

# БІОАКТИВНІ СПОЛУКИ, НОВІ РЕЧОВИНИ і МАТЕРІАЛИ

2021

УДК 541.49+547.321+547.787+577.152.3+577.17.02+578.74+665.11

**Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали** / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2021. - 184 с.

У книзі, що продовжує серію розпочатих у 2020 році видань «Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали», представлено роботи співробітників Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, а також науковців інших інститутів та університетів за матеріалами XXXVI Наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (17 червня 2021 р., м. Київ). Виклад наукових статей об'єднано у два розділи, що присвячені синтезу і дослідженню біоактивних сполук, а також вивченню нових речовин і матеріалів та їх застосуванню. У першому розділі обговорюються синтетичні підходи і синтез нових похідних гетероциклів і гетероциклічних систем, структурних аналогів природних сполук, а також біоактивність синтезованих речовин як протиракових і противірусних агентів. Окрему увагу приділено моделюванню властивостей потенційно біоактивних сполук як інгібіторів терапевтично важливих ферментів та з'ясуванню механізмів дії природних і синтетичних біорегуляторів. У другому розділі представлено результати досліджень і наукових розробок, що стосуються нових каталізаторів, сорбентів, паливних і мастильних матеріалів, композиційних та інших структур. Книга розрахована на широке коло читачів – фахівців у галузі біоорганічної хімії, органічної хімії, нафтохімії, хімії високомолекулярних сполук, а також аспірантів і студентів.

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України (протокол № 10 від 13.09.2021 р.)

#### Рецензенти

Доктор біологічних наук В.К. Кібіреєв  
Доктор хімічних наук А.О. Колодяжна

**ISBN 978-966-999-198-0**

©ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, 2021

## INVESTIGATION IN THE FRAGMENT-TO-FRAGMENT APPROACH OF THE INTERACTION OF HETEROCYCLIC BASES WITH PEPTIDE BONDS OF PROTEINS

<sup>1</sup>Velihina Ye.S., <sup>2</sup>Obernikhina N.V., <sup>1</sup>Kachkovsky O.D., <sup>1</sup>Brovarets V.S.

<sup>1</sup>V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry  
of the NAS of Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University  
*nataliya.obernikhina@gmail.com*

The *in silico* binding [Pharmophore:Peptide] complex by the mechanism of  $\pi$ -stack interaction between heterocyclic bases and model peptide bond are presented in the framework of the fragment-to-fragment approach. A careful analysis of the DFT calculationi of [Pharm:Pept] complexes with a model peptide bond by the mechanism of  $\pi$ -stack interaction shows that the binding energy increases when the heteroatom is replaced in a series NH $\rightarrow$ O $\rightarrow$ S. Expansion of the  $\pi$ -electron system by anellating the oxazole with acceptor pyridine and pyrimidine rings leads to a decrease in the stabilization energy of [Pharm:Pept] complexes.

*Keywords:* fragment-to-fragment approach, peptide bond, binding energy.

У рамках наближення «фрагмент до фрагмента» *in silico* досліджено утворення комплексів, що утворюються між фармакофором (азотисті гетероцикли) та модельними пептидними зв'язками за механізмом  $\pi$ -стекової взаємодії. Ретельний аналіз DFT-розрахунку комплексів [Pharm:Pept] з модельним пептидним зв'язком показує, що енергія комплексоутворення зростає при послідовній зміні гетероатома досліджених сполук у ряду NH $\rightarrow$ O $\rightarrow$ S. Розширення  $\pi$ -електронної системи оксазолу та його похідних шляхом анелювання акцепторними піридиновими та піримідиновими кільцями приводить до зменшення енергії стабілізації  $\pi$ -комплексів [Pharm: Pept].

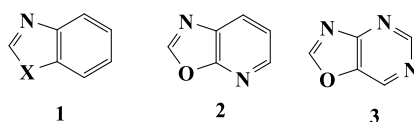
*Ключові слова:* наближення «фрагмент до фрагмента», пептидний зв'язок, енергія зв'язування.

Pharmacologically active compounds, which are based on nitrogenous conjugated bicyclic compounds, are well-known for their vital role in the metabolism of all living cells [1-3]. These compounds are suitable to design new perspective molecules using the so-called Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) method [4-5]. This strategy consists of screening low molecular weight

compounds (*Pharmacophores*) against macromolecular targets (usually *Peptides*) of clinical relevance. Recently, series of new nitrogenous conjugated bicyclic molecules were synthesized and were evaluated *in vitro* for anticancer and other biological activities [6-7]. More active was revealed oxazoles with branched conjugated systems formed by annealing the heterocycle with benzene and nitrogen-containing derivatives. Earlier [8-10], in the fragment-to-fragment approach considered the interaction of oxazole and their derivatives with different amino acid residues in the protein molecule, generating a [Pharm-BioM] complex by the mechanism of  $\pi$ -stack interaction and mechanism of interaction of hydrogen bonds.

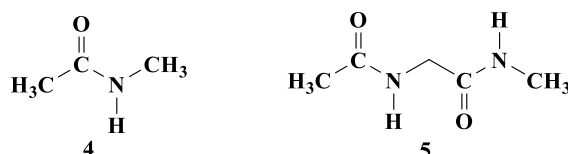
This paper presents the results of *in silico* studies in the framework of the fragment-to-fragment approach of the stability of the [Pharmacophore:Peptide] complex formed between peptide bonds in a model protein with heterocycles as pharmacophores.

The oxazole molecule has two distinctive features: 1) it contains the branched  $\pi$ -system, therefore, can form the complex by the  $\pi$ -stack interaction with the suitable conjugated fragments of the biomolecules; 2) it contains the two-coordinated nitrogen atom with the LEP and hence can form the complex by the hydrogen bond when this atom being the acceptor for the proton. Then, in this paper, the possible expansion of the conjugated system and increase of the LEPs in the anellated oxazole derivatives **1-3** were investigated.



were X=NH (a),  
X=O (b),  
X=S (c)

As regard to polypeptide chain, here the only model molecules contain one and two peptide bonds are study; they can be presented by following formulae **4** and **5**:



The double bond of the  $>C=O$  group and LEP of the nitrogen atom form the shorting conjugated system, whereas the LEPs of the oxygen atom and hydrogen atom could take part in forming of the hydrogen bonds. So, here, only the complex of the molecules **1-3** with model molecules **4, 5** formed by the  $\pi$ -stack interaction will be considered.

The main characteristics of the electron structure (optimized molecular geometry, charge distribution, energies and shapes of molecular orbitals) were calculated by DFT/6-31 G(d,p)/wB97XD) method (package GAUSSIAN 03 [11]).

#### *Possible interaction compounds 1-3 and its derivatives with the peptide bonds*

According to theoretical conception, the capacity of the organic molecules to form stable complex with peptides is essential condition of the biological activity; it is designated as its *affinity*. Then, pharmacophore [Pharm] and biological molecule Peptide [Pept] form the stable complex [Pharm:Pept]. The complex stability depends from both environment and chemical constitution of both components [12]. Here, we supposed that the complex and its component are neutral and hence no electron redistribution between component upon complexation do not occur. Stability energy of the complex (or binding energy  $E_{\text{bind}}$ ) was estimated as the difference of the total energies of the complex its components:

$$E_{\text{bind}} = E_{[\text{Pharm:Pept}]} - E_{[\text{Pharm}]} - E_{[\text{Pept}]}$$

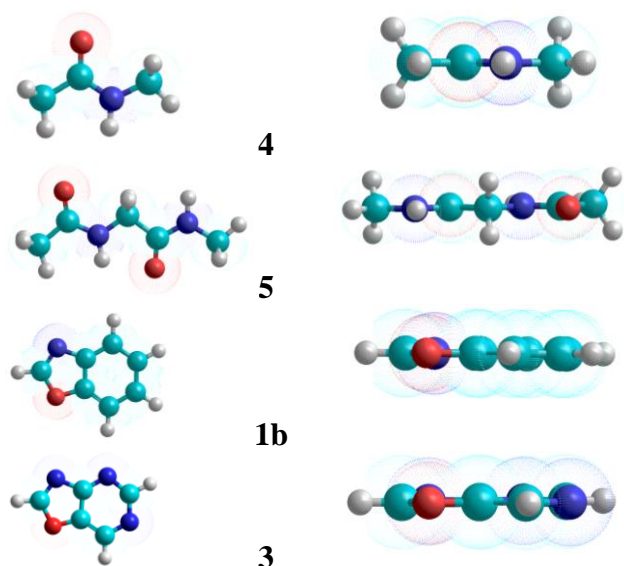
where  $E_{[\text{Pharm:Pept}]}$  is energy of the optimized [Pharm:Pept] complex, while  $E_{[\text{Pharm}]}$  and  $E_{[\text{Pept}]}$  are energies of both optimized components.

Recently, it was proposed the fragment-to-fragment approach [8-10], which could be considered as the next step *in silico* modeling. This approach divides the total interaction into the particular components and hence enables to estimate of the interaction between fragments by the more correct non-empirical quantum-chemical methods, i.e. it is taken into consideration the chemical constitution and electron structure of the complex and it is both components.

Generally, the stack interaction between two  $\pi$ -electron systems A (Pharmacophore) and B (Peptide) is connected with the relative positions of the molecular levels of both molecules, which can be estimated by perturbation theory [13]. It follows, that interactions between the occupied levels of component A with the vacant levels of another component B depend on the overlap of the orbitals. The molecular levels of the components for the probability of complex formation will be considered later.

#### *Planarity and geometrical dimensions of molecules studied*

The performed optimization of the molecular geometry of the investigated compounds and corresponding complex shows that all molecules have a planar constitution (what typical for the conjugated systems); this planarity is no disturb upon complexation. The molecular dimensions of the complex components are in the same order; they are presented in Figure 1.



**Fig. 1.** Optimized geometry of molecules studied: **1b**, **2b**, **5**, **6**

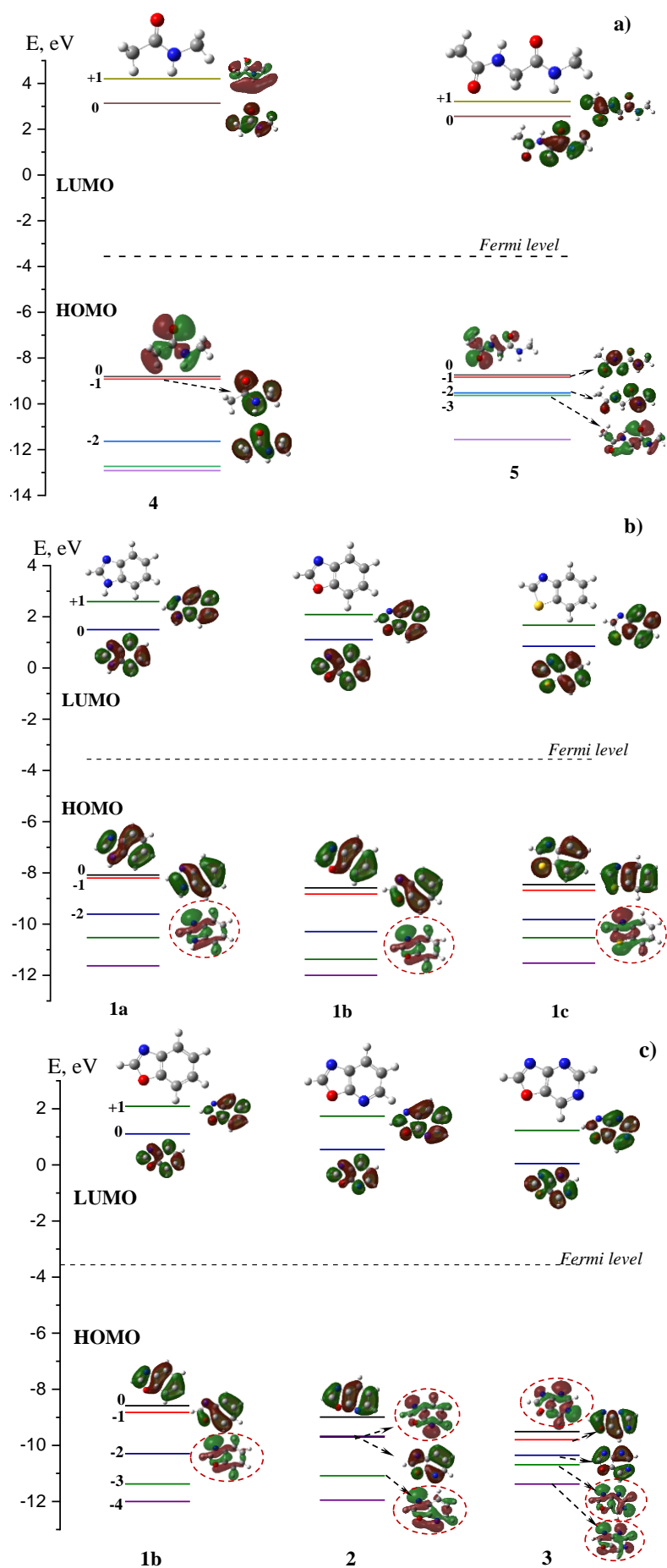
Benzoxazole **1b** and its derivatives **2-3** take the relative space: the thickness of  $\pi$ -electron shell is  $\approx 3,4 \text{ \AA}$ ; then value of the oxazole cycle is  $\approx [6 \times 6 \times 3,4] \text{ \AA}^3$ ; of the annelated derivatives is  $\approx [7 \times 8,5 \times 3,4] \text{ \AA}^3$ ; of the model peptide **4** is  $\approx [7 \times 5 \times 3,4] \text{ \AA}^3$ ; of model dipeptide **5** is  $\approx [11 \times 7 \times 3,4] \text{ \AA}^3$ . The hetero-substitution  $\text{O} \rightarrow \text{S} \rightarrow \text{NH}_2$  increases somewhat the total molecular value.

It follows from Figure 1, the molecule **1-3** can form the binary [Pharm:Pept] complex by  $\pi$ -stacking interaction using both  $\pi$ -bonds in dipeptide **6**.

*The molecular levels of the components for the probability of [Pharm:Pept] complex*

So as the molecules **1-3** contain dicoordinated nitrogen atoms (their  $\text{trtrtr}\pi^2$  electron configuration), then n-MOs occurs in the electron shell beside  $\pi$ -levels. The corresponding LEPs can take part in the possible hydrogen bonds; the energy of these bonds depended on the dispositions of the n-levels. For sake illustration, the energies and shapes of the frontier and nearest MOs in the compounds **1a-1c** as well as the model peptide **5** and dipeptide **6** are pictured in Figure 2.

Elongation of the polypeptide chain (introduction of the second unit of the peptide bond), as shown in Figure 2a, leads to an asymmetric distribution of electron density in the dipeptide. This distribution must be take into account when interacting with the pharmacophore by the  $\pi$ -stack mechanism. The n-molecular orbital (n-MO), which is "responsible" for the formation of a hydrogen bond in complex formation, as shown in Figure 2b, is not sensitive to the replacement of the heteroatom X in compounds **1**: it is stable on HOMO (-2), therefore, the formation of a [Pharm:Pept] complex by the mechanism of  $\pi$ -stack interaction has a high probability.



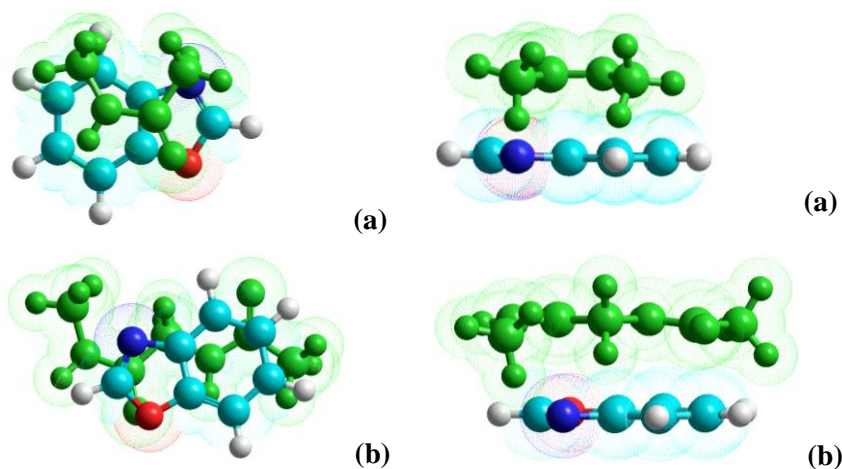
**Fig. 2.** Shape of frontier MO and n-MO in peptides **4-5** (a), compounds **1a-1c** (b) and **1b, 2, 3** (c)



An expansion of the total conjugation system of the studied compounds by annelation causes the new high positioned  $\pi$ -MO. At the same time, the addition of the pyridine acceptor cycle leads to the appearance of additional (pyridine) n-MO, which is much higher (HOMO (-1)), and the n-MO of the heterocycle is shifted down on the level and is HOMO (-3) (Figure 2c). Annelation by a more pyrimidine acceptor cycle causes the appearance of another additional n-MO, which occupies the position of HOMO (0) and a subsequent shift in the level of n-MO heterocycle so that it became HOMO (-4) (Figure 2c). Besides, such change of the mutual position  $\pi$ -levels and n-levels should influence on the [Pharm:Pept] complex, stabilized by mechanism of  $\pi$ -stack interaction.

*[Pharm:Pept] Complex stabilized by stacking  $\pi$ - $\pi$ -interaction*

Based from the relative the geometrical dimensions of the investigated compounds **1-3** and model peptides **4** and **5**, it can be assumed that the formation of the [Pharm:Pept **4**] complex should be more efficient compared to the [Pharm:Pept **5**] complex, especially for annulus derivatives **2-3**. Firstly, it should be noted that bicyclic molecules **1-3** have a common plane of overlap with both peptide **4** and dipeptide **5**. For sake illustration, Figure 3 shows the optimized geometries of the complexes of the benzoxazole **1b** with the model molecules **4** and **5**:



**Fig. 3.** Optimized geometries of [Pharm:Pept] complexes of benzoxazole **1b** with peptide **4** (a) and dipeptide **5** (b)

The peptide bond  $=C(O)-NH-$  can exist in two spatial conformation (*cis*- and *trans*-) in relative to the polypeptide chain plane [14-15]. For the investigated molecules the complex formation was calculated with model peptides in the *trans*- position. In Table 1 the calculated bonding energies of the possible [Pharm:Pept ] complexes of compounds **1-5** are presented.



**Table 1**

Stability of [Pharm:Pept] complexes between molecules **1-3** and model peptide **4** and dipeptide **5**

Molecule	<sup>a</sup> E <sub>mol</sub> , a.u.	[Pharm:Pept <b>4</b> ]		[Pharm:Pept <b>5</b> ]	
		<sup>b</sup> E <sub>compl</sub> , a.u.	<sup>c</sup> E <sub>bind</sub> , kcal/mol	<sup>b</sup> E <sub>compl</sub> , a.u.	<sup>c</sup> E <sub>bind</sub> , kcal/mol
<b>1,3-oxazole</b> <sup>[12]</sup>	-245.992019658	-494.458331965	<b>-9.21</b>	-	-
<b>1a</b>	-379,7477571	-628.2159653	<b>-10.49</b>	-836.1751181	<b>-25.11</b>
<b>1b</b>	-399,5947100	-648.060865334	<b>-12.71</b>	-856.02241454	<b>-30.60</b>
<b>1c</b>	-722,5739643	-983.7349764	<b>-14.48</b>	-1179.020815	<b>-36.83</b>
<b>2</b>	-415.62782517	-664.09305761	<b>-8.62</b>	-872.056904788	<b>-26.18</b>
<b>3</b>	-431.65161043	-680.1122263	<b>-5.73</b>	-888.07587177	<b>-23.16</b>
<b>peptide 4</b>	-248.451486374				
<b>peptide 5</b>	-456.387350963				

<sup>a</sup>E<sub>mol</sub>. (a.u.) - energy of separate molecules (in atomic units)  
<sup>b</sup>E<sub>compl</sub>. (a.u.) – energy of [Pharm:Pept] complex  
<sup>c</sup>E<sub>bind</sub> calculated by the formula (1) is binding energy

Comparing Table 1 shows that binding energy of [Pharm:Pept] complexes by the mechanism of  $\pi$ -stack interaction are sensitive to changes in the heteroatom NH→O→S and increase sequentially in accordance with the electronegativity of heteroelements, at  $\approx 3$  kcal/mol. It should be noted that the anellation of the 5-membered 1,3-oxazole leads to sensible increasing of the binding energies, at  $\approx 1.5$  kcal/mol. Going to the possible [Pharm:Pept] complex with the dipeptide **5** (with two parallel peptide conjugated systems) increases twofold the stabilization energy.

At the same time, data in Table 1 point that replacing of methine groups in benzene ring by the more electronegative nitrogen atoms decreases the highest occupied level of pharmacophore and hence it holds away from the vacant level of the peptide; it is why the stabilization energy decreases in series of the compounds **1**→**2**→**3**, at  $\approx 5$  kcal/mol.

The theoretical *in silico* analysis of the interaction between pharmacophore molecules based on bicyclic nitrogen heterocycles with model peptides shows that (in addition to hydrophobic interaction) the stabilization of [Pharm: Pept] complexes is ensured by the  $\pi$ -stack interaction of the pharmacophore molecule systems with the  $\pi$ -peptide bond system. The expansion of the conjugate heterocyclic compounds by anellation is accompanied by an increase in the acceptor properties of studied heterocycles, as a result of which the stability of the [Pharm:Pept] complexes formed by the  $\pi$ -stack interaction mechanism increases. The transition to bicyclic conjugate systems with two or three di-coordinated nitrogen atoms provides additional stabilization of [Pharm:BioM] complexes due to the possible simultaneous formation of several hydrogen bonds, as opposed to

low energy formation of [Pharm:Pept] complexes by the mechanism of  $\pi$ -stack interaction.

#### References

1. Yan X., Wen J., Zhou L., Fan L., Wang X., Xu Z. Current Scenario of 1,3-oxazole Derivatives for Anticancer Activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 20, N 21. P. 1916–1937.
2. Kakkar S., Narasimhan B. A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives. *BMC Chem*. 2019. Vol. 13. P. 171–195.
3. Nie Zh., Perreta C., Erickson Ph., Margosiak S., Lu J., Averill A., Almassy R., Chu Sh. Structure-based design and synthesis of novel pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine compounds as potent inhibitors of proteinkinase CK2 and their anticancer activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008. Vol. 18, N 2. P. 619–623.
4. Lamoree B., Hubbard R.E. Current perspectives in fragment-based lead discovery (FBLD). *Essays in Biochemistry*. 2017. Vol. 61, N 5. P. 453–464.
5. Neto L.R.S., Moreira-Filho J.T., Neves B.J., Maidana R.L.B.R., Guimarães A.C.R., Furnham N., Andrade C.H., Silva F.P. *In silico* Strategies to Support Fragment-to-Lead Optimization in Drug Discovery. *Frontiers in Chemistry*. 2020. Vol. 8. P. 93–102.
6. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. Synthesis, characterization, and *in vitro* anticancer evaluation of 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Medicinal Chemistry Research*. 2019. Vol. 28. P. 71–80.
7. Velihina Ye., Scattolin T., Bondar D., Pil’o S., Obernikhina N., Kachkovskiy O., Semenyuta I., Caligiuri I., Rizzolio F., Brovarets V., Karpichev Ye., Nolan St.P. Synthesis, *in silico* and *in vitro* Evaluation of Novel Oxazolopyrimidines as Promising Anticancer Agents. *Helvetica Chimica Acta*. 2020. Vol. 103, N 12. P. e2000169.
8. Obernikhina N., Zhuravlova M., Kachkovskiy O., Kobzar O., Brovarets V., Pavlenko O., Kulish M., Dmytrenko O. Stability of fullerene complexes with oxazoles as biologically active compounds. *Applied Nanoscience*. 2020. Vol. 10. P. 1345–1353.
9. Zhuravlova M.Yu., Obernikhina N.V., Pilyo S.G., Kachaeva M.V., Kachkovskiy O.D., Brovarets V.S. *In silico* binding affinity studies of phenyl-substituted 1,3-oxazoles with protein molecules. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2020. Vol/ 15, N 1. P. 12–19.
10. Velihina Ye.S., Obernikhina N.V., Pilyo S.G., Kachaeva M.V., Kachkovskiy O.D., Brovarets V.S. *In silico* study of biological affinity of nitrogenous bicyclic heterocycles: fragment-to-fragment approach. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2020. Vol. 15, N 2. P. 48–58.

11. Frisch M., Trucks G., Schlegel H., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Montgomery Jr.J., Vreven T., Kudin K., Burant J., Millam J. *Gaussian 03, Revision B. 05*, Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, Ringraziamenti, 2003.

12. Bissantz C., Kuhn B., Stahl M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 53, N 14. P. 5061–5084.

13. Dewar M.J.S. *The molecular orbital theory of organic chemistry*. New York: McGraw Hill, 1969. 484 p.

14. Palmer T., Bonner P.L. *Enzymes: Biochemistry, Biotechnology and Clinical Chemistry [Part 2: The structure of proteins]*, Second Edition, published by Horwood Publishing Limited, 2007. P. 14–40.

15. Craveur P., Joseph A.P., Poulain P., de Brevern A.G., Rebehmed J. Cis–trans isomerization of omega dihedrals in proteins. *Amino Acids*. 2013. Vol. 45. P. 279–289.

## ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

- Brovarets V.S. 53, 91, 94  
Bulava S. 87  
Kachkovsky O.D. 94  
Khripach V.A. 56, 59, 62  
Kolesnikov Y.S. 50, 53, 56, 59, 62  
Kolodiazhnyi O.I. 16  
Kravets V.S. 50, 53, 56, 59, 62, 87  
Kretynin S.V. 50, 53, 56, 59, 62  
Litvinovskaya R.P. 62  
Obernikhina N.V. 94  
Pokotylo I. 87  
Potikha L.M. 91  
Prysiazhnuk D.V. 16  
Shablykin O.V. 53  
Velihina Ye.S. 94  
Zhirnov V.V. 91  
Агунович В.А. 3  
Аксиленко М.Д. 125  
Андрусевич Я.В. 115  
Баран М.М. 82, 125  
Білявська Л.О. 130  
Бойченко С.В. 134  
Бондарук О.М. 153  
Брикова О.М. 130  
Броварець В.С. 9, 37, 71, 77,  
103, 110, 115  
Бугера М.Я. 3  
Бурлаченко К.О. 134  
Бухонська Я.К. 33  
Велігіна Є.С. 9, 115  
Віслогузова Т.В. 140  
Вовк А.І. 77  
Волощук І.В. 115  
Галатенко Н.А. 140  
Геращенко І.І. 153  
Герус І.І. 3, 26  
Гес Н.Л. 144  
Година Д.М. 29, 82  
Гомон А.А. 26  
Гончар О.М. 147  
Гринюкова А.В. 29  
Грищук О.В. 26  
Дерев'янчук М.В. 33  
Дубей І.Я. 65, 73  
Євдокименко В.О. 125  
Жирнов В.В. 9  
Зубенко С.О. 134  
Іутинська Г.О. 130  
Каменських Д.С. 125  
Карабанова Л.В. 153  
Качаєва М.В. 9, 37, 103, 115  
Кашковський В.І. 82, 125  
Клепко В.В. 168  
Кобзар О.Л. 45  
Ковалішин В.В. 29  
Козак Н.В. 168  
Козаченко О.П. 103  
Кондратов І.С. 26  
Коновалов С.В. 134  
Копіч В.М. 115  
Корягін В.О. 168  
Костюк О.М. 121  
Кравець В.С. 33  
Криворотенко Д.В. 65  
Лахвич Ф.А. 45  
Максимів О.Л. 134  
Мельничук О.В. 159  
Мержиєвський Д.О. 71  
Михайлюк П.К. 110  
Мишак В.Д. 175  
Музичка Л.В. 73  
Музичка О.В. 77  
Назаренко К.Г. 121  
Негруцька В.В. 65, 73  
Носач Л.В. 153  
Носков Ю.В. 162  
Павлюк О.В. 82, 125  
Пашковський Ф.С. 45

Криворотенко Д.В., Негруцька В.В., Дубей І.Я. Синтез і дослідження біологічної активності <i>in vitro</i> похідних монометинціанінів як інгібіторів теломерази.....	65
Мержиєвський Д.О., Шабликін О.В., Броварець В.С. Застосування 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу для синтезу ациклічних і макроциклічних сполук із двома оксазольними фрагментами.....	71
Музичка Л.В., Яремчук І.О., Негруцька В.В., Дубей І.Я., Смолій О.Б. Синтез та дослідження нових піразино[1',2':1,5]піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідинів як інгібіторів теломерази.....	73
Музичка О.В., Шабликін О.В., Суховєєв О.В., Броварець В.С., Вовк А.І. Синтез і антиоксидантні властивості спін-мічених похідних пурину та ізооксазолу.....	77
Павлюк О.В., Година Д.М., Баран М.М., Кашковський В.І. Синтез та дослідження можливостей застосування ізооксазоловмісних сульфаніламідний похідних як потенційних біоцидних агентів.....	82
Rokotylo I., Bulava S., Kravets V. Role of secreted endogenous peptides in defense elicitation of <i>Arabidopsis thaliana</i> plants.....	87
Potikha L.M., Brovarets V.S., Zhirnov V.V. Anticancer evaluation of difunctional substituted 1,2-dihydrophthalazines.....	91
Velihina Ye.S., Obernikhina N.V., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. Investigation in the fragment-to-fragment approach of the interaction of heterocyclic bases with peptide bonds of proteins.....	94
Северин О.О., Козаченко О.П., Качаєва М.В., Пільо С.Г., Броварець В.С. Синтез нових сульфонамідовмісних азолів, як потенційно біоактивних речовин.....	103
Скаленко Є.О., Броварець В.С., Михайлюк П.К. Фотохімічний синтез похідних 6-арил-3-азабіцикло[3.2.0]гептанів та дослідження їх фізико-хімічних властивостей.....	110
Циганкова В.А., Волощук І.В., Андрусевич Я.В., Копіч В.М., Штомпель О.І., Пільо С.Г., Велігіна Є.С., Качаєва М.В., Броварець В.С. Дослідження впливу похідних [1,3]оксазоло[5,4- <i>d</i> ]піримідину на ріст та розвиток рослин соняшнику ( <i>Helianthus annuus</i> L.) сорту Бастіон.....	115
Чайка М.А., Швиденко К.В., Швиденко Т.І., Назаренко К.Г., Костюк О.М. Синтез 1,6-поліметиленаурацилів та їх похідних.....	121
<b>Розділ 2. Нові речовини і матеріали та їх застосування.....</b>	<b>125</b>
Баран М.М., Євдокименко В.О., Ткаченко Т.В., Каменських Д.С., Хімач Н.Ю., Павлюк О.В., Шелудько Є.В., Аксиленко М.Д., Філоненко М.М., Кашковський В.І. Вплив механохімічної активації на фізико-хімічні характеристики каталізаторів гідрування оксидів вуглецю.....	125