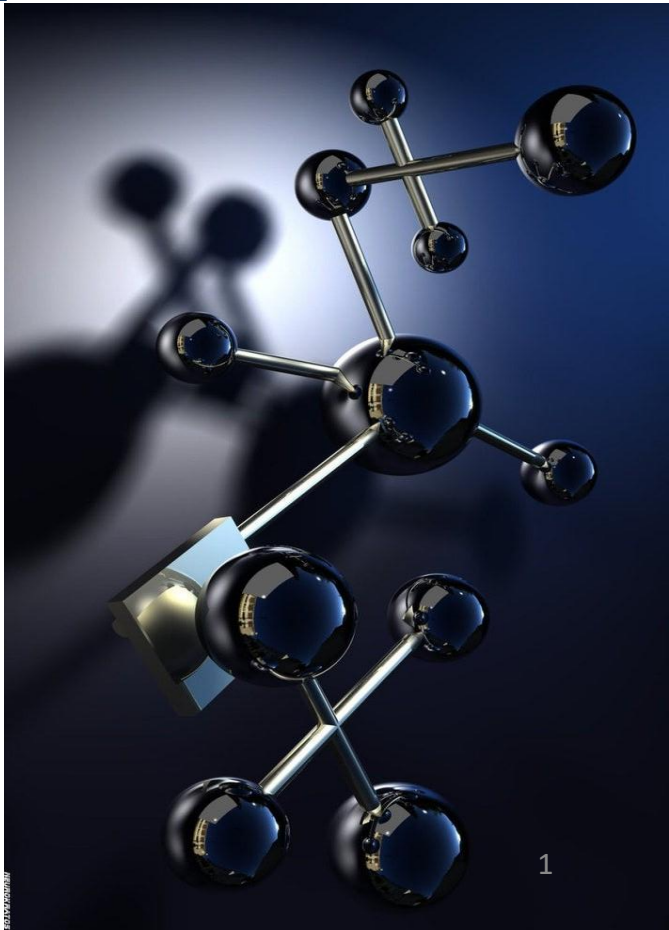
Jacek Kujawski, Kornelia Czaja

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Konferencja Użytkowników KDM, 24.05.2017 r.

Interakcje azaheterocyklicznych pochodnych pirazolu w otoczeniu chemicznym – studia obliczeniowe



Rdzeń pirazolowy - aktywność

przeciwbakteryjne

przeciwzapalne

przeciwwirusowe

przeciwnowotworowe

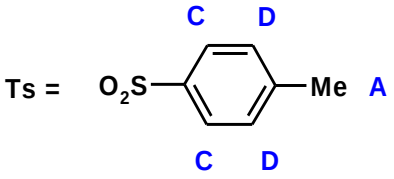
leczenie mukowiscydozy

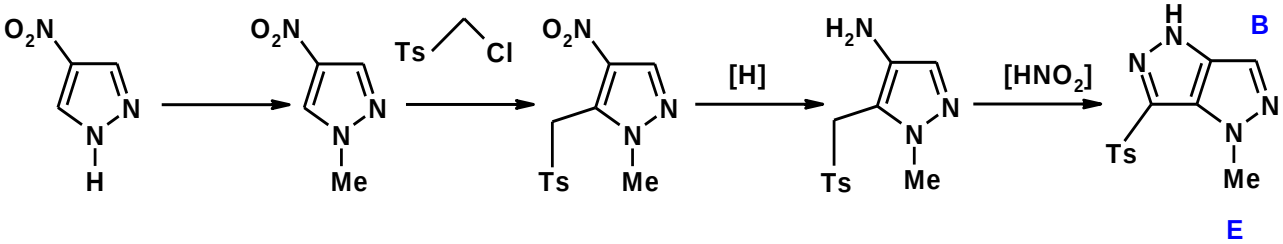
leczenie osteoporozy

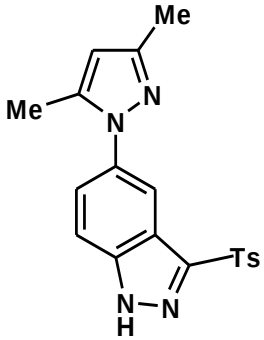
w chorobie Parkinsona

w chorobie Alzheimera

Optymalizacja syntezy

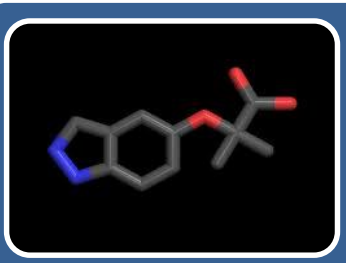




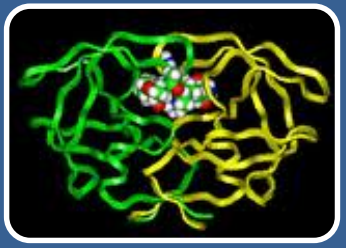


Etapy prezentacji

Symulacja interakcji pirazolopochodnej (*Gaussian G09 D.01*, *Gromacs 5.0.5*) z ważnymi z punktu widzenia kancerogenezy jonami Mg^{2+} poparte analizą NMR.



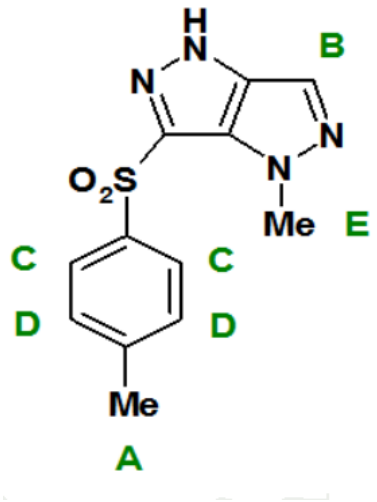
Symulacja oddziaływania dimerycznej pochodnej indazolu z deoksynukleozydami (guanozyna, adenozyna, cytydyna, tymidyna) oraz fragmentem 3'-5'-DNA (*Gaussian G09 D.01*, formalizm DFT, ONIOM).

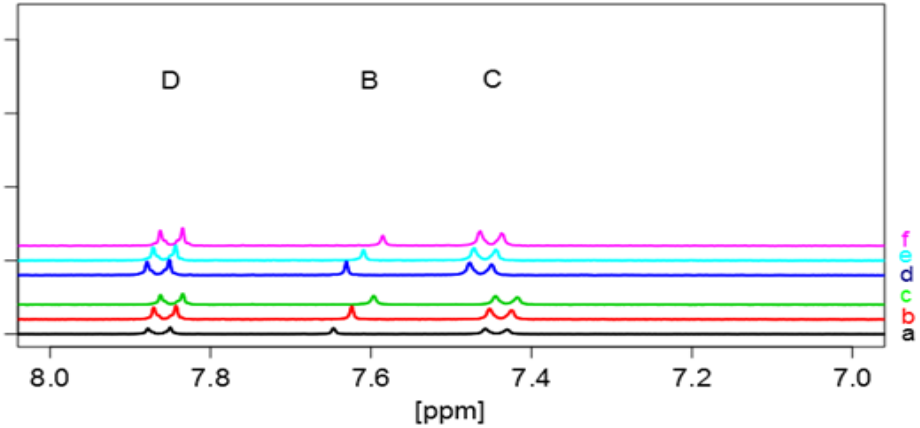


Symulacja interakcji skondensowanej pochodnej indazolu z (istotnymi z punktu widzenia kieszeni receptowej licznych kinaz białkowych oraz procesu kancerogenezy) aminokwasami: Ala, Lys, Glu, Met (*Gaussian G09 D.01*, formalizm DFT, AIM).

Oddziaływanie azolu z jonami Mg^{2+}

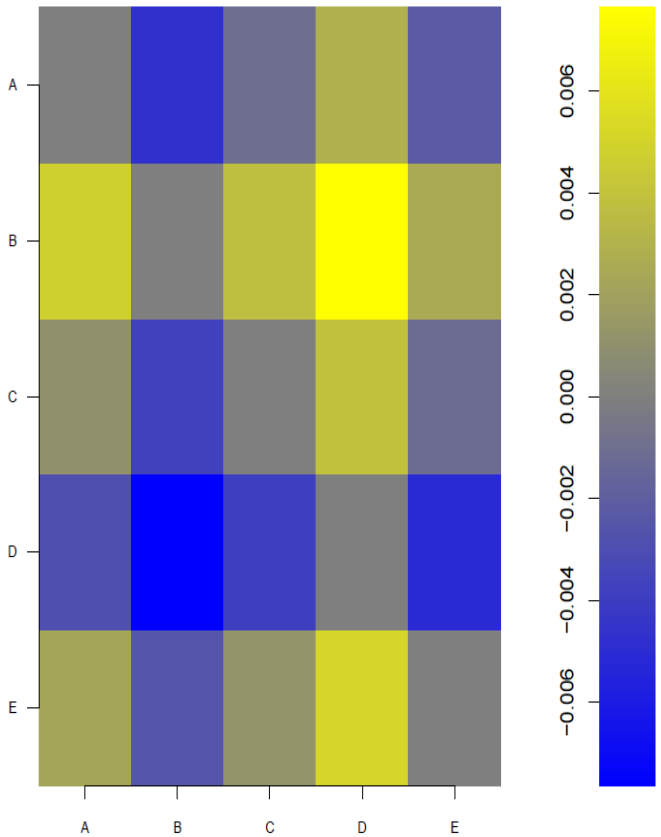
Sygnały NMR		Temperatura[°C]		
		25	40	60
bez soli Mg	A	2.3787	2.3781	2.3781
	B	7.6512	7.6239	7.5966
	C	7.4463	7.4387	7.4312
	D	7.8681	7.8586	7.8501
	E	4.0900	4.0802	4.0730
po dodaniu soli Mg	A–Mg	2.3803	2.3807	2.3808
	B–Mg	7.6307	7.6093	7.5852
	C–Mg	7.4634	7.4580	7.4505
	D–Mg	7.8667	7.8555	7.8503
	E–Mg	4.0902	4.0837	4.0760



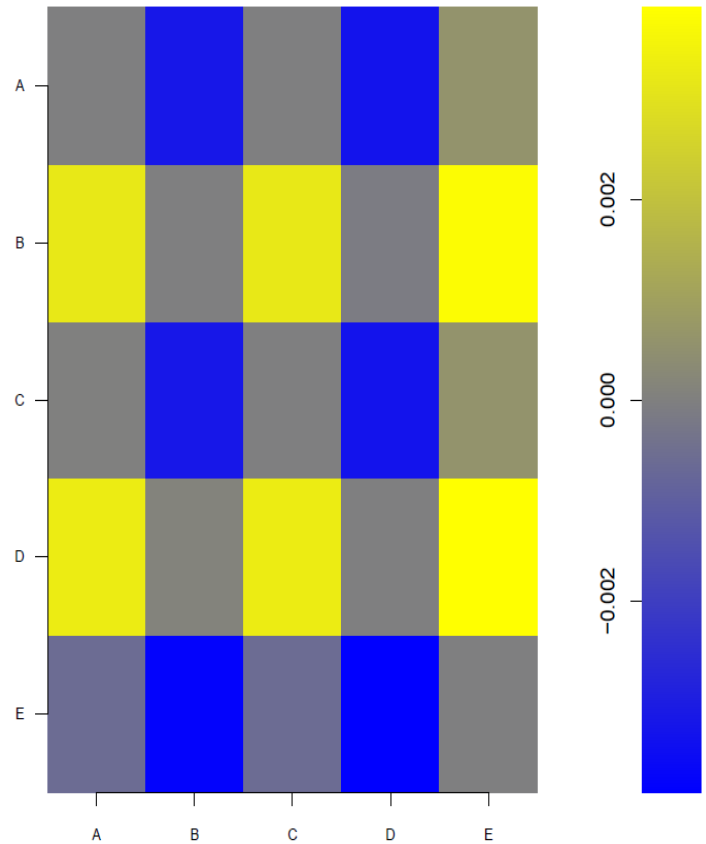


Czaja K., Kujawski J., Girreser U., Panek J.J., Doskocz M., Bernard M.K. *Arkivoc* 2016, 4, 22-43.

Oddziaływanie azolu z jonami Mg^{2+}



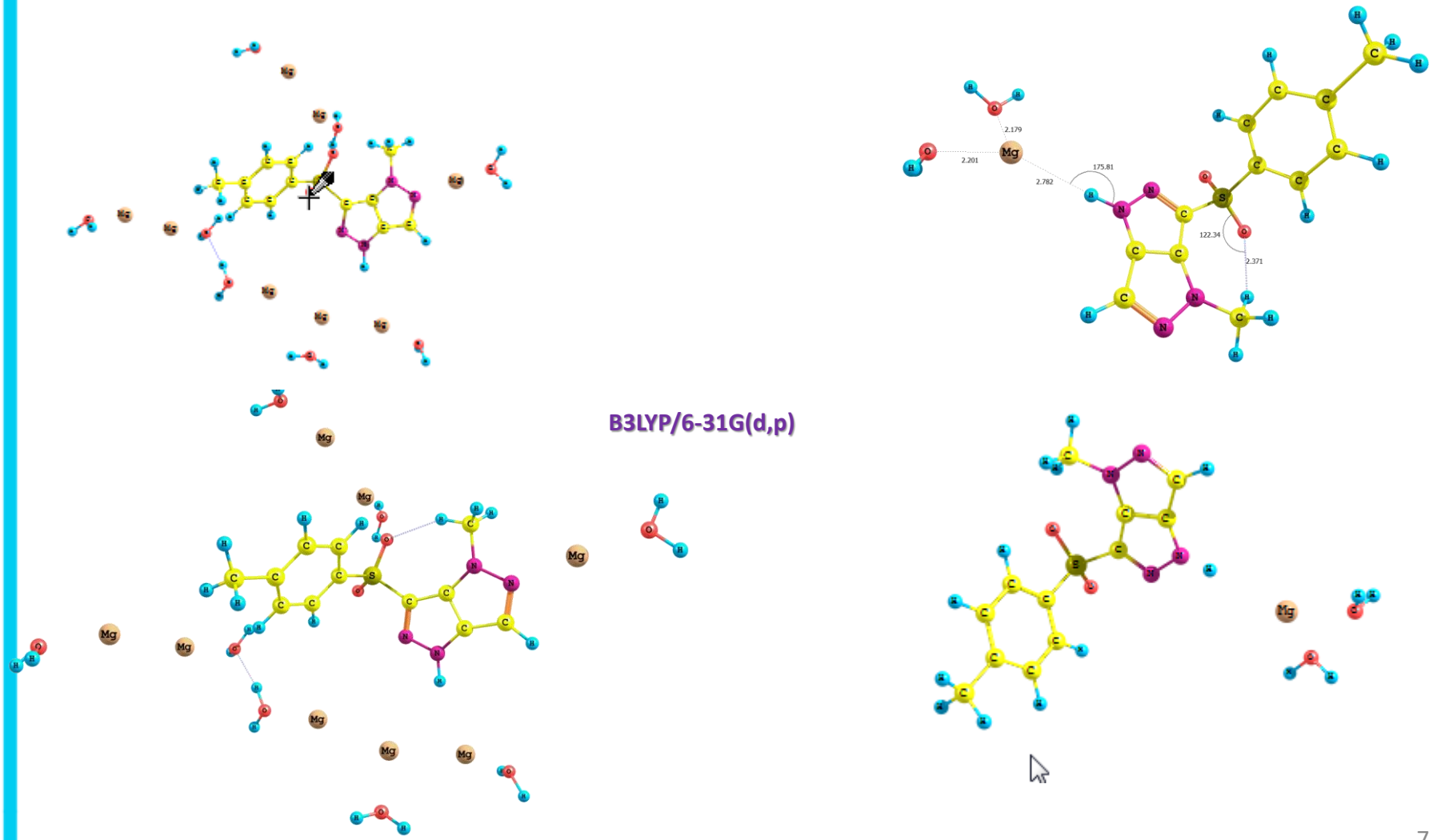
Porównanie zakresu zmian przesunięć chemicznych w widmie ^{1}H NMR związku **13** przed i po dodaniu soli magnezu zarejestrowanych w temperaturach 25 i 40°C: $(MAT_{25}–MAT_{40}) – (MATG_{25}–MATG_{40})$.



Porównanie zakresu zmian przesunięć chemicznych w widmie ^{1}H NMR związku **13** przed i po dodaniu soli magnezu zarejestrowanych w temperaturach 40 i 60°C: $(MAT_{40}–MAT_{60}) – (MATG_{40}–MATG_{60})$.

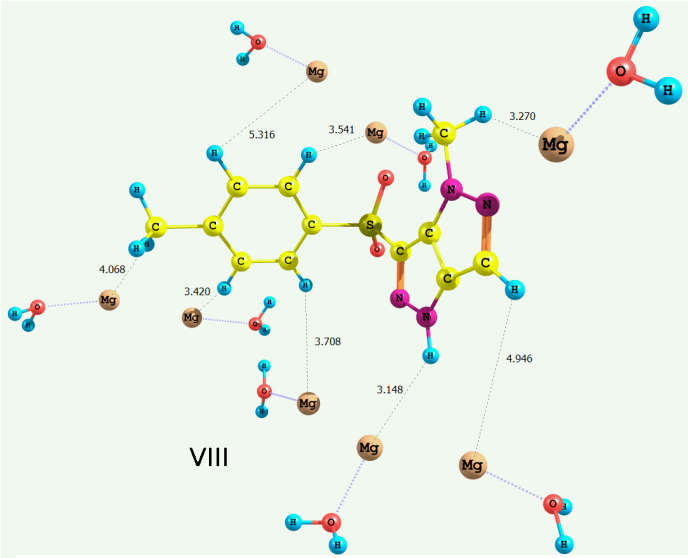
Czaja K., Kujawski J., Girreser U., Panek J.J., Doskocz M., Bernard M.K. *Arkivoc* 2016, 4, 22-43.

Oddziaływanie azolu z jonami Mg^{2+} - formalizm DFT



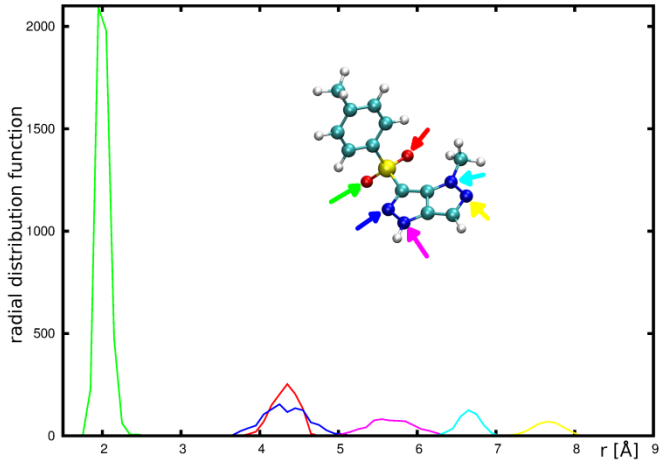
Czaja K., Kujawski J., Girreser U., Panek J.J., Doskocz M., Bernard M.K. *Arkivoc* 2016, 4, 22-43.

Oddziaływanie azolu z jonami Mg^{2+} - formalizm DFT

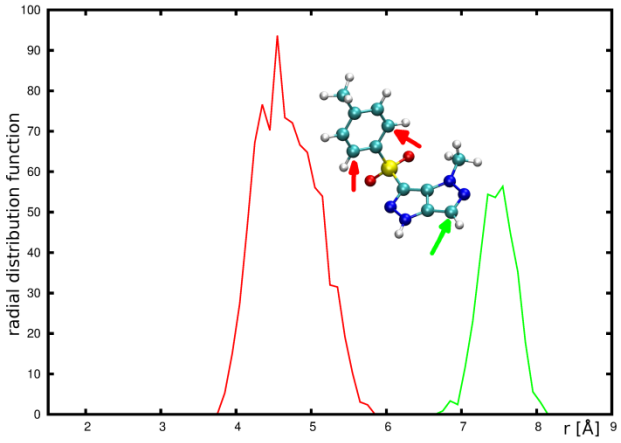


	Exp.	VIII	Δδ8	E
A	2.38	2.44	0.06	2
B	7.65	7.90	0.25	3
NH	13.67	12.45	1.23	8
C	7.45	8.32	0.87	11
D	7.87	7.77	0.10	1
E	4.09	4.52	0.43	10

B3LYP/6-31G(d,p)/GIAO

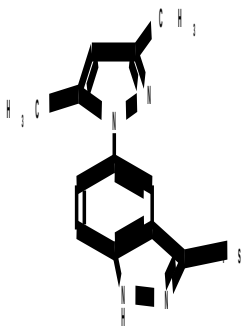


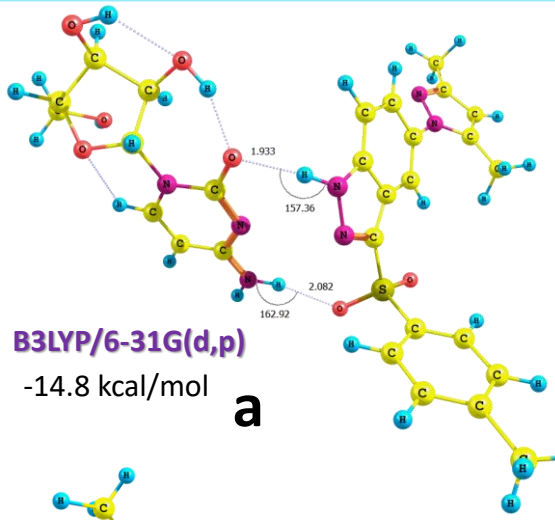
GAFF/TIP3P



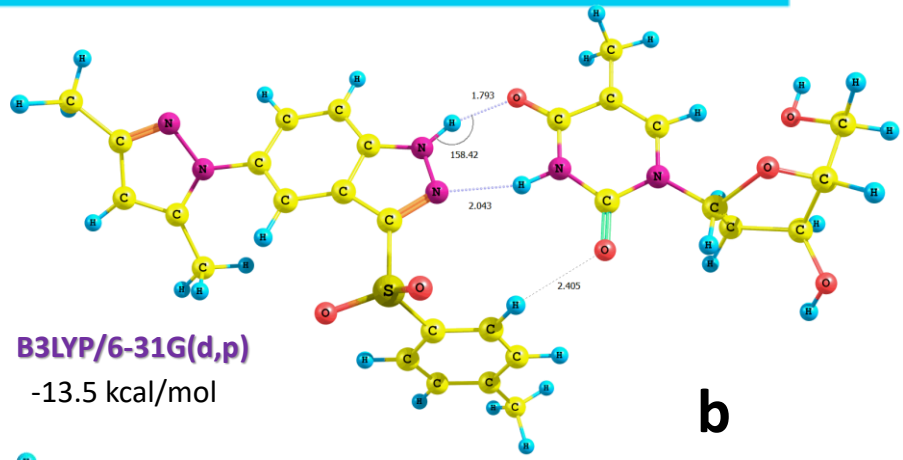
Czaja K., Kujawski J., Girreser U., Panek J.J., Doskocz M., Bernard M.K. *Arkivoc* 2016, 4, 22-43.

Oddziaływanie azolu z nukleozydami i DNA – formalizm DFT

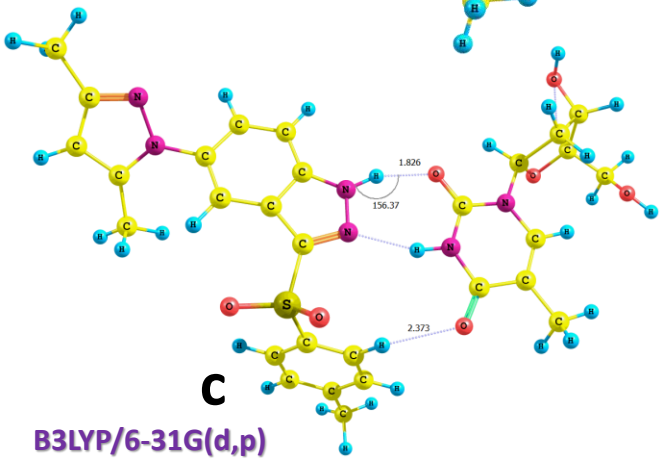




B3LYP/6-31G(d,p)
-14.8 kcal/mol
a

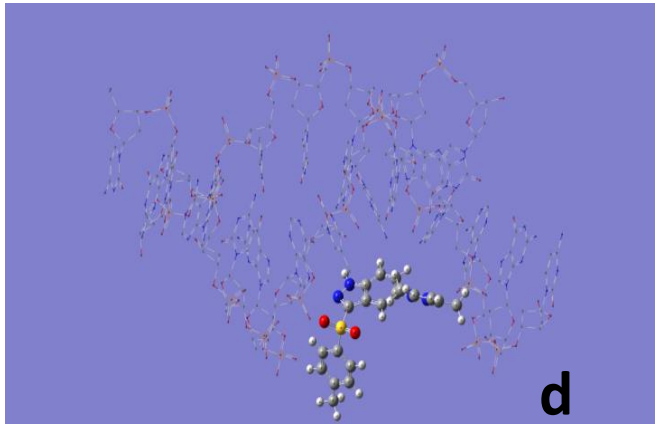


B3LYP/6-31G(d,p)
-13.5 kcal/mol
b



c

B3LYP/6-31G(d,p)
-13.0 kcal/mol



d

B3LYP/6-31G(d,p):UFF

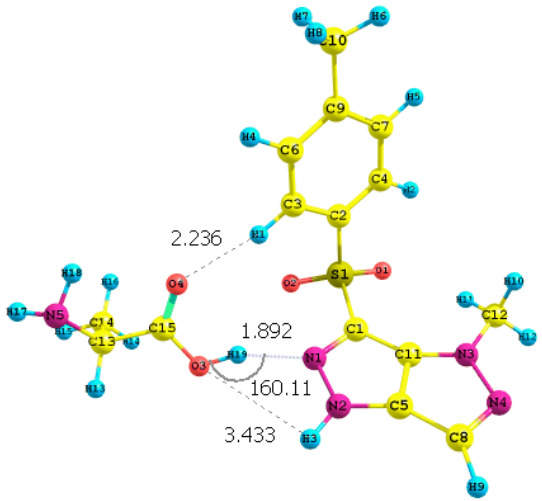
N-H···$N_{adenozyna}$ (r_{N-H} = 1,002 Å; d_{H-N} = 4,908 Å; θ = 61,7°)
N-H···$O_{dezoksyryboza}$ (r_{N-H} = 1,002 Å; d_{H-O} = 3,465 Å; θ = 122,1°)
C-H···$N_{guanozyna}$ (r_{N-H} = 1,002 Å; d_{H-N} = 4,081 Å; θ = 63,9°)
S=O···$N_{adenozyna}$ (d_{O-N} = 3,873 Å)
C-H···O=$C_{tymidyna}$ (d_{H-O} = 7,264 Å)

Struktura adduktów:

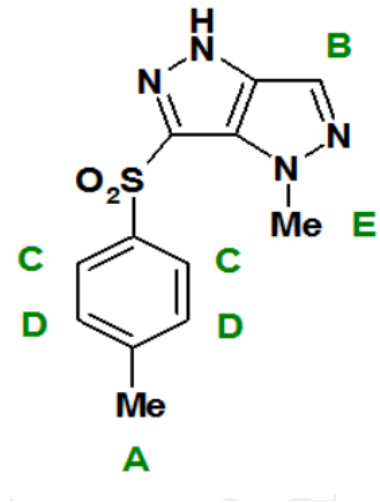
11–deoksycytydyna (**a**),
11-deoksytymidyna (pierwszy rotamer, **b**),
11-deoksytymidyna (drugi rotamer, **c**),
11-DNA (fragment DNA, **d**)

Kujawski J., Czaja K., Doskocz M., Bernard M.K., Drabińska B., Kruk J., Myka A. *Comput. Theor. Chem*. 2015, 1059, 45-50.

Interakcja pochodnej pirazolu z wybranymi aminokwasami – formalizm DFT



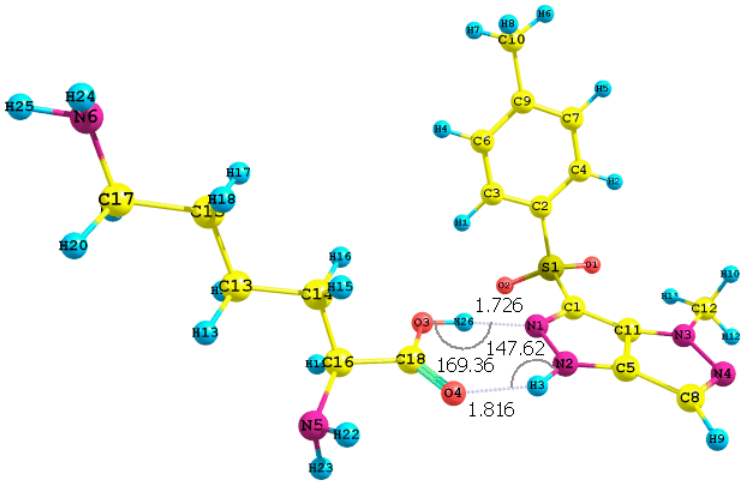
a) B3LYP/6-31G(d,p)
b) CAM-B3LYP/6-31G(d,p)
c) B3LYP/6-311+G(d,p)
d) PBE0/6-31G(d,p)
e) M06L/6-31G(d,p)



azol-Ala

B3LYP/6-311++G(2d,3p)//B3LYP/6-31G(d,p)

-8.77 kcal/mol



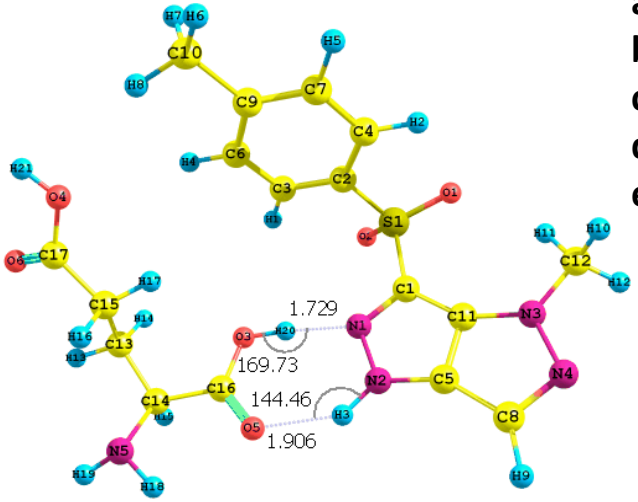
azol-Lys

B3LYP/6-311++G(2d,3p)//PBE0/6-31G(d,p)

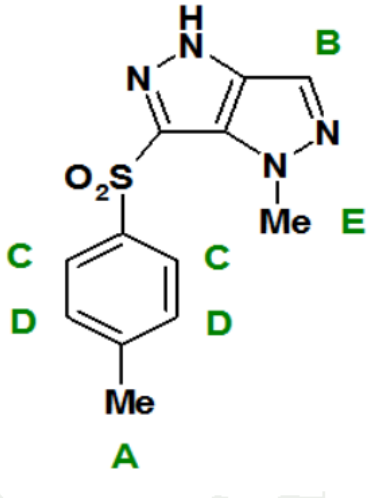
-15.06 kcal/mol

Czaja K., Kujawski J., Jodłowska-Siewert E., Szulc P., Ratajczak R., Krygier D., Chmielewski M.K., Bernard M.K. *J. Chem*. 2017, 8124323 [1-9].

Interakcja pochodnej pirazolu z wybranymi aminokwasami – formalizm DFT



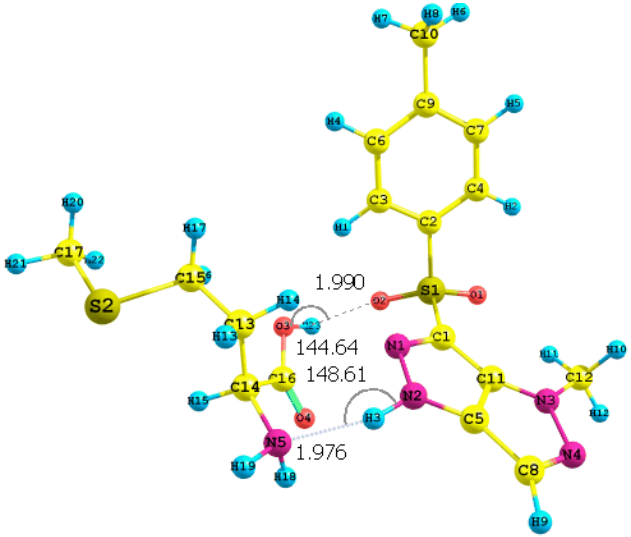
a) B3LYP/6-31G(d,p)
b) CAM-B3LYP/6-31G(d,p)
c) B3LYP/6-311+G(d,p)
d) PBE0/6-31G(d,p)
e) M06L/6-31G(d,p)



azol-Glu

B3LYP/6-311++G(2d,3p)//B3LYP/6-31G(d,p)

-14.85 kcal/mol

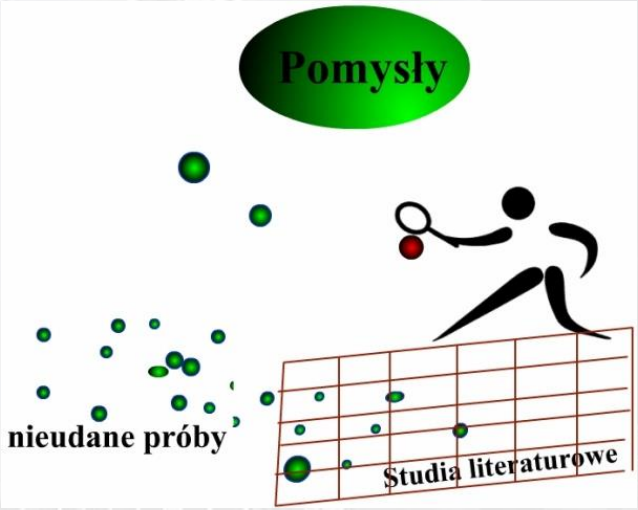


azol-Met

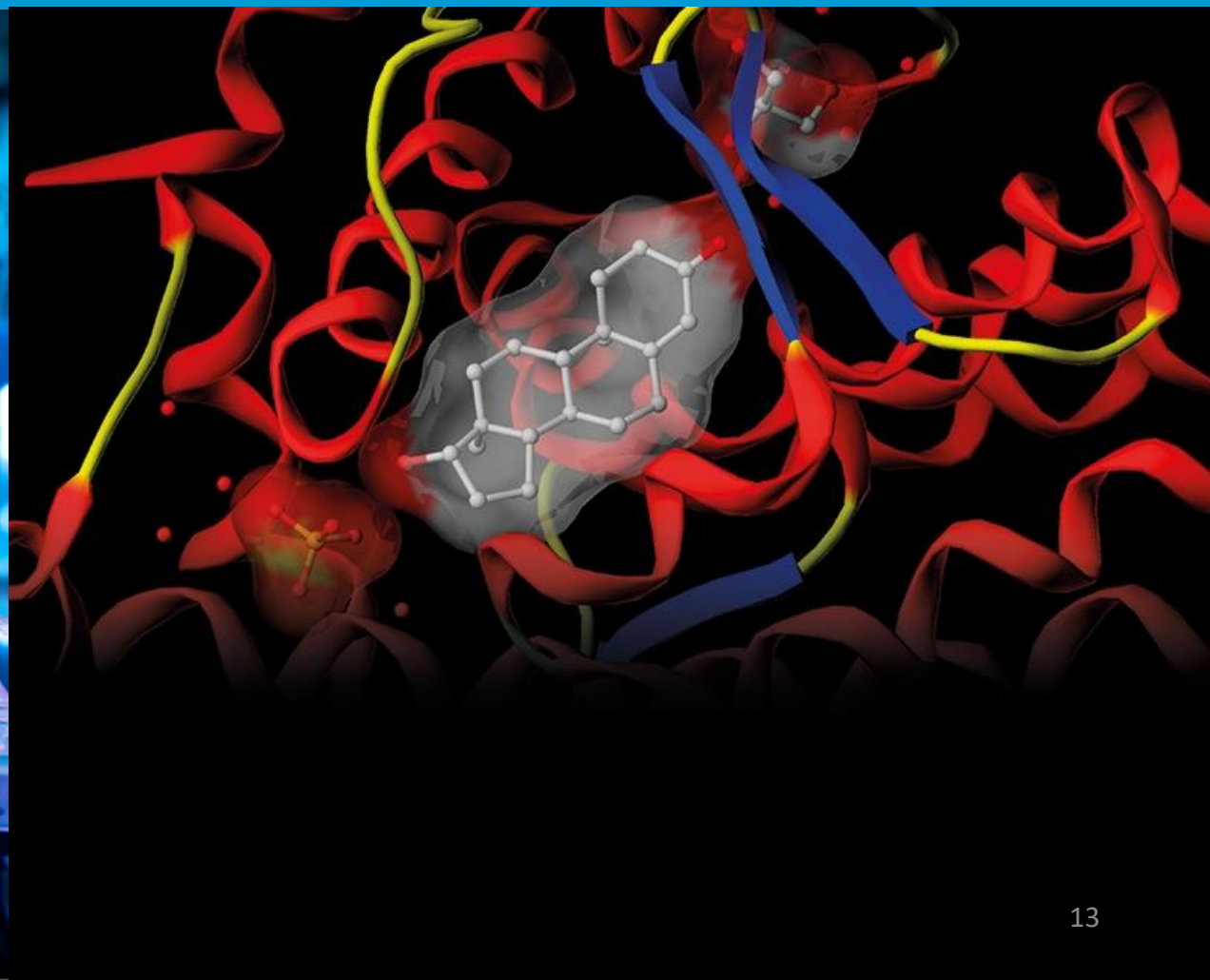
B3LYP/6-311++G(2d,3p)//B3LYP/6-31G(d,p)

-11.67 kcal/mol

Czaja K., Kujawski J., Jodłowska-Siewert E., Szulc P., Ratajczak R., Krygier D., Chmielewski M.K., Bernard M.K. *J. Chem*. 2017, 8124323 [1-9].



Współpraca:

1. Poznańskie Centrum Superkomputerowo-Sieciowe PCSS (granty No. 92 i 199) - obliczenia.
2. Dr U. Girreser – Christian-Albrects-Universität zu Kiel (Niemcy): spektroskopia NMR.
3. Dr T. Ratajczak – Instytut Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu: spektroskopia NMR.
4. Dr M. Doskocz – RootInnovation sp z o.o. i WCSS we Wrocławiu: analiza numeryczna.
5. Dr T. Lehmann – Katedra i Zakład Biologii Komórki WL I UMP: badania biologiczne.

Dziękuję za uwagę!