into the active site of DHFR to detect leading compounds for further *in vitro* investigations.

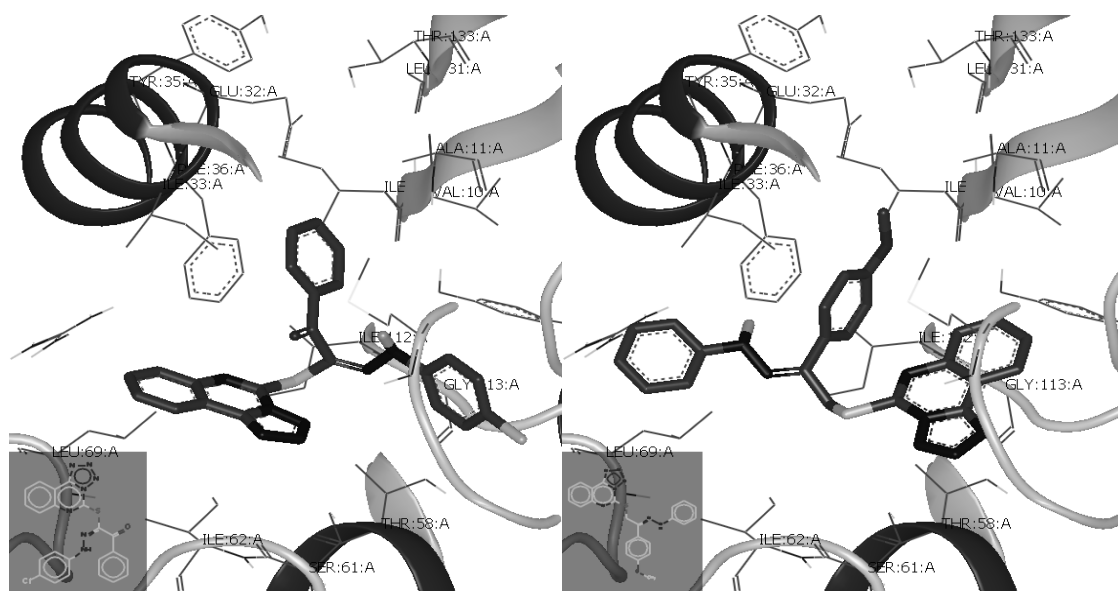
The database of the 208 already and planned to obtain substances was created (pic. 1). The structure of already synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and their spectral data (FT-IR, LC-MS and ¹H-NMR spectra).



Pic. 1. Investigated compounds

The molecular docking study was performed using geometry optimized structure of the compounds into the active site of DHFR (1AOE) [3]. Investigation was conducted by flexible molecular docking using the software package OpenEye [4,5]. The obtained scoring functions (Shapegauss, PLP, Chemgauss2, Chemgauss3, Chemscore, OEChemscore, Screenscore, CGO, CGT, Zapbind, Consensus Score) indicate the best possibility of the matching into the ligand-protein complex. As the reference 7-(pentan-3-yl)-7*H*-pyrrolo[3,2-*f*]quinazoline-1,3-diamine (GW345) was used [2].

The analysis of docking interactions between DHFR and investigated compounds revealed the best results for tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-yl N'-4-chlorophenyl-2-oxo-2-phenylethane-hydrazonothioate (1) and 5-(2-(4-methoxyphenyl)-2-(2-phenylhydrazono)ethylthio)tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline (2) (pic. 2).



Pic. 2. Interaction of the leading substances with the binding site of DHFR

The above mentioned compounds' Consensus Score were even better, than that of reference compound.

Therefore, to prove the presence of antifungal activity, the next step of investigation will be leading compounds synthesis, structure evaluation with subsequent *in vitro* screening

- [1] Hawser S, Lociuro S, Islam K (March 2006). "Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents". *Biochem. Pharmacol.* 71 (7): 941–8.
- [2] X-ray crystallographic studies of *Candida albicans* dihydrofolate reductase. High resolution structures of the holoenzyme and an inhibited ternary complex. M Whitlow, A J Howard, D Stewart, K D Hardman, L F Kuyper, D P Baccanari, M E Fling, R L Tansik. *J. Biol. Chem.* 12/1997; 272(48):30289-98.
- [3] Protein Data Bank, pdb. [<http://www.pdb.org>].
- [4] *Virtual Screening in Drug Discovery*, (Eds.: J. Alvarez, B. Shoichet), CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, 2005, 451.
- [5] *Fred Receptor2.2.5, Vida4.1.1, Flipper, Babel3, Omega2.4.3 and Fred2.2.5*: OpenEye Sci. Soft. Inc. Santa Fe, NM, USA; 2011. [<http://www.eyesopen.com>].