

Molecular Docking Study and DFT Calculations of Novel Sulfamethoxazole Incorporating Thiophene Moiety as Anti-bacterial Agents

Ola B. YOUSIF, Dhafer S. ZINAD* & M. S. ALI

University of Technology-Iraq, Applied Sciences Department, Branch of Chemistry, Baghdad-Iraq

SUMMARY. Novel sulfamethoxazole incorporating thiophene moiety as anti-bacterial agents were designed from one-pot three-component Mannich condensation reaction of sulfamethoxazole, 2-acetylthiophene, and different aromatic aldehydes. Four ligands have been investigated in this study, 4-((1-(2-hydroxyphenyl)-3-oxo-3-(thiophen-2-yl)propyl)amino)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide (2), N-(5-methylisoxazol-3-yl)-4-((3-oxo-3-(thiophen-2-yl)-1-(p-tolyl)propyl)amino) benzenesulfonamide (7), N-(5-methylisoxazol-3-yl)-4-((3-oxo-1,3-di(thiophen-2-yl)propyl) amino) benzenesulfonamide (11), and 4-((1-(furan-2-yl)-3-oxo-3-(thiophen-2-yl)propyl)amino)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulfonamide (12). The free energy of binding (ΔG) and amino acid interactions were obtained as a result of the docking process and were utilized as comparisons for the docking results of the tested ligands. These two parameters of each tested ligand were then compared with dihydropteroate synthase. The designed ligands showed high affinity, fitting with features queries and similarity with crystal inhibitor of dihydropteroate synthase. The ligands 2, 7, 11, and 12 showed the highest fitting values 3.16, 3.96, 3.68 and 4.01 respectively as compared to crystal ligand fitting value 4.12. The RMSD values was less than 2°A, confirming the correctness of the method used. Theoretical calculations including DFT study has been investigated and proved the reactivity of the studied compounds. The calculated energy gap (ΔE) of compound 7 is less than all other compounds, which clearly indicates that the reactivity of this compound is greatest as follow 7>2>12>11. Compound with lower energy gap (soft molecule) is reactive because it easily offers electrons to an acceptor.

RESUMEN. El nuevo sulfametoxazol que incorpora la fracción tiofeno como agente antibacteriano se diseñó a partir de la reacción de condensación de Mannich de tres componentes en un recipiente de sulfametoxazol, 2-acetiltiofeno y diferentes aldehídos aromáticos. En este estudio se han investigado cuatro ligandos, 4-((1-(2-hidroxifenil)-3-oxo-3-(tiofeno-2-il)propil)amino)-N-(5-metilisoxazol-3-il) bencenosulfonamida (2), N-(5-metilisoxazol-3-il)-4-((3-oxo-3-(tiofeno-2-il)-1-(p-tolil)propil)amino) bencenosulfonamida (7), N-(5-metilisoxazol-3-il)-4-((3-oxo-1,3-di(tiofeno-2-il)propil)amino) bencenosulfonamida (11), y 4-((1-(furan-2-il)-3-oxo-3-(tiofeno-2-il)propil)amino)-N-(5-metilisoxazol-3-il)bencenosulfonamida(12). La energía libre de unión (ΔG) y las interacciones de aminoácidos se obtuvieron como resultado del proceso de acoplamiento y se utilizaron como comparaciones para los resultados de acoplamiento de los ligandos probados. Estos dos parámetros de cada ligando probado se compararon luego con la dihidropteroato sintasa. Los ligandos diseñados mostraron una alta afinidad, ajustándose a las características y similitud con el inhibidor cristalino de la dihidropteroato sintasa. Los ligandos 2, 7, 11 y 12 mostraron los valores de ajuste más altos 3,16, 3,96, 3,68 y 4,01 respectivamente en comparación con el valor de ajuste del ligando cristalino 4,12. Los valores de RMSD fueron inferiores a 2°A, lo que confirma la corrección del método utilizado. Se investigaron cálculos teóricos, incluido el estudio DFT, y se demostró la reactividad de los compuestos estudiados. La brecha de energía calculada (ΔE) del compuesto 7 es menor que la de todos los demás compuestos, lo que indica claramente que la reactividad de este compuesto es mayor como sigue 7>2>12>11. El compuesto con menor brecha de energía (molécula blanda) es reactivo porque ofrece fácilmente electrones a un aceptor.

KEY WORDS: DFT, molecular docking, sulfamethoxazole, thiophene.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Dhafer.S.Zinad@uotechnology.edu.iq