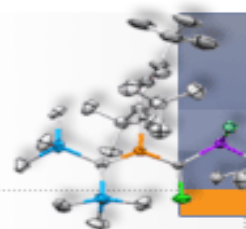




UNIVERSITATEA BABEŞ-BOLYAI
FACULTATEA DE CHIMIE SI INGINERIE CI
CATEDRA OF CHIMIE ORGANICĂ



**MODELAREA LIPOFILICĂȚII COMPUȘILOR BIOLOGIC ACTIVI CU
AJUTORUL PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE ȘI TOPOLOGICE PRIN
METODE DE REGRESIE MULTIVARIATĂ**

Rezumat al tezei de doctorat

Conducător științific:
Prof. Dr. MIRCEA V. DIUDEA

Doctorand:
CRISTINA POP (ONIȘOR)

Cluj-Napoca
2012

Universitatea Babeş-Bolyai
Facultatea de Chimie ŞI Inginerie Chimică
Catedra de Chimie Organică

**MODELAREA LIPOFILICITĂȚII COMPUȘILOR BIOLOGIC ACTIVI CU
AJUTORUL PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE ȘI TOPOLOGICE PRIN
METODE DE REGRESIE MULTIVARIATĂ**

Conducător științific :

Prof. Dr. Mircea V. Diudea

Doctorand:

Cristina Pop (Onișor)

Președinte :

Conf. Dr. **Cornelia Majdik**

Juriu:

Assistant Prof. Dr. **Mihalj Poša**, Universitatea Novi Sad, Serbia

Professor Dr. **Măruțoiu Constantin**, Universitatea Babeş- Bolyai, Cluj-Napoca

Professor Dr. **Mihai Medeleanu**, Universitatea Tehnică, Timișoara

MULȚUMIRI

"Niciodată nu e suficient pentru mine a înapoia ceea ce mi s-a oferit!"

Îmi exprim întreaga considerație și mulțumire față de membrii comisiei de doctorat pentru amabilitatea cu care au acceptat să facă parte din comisia de doctorat și pentru evaluarea tezei.

Sunt foarte recunoscătoare conducătorului Științific, prof. dr. Mircea V. Diudea, Catedra de Chimie Organică, pentru comentariile sale detaliate, criticile constructive și sfaturile oferite în timpul activității mele realizate în grupul său de cercetare.

AȘ dori să îmi exprim profunda și sincera recunoștință și apreciere pentru supervizorul meu, Conf. Dr. Costel Sârbu, Catedra de Chimie Analitică, pentru disponibilitatea sa de a mă lua sub îndrumarea lui. Cunoștințele sale largi și modul logic de gândire au fost de mare valoare pentru mine, iar înțelegerea, încurajarea și îndrumarea personală au oferit fundament lucrării de față; discuțiile sale extinse privind munca mea, precum și cercetările și descoperirile interesante în chemometrie și cromatografie au fost esențiale pentru aceste studii.

AȘ dori să le mulțumesc colaboratorilor pentru furnizarea compușilor de analiză: Asistent Prof. Dr. Mihalj Posa (Dep. de Farmacie, Facultatea de Medicină, Universitatea din Novi Sad, Serbia), Conf. Dr. Dimitra Kovala-Demertzi (Secțiunea Chimie Anorganică și Analitică, Dep. de Chimie Anorganica, Universitatea din Ioannina, Grecia), Conf. Dr. Mariana Palage (Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Departamentul de Chimie Medicala, Cluj-Napoca, România), Dr. Gabriela Blăniță (Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare, Cluj-Napoca, România), și Dr. Maria Coroș (Facultatea de Chimie, Cluj-Napoca, România).

Exprim de asemenea o deosebită recunoștință mamei mele, Ildikó, care m-a îndrumat spre o bună educație și m-a susținut în numeroșii ani de școală., precum și sorei mele, Andra, fără încurajarea și sprijinul lor ar fi fost imposibil pentru mine să termin această lucrare.

Doresc să mulțumesc tuturor profesorilor mei din timpul studiilor licențiale, master și doctorat pentru că m-au ajutat și mi-au înlesnit capacitatea de a dobândi cunoștințe și de a mă perfecționa ca și cercetător.

Mulțumesc, de asemenea, la grupurile de cercetare unde mi-am desfășurat activitatea de cercetare, precum și colegilor de facultate pentru prezența lor, sfaturile și sprijinul oferite atunci când a fost necesar.

AȘ dori să-mi exprim recunoștința pentru sprijinul financiar oferit de Consiliului Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior (CNCSIS) pentru Bursa de Cercetare Științifică pentru tineri doctoranzi - tip BD.

CUPRINS

Epilog.....	2
Mulțumiri.....	3
Cuprins.....	4

PARTE TEORETICĂ

Introducere generală.....	10
Capitolul 1. LIPOFILICITATEA.....	12
Introducere.....	12
1.1. Metode analitice pentru determinarea lipofilicității.....	13
.....	13
1.1.1. Metode extractive.....	13
1.1.2. Metode cromatografice.....	16
1.1.2.1. Determinarea lipofilicității prin cromatografia pe strat subțire cu fază inversă.....	17
1.1.2.2. Determinarea lipofilicității prin cromatografia de lichide de înaltă performanță.....	18
Referințe.....	21
Capitolul 2. CALCULUL COMPUTAȚIONAL PENTRU DETERMINAREA LIPOFILICITĂȚII.....	24
Introducere.....	24
2.1. Abordări atomice și moleculare.....	25
2.1.1. Abordări substructurale.....	26
2.1.2. Abordări ale moleculei ca întreg.....	27
2.2. Programe computaționale pentru determinarea lipofilicității.....	28
Referințe.....	31
Capitolul 3. CHIMIA COMPUTAȚIONALĂ.....	33
Introducere.....	33
3.1. Relații cantitative structură-activitate (QSARs).....	35
3.2. Relații cantitative structură-proprietate (QSPRs).....	36
3.3. Relații cantitative structură-retenție (QSRRs).....	38
3.4. Tehnici și instrumente în QSARs.....	41
3.4.1. Regresia liniară multiplă (MLR).....	42
3.4.2. Analiza componentelor principale(PCA).....	43

3.4.3. Algoritmi genetici (GA).....	49
CONCLUZII	51
REFERINȚE	52

CONTRIBUȚII ORIGINALE

CAPITOLUL 4. MODELAREA LIPOFILICITĂȚII ACIZILOR CARBOXILICI PRIN METODE DE REGRESIE MULTIVARIATĂ	57
Introducere.....	57
4.1. Privire de ansamblu.....	58
4.1.1. Nomenclatura acizilor carboxilici.....	58
4.1.2. Clasificarea acizilor carboxilici	60
4.1.3. Surse de acizi monocarboxilici.....	61
4.1.4. Importanța și aplicații ale acizilor monocarboxilici.....	61
4.2. Lipofilicitatea acizilor carboxilici.....	63
4.3. Parte experimentală.....	65
4.4. Rezultate și discuții.....	65
4.5. Concluzii.....	76
4.6. Referințe.....	77
Capitolul 5. MODELAREA LIPOFILICITĂȚII ACIZILOR BILIARI SI A DERIVAȚILOR ACESTORA	82
Introducere.....	82
5.1. Structura și clasificarea acizilor biliari și a derivaților acestora	83
5.1.1. Acizi biliari neconjugați.....	85
5.1.2. Acizi biliari conjugați.....	86
5.2. Proprietăți ale acizilor biliari	90
5.3. Aplicații și importanța acizilor biliari	91
5.4. Modelarea indicilor de lipofilicitate al acizilor biliari și a derivaților acestora estimați prin cromatografia pe strat subțire cu fază inversă	93
Originalitate științifică.....	93

5.4.1. Parte Experimentală	94
5.4.1.1. Reactivi.....	94
5.4.1.2. Cromatografie.....	94
5.4.2. Descriptori moleculari calculați.....	
....	95
5.4.3. Rezultate și discuții.....	
....	98
5.4.4. Concluzii.....	133
5.4.5. Referințe.....	
..	134
5.5. Modelarea indicilor de lipofilitate al acizilor biliari și a derivaților acestora estimați prin cromatografia de lichide de înaltă performanță.....	139
.....	139
Originalitate științifică	
.....	139
5.5.1. Parte experimentală	139
5.5.1.1. Reactivi.....	139
5.5.1.2. Cromatografia.....	140
5.5.2. Descriptori moleculari calculați.....	
.....	141
5.5.3. Rezultate și discuții.....	
..	142
5.5.4. Concluzii.....	166
5.5.5. Referințe.....	
..	167

Capitolul 6. MODELAREA INDICILOR DE LIPOFILICITATE A DERIVAȚILOR DE AMONIU SI NITRONA CUATERNARI ȘI SĂRURILE LOR TIAZOLICE.....	169
Introducere.....	169
Originalitate științifică.....	
..	170
6.1. Parte experimentală	171
6.1.1. Reactivi.....	171
6.1.2. Cromatografie.....	174
6.2. Descriptori moleculari.....	175
6.3. Rezultate și discuții.....	
.....	181
6.4. Concluzii.....	190
6.5. Referințe.....	
191	

Capitolul 7. MODELAREA INDICILOR DE LIPOFILICITATE A DERIVAȚILOR FORMIL- ȘI ACETILPIRIDINA-3-TIOSEMICARBAZONĂ ...	196
.....	196
Introducere.....	196

7.1. Studiu comparativ al indicilor de lipofilitate moleculari ai unor derivați formil- și acetilpiridina-3-Tiosemicarbazonă și valori Log P calculate.....	197
Originalitate științifică.....	197
7.1.1. Parte experimentală	200
7.1.1.1. Reactivi.....	200
7.1.1.2. Chromatografie.....	200
7.1.2. Metode computaționale Log P.....	201
7.1.3. Rezultate și discuții.....	203
7.1.4. Concluzii.....	211
7.1.5. Referințe.....	213
7.2. Dezvoltarea lipofilității moleculare cu modele QSPR a derivaților formil- și acetilpiridina-3-Tiosemicarbazonă prin descriptorii topologici.....	217
Originalitate științifică.....	217
7.2.1. Parte experimentală	218
7.2.1.1. Reactivi.....	218
7.2.1.2. Cromatografie.....	218
7.2.2. Descriptorii topologici caalculați.....	218
7.2.3. Rezultate și discuții.....	219
7.2.4. Concluzii.....	226
7.2.5. Referințe.....	227
Capitolul 8. LEL – UN NOU DESCRIPTOR MOLECULAR	230
Introducere.....	230
Originalitate științifică.....	231
8.1. Descrierea indicilor.....	232
8.1.1. LEL – indice construit pe matricea Laplacian.....	232
8.1.2. Indici Walk sau indici Wiener de rang înalt.....	233
8.1.3. Indici proiectați pe matricea de strat/shell.....	234
8.2. Rezultate și discuții.....	237
8.3. Concluzii.....	243
8.4. Referințe.....	244
REMARCI FINALE.....	247
LISTA DE PUBLICAȚII.....	251

Cuvinte cheie:

Lipofilicitate

Indici de lipofilicitate

Log P calculat

Acizi carboxilici

Acizi biliari si derivații lor

Derivați cuaternari de amoniu și nitroni și sărurile tiazolice

Derivați Formil- și Acetil Piridina-3-Tiosemicarbazona

LEL

Faze staționare cromatografice impregnate

Analiza Componentelor Principale (PCA)

Relații Cantitative Structură-Retenție/Proprietate/Activitate (QSRR/QSPR/QSAR)

PARTEA TEORETICĂ

INTRODUCERE GENERALĂ

Lipofilitatea moleculelor, o proprietate fizico-chimică complexă, pare a fi principalul factor care reglementează transportul și distribuția moleculelor în sistemele biologice și, ca o consecință directă, este cea mai importantă proprietate în studiile privind relația cantitativă structură-activitate (QSAR) [1].

CAPITOLUL 1

LIPOFILICITATEA

Lipofilitatea este considerată parametrul cheie ce determină activitatea unui compus. Aceasta reprezintă măsura în care o substanță preferă un mediu apos sau unul neapos. Distribuția între două medii cu polarități diferite sugerează modul în care compusul analizat se va comporta în mediul cromatografic, natural sau biologic.

Importanța acestui parametru se regăsește în contextul monitorizării comportamentului în mediu biologic al unui compus dat, întrucât se consideră că valoarea lipofilității descrie indirect procesul de adsorbție, distribuție, metabolizare și eliminare (ADME).

1.1. Metode Analitice în Determinarea Lipofilității

Aceleși acțiuni intermoleculare de bază determină comportamentul chimic al compușilor în ambele medii, atât în cel biologic cât și în cel cromatografic. Ca și consecință, abordarea cromatografică este mult mai reprezentativă în obținerea datelor Log P atât cu tehnica tradițională shake-flask sau alte metode [5].

1.1.1. Metode Extractive

Logaritmul coeficientului de partiție al unei substanțe chimice în sistemul n-octanol-apă (Pow), de obicei, măsurată prin metoda "shake flask", este utilizată pe scară largă datorită simplității sale și pentru că există o similitudine între același n-octanol și membranele biologice:

$$P = C_0 / C_w \text{ or } \log P = \log C_0 - \log C_w \quad (1.1)$$

unde C_0 și C_w reprezintă concentrațiile molare ale compusului partiționat între faza organică și cea apoasă.

1.1.2. Metode Cromatografice

Tehnicile alternative "indirecte" de determinare experimentală a log P sunt metodele cromatografice, RPHPLC și RPTLC. Aceste metode se bazează pe relația liniară presupusă între log P, obținut prin metoda shake flask și logaritmul factorului de capacitate cromatografic (log K și R_M , respectiv, pentru RPHPLC și RPTLC).

1.1.2.1. Determinarea Lipofilității prin Cromatografia pe Strat Subțire cu Fază Inversă

Aplicarea RPTLC se bazează pe presupusa relație liniară între parametrul molecular și log P:

$$R_M = \log (1/R_F - 1) \quad (1.2)$$

$$R_M = R_{M0} + bC \quad (1.3)$$

unde valorile R_M au fost calculate folosind Eq. 30 și C este concentrația componentei organice din faza mobilă.

1.1.2.2. Determinarea Lipofilicității prin Cromatografia de Lichide de Înaltă Performanță cu Fază Inversă

Cei mai utilizați indici de lipofilicitate determinați prin RP-HPLC sunt exprimați cu ajutorul ecuației Soczewinski-Snyder:

$$\log k = \log k_w - SC \quad (1.4)$$

unde
$$\log k = \log\left(\frac{t_r - t_o}{t_o}\right), \quad (1.5)$$

Indicele de hidrofobicitate, ϕ_0 , reprezintă fracțiunea de volum al solventului organic în faza mobilă, pentru care cantitatea de solvat în faza mobilă este egală cu cea din faza staționară, iar în RP-HPLC parametrul ϕ_0 se calculează ca fiind raportul dintre interceptie și pantă [23, 24]:

$$\phi_0 = \frac{\log k_w}{S} \quad (1.6)$$

Estimarea indicelui ϕ_0 prin RP-TLC este dată de ecuația [25, 26]:

$$\phi_0 = \frac{R_{M0}}{b} \quad (1.7)$$

Mai mult decât atât, ultimul deceniu a adus în atenție mai mulți indici de lipofilicitate revoluționari prin utilizarea Analizei Componentelor Principale (PCA) în acest domeniu. S-a stabilit o nouă scară de lipofilicitate prin aplicarea Analizei Componentelor Principale (PCA) direct pe matricea datelor de retenție (k , $\log k$, R_F și R_M) pentru toți compușii și toate combinațiile de metanol-apă, astfel că s-au obținut valorile proprii ale matricei de covarianță [25, 27].

Capitolul 2

CALCULUL COMPUTAȚIONAL ÎN DETERMINAREA LIPOFILICITĂȚII

Introducere

Dezvoltarea chimiei computaționale a dus la apariția unui număr ridicat de indici de lipofilicitate, care sunt determinați în general pe baza unor considerente teoretice. Log Pow se obține prin însumarea valorilor fragmentale și a termenilor de corecție pentru interacțiunile intramoleculare.

2.1. Abordări Atomice și Moleculare

- *Abordările substructurale* au în comun faptul că moleculele sunt tăiate în atomi (metode de contribuție ale atomilor) sau grupuri (metode de fragmentare);
- *Abordările moleculei ca întreg* privesc întreaga moleculă; folosesc, de exemplu, potentialul de lipofilicitate moleculară (MLP), indicii topologici sau proprietăți moleculare în cuantificarea Log P.

2.1.1. Abordări Substructurale

Astfel, metodelor de fragmentare se aplică norme de corecție îmbinate cu conectivitatea moleculară.

A. Metode Fragmentale

B. Metode cu Contribuții ale Atomilor

2.1.2. Abordări ale Moleculei ca Întreg

Abordările ce privesc molecula ca întreg utilizează: a) potențiale de lipofilitate moleculară (MLP), b) indici topologici sau c) proprietăți moleculare, cum ar fi densitatea de încărcare, aria suprafeței, volumul și potențialul electrostatic în cuantificarea Log P [1].

2.1.3. Programe Computaționale pentru Determinarea Lipofilității

- *HyperChem Pro 6*
- *XLOGP 2.0*
- *CLOGP*
- *miLogP 1.2*
- *ALOGPS 2.1*
- *IA logP*
- *KOWWIN*
- *COSMOFrag*

Capitolul 3

CHIMIA COMPUTAȚIONALĂ

Introducere

Metodele QSAR / QSPR / QSRR sunt, fără îndoială, de mare relevanță în chimia și biochimia modernă.

3.1. Relații Cantitative Structură-Activitate (QSARs)

Cercetarea privind relația structură-activitate se bazează pe faptul că parametrii fizico-chimici ai unui compus determină în primul rând profilul său farmacocinetic influențând volumul și viteza de absorbție a compusului.

3.2. Relații Cantitative Structură-Proprietate (QSPRs)

Studiile QSPR au devenit o parte integrantă în dezvoltarea și proiectarea elaborată și rațională a medicamentelor.

3.3. Relații Cantitative Structură-Retenție (QSRRs)

QSRR în Cromatografia de Lichide este metoda folosită pentru identificarea proprietăților substanțelor dizolvate care controlează retenția lor prin corelarea factorilor de retenție (k) determinați în anumite condiții de separare în cromatografia de lichide și proprietățile solutului (P_i , descriptori).

3.3.1. Instrumente și tehnici în QSR

3.3.2. Analiza de Regresie Liniară Multiplă (MLR)

Una dintre metodele de estimare cele mai utilizate pe scară largă în statistică este oferită de regresie liniară.

3.3.3. Analiza Componentelor Principale (PCA)

Analiza Componentelor Principale constă în combinațiile liniare ale variabilelor de măsurare originale care descriu variațiile semnificative a datelor.

Reprezentări grafice ale scorurilor 2D și 3D

Reprezentări grafice ale loadings....2D and 3D

3.3.4. Algoritmi Genetici (GA)

Algoritmii genetici folosesc o populație de indivizi ca și model în căutarea soluțiilor optime la nivel global pentru o problemă dată.

CONCLUZII

Indicele de ipofilitate moleculară poate fi determinat fie prin metode experimentale, fie prin metode de calcul. Deoarece determinările experimentale sunt consumatoare de timp, metodele de calcul sunt instrumente foarte valoroase în calcularea Log P pentru seturi vaste de compuși în studiile QSAR, în special în etapa de screening.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Capitolul 4

MODELAREA SI PREDICȚIA (CORECTAREA) COEFICIENȚILOR DE PARTIȚIE AI ACIZILOR CARBOXILICI PRIN METODE DE REGRESIE MULTIVARIATĂ

4.1. Descriere Generală

Acizi carboxilici sunt derivați ai hidrocarburilor ce conțin o grupare carboxil (COOH). Deoarece acizii carboxilici conțin un grup carbonil și un alcool au în comun unele proprietăți de bază fizico-chimice, cu aldehydele, cetonele și alcoolii.

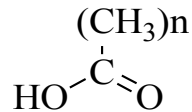
4.1.1. Nomenclatura Acizilor Carboxilici

Cei mai simpli acizi carboxilici au fost inițial izolați din surse biologice; deoarece formulele structurale ale acestora au fost necunoscute în momentul izolării le-au fost date nume care au provenit, în general, din numele surselor. Acizii ce conțin un număr impar de atomi de carbon mai mare de nouă, în general, nu au nume comune.

Motivul este faptul că acizii carboxilici cu lanț lung au fost izolați inițial din grăsimi (care sunt esteri carboxilici), și, în general, aceste grăsimi conțin acizi carboxilici doar cu număr par de carbon [6-9].

Tabel 4.1. Denumirile acizilor monocarboxilici saturați.

No.	n	IUPAC	Nume comun	Log Kow
1	0	Methanoic Acid	Formic Acid	-0.54
2	1	Etanoic Acid	Acetic Acid	-0.17
3	2	Propanoic Acid	Propionic Acid	0.33
4	3	Butanoic Acid	Butiric Acid	0.79
5	4	Pentanoic Acid	Valeric Acid	1.39
6	5	Hexanoic Acid	Caproic Acid	1.84
7	6	Heptanoic Acid	Enantic Acid	2.42
8	7	Octanoic Acid	Caprilic Acid	3.05
9	8	Nonanoic Acid	Pelargonic Acid	3.42
10	9	Decanoic Acid	Capric Acid	4.09
11	10	n-Hendecanoic Acid	n-Undecanoic Acid	-
12	11	Lauric Acid	n-Dodecanoic Acid	4.2
13	12	Tridecylic Acid	n-Tridecanoic Acid	5.56
14	13	Myristic Acid	n-Tetradecanoic Acid	6.11
15	14	Pentadecanoic Acid	n-Pentadecanoic Acid	-
16	15	Palmitic Acid	n-Hexadecanoic Acid	7.17
17	16	Margaric Acid	n-Heptadecanoic Acid	7.69
18	17	Stearic Acid	n-Octadecanoic Acid	8.23
19	18	Nondecylic Acid	n-Nonadecanoic Acid	8.75
20	19	Arachidic Acid	n-Eicosanoic Acid	9.28
21	20	Henicosanoic acid	n-Heneicosanoic Acid	9.81
22	21	Behenic Acid	n-Docosanoic Acid	10.34
23	22	Tricosanoic acid	n-Tricosanoic acid	10.87
24	23	Lignoceric Acid	n-Tetracosanoic Acid	11.4
25	24	Pentacosanoic Acid	n-Pentacosanoic Acid	-
26	25	Cerotic acid	n-Hexacosanoic acid	12.47
27	26	Heptacosanoic Acid	n-Heptacosanoic Acid	-
28	27	Montanic acid	n-Octacosanoic acid	-
29	28	Nonacosanoic Acid	n-Nonacosanoic Acid	-
30	29	Melissic acid	n-Triacontanoic acid	11.61



4.1.2. Clasificarea Acizilor Carboxilici

Acizi monocarboxilici reprezintă o componentă minoră dar importantă a celulelor. Acizii cu lanț lung (acizi grași), constituie un substrat important în energetica celulei; în plus, aceștia joacă un rol de reglementare în organism. A fost demonstrat prin metode diferite că forma neutră a acizilor grași poate pătrunde cu ușurință prin membrane, și un pas important în permeabilitate este acidul ce se leagă de membrane. Prin urmare se poate propune ca mecanismul de permeabilitate al acidului prin membrană să depindă de lungimea lanțului de hidrocarburi al acidului. Acizii cu o lungime mai mare a lanțului de hidrocarburi au proprietăți de transport specifice ce pot fi atribuite capacității de a forma micelle [2-4].

4.1.3. Surse de Acizi Carboxilici

Acidul acrilic	Acizii grași	Acidul docosahexaenoic
Acidul eicosapentaenoic		Aminoacizii
Acizii keto	Acidul piruvic	Acidul acetoacetic [10, 11]

4.1.4. Importanța și Aplicațiile Acizilor Carboxilici

Derivații acizilor carboxilici au aplicații variate, aceștia prezintă o importanță deosebită în multe domenii ale chimiei organice, cum ar fi sinteza, separarea și identificarea compușilor organici.

Derivații ai acizilor carboxilici includ esteri, anhidride, amide, halogenuri, precum și sărurile (săpunul). Acizii carboxilici sunt răspândiți în natură. Acizii grași sunt componente ale gliceridelor, care la rândul lor sunt componente ale grăsimilor. Acizii hidroxilici, cum ar fi acidul lactic și acid citric, precum și acizii cetonică în mai multe sunt produse metabolice importante care sunt prezente în majoritatea celulelor vii. Proteinele sunt alcătuite din aminoacizi, care conțin, de asemenea, grupări carboxil [2, 12].

4.2. Lipofilicitatea Acizilor Carboxilici

Lipofilicitatea substanțelor organice a fost identificată ca fiind un parametru important în a prezice adsorbției în soluri și sedimente. Cu toate acestea, cele mai multe dintre ele au determinat o singură valoare Kow (numit P), reflectând doar lipofilicitatea speciilor neutre. Este esențial să se determine valorile Kow peste întreaga gamă de pH-ului în scopul de a obține o predicție adecvată [21-23]. În multe cazuri, acest parametru molecular se corelează puternic cu activitatea biologică a substanțelor chimice, precum și cu alte proprietăți fizico-chimice importante [24-28]. Coeficientul de partiție octanol / apă (log P) determinat experimental a fost considerat unul dintre cei mai importanți descriptori în analiza QSAR a toxicității, datorită importanței interacțiunilor hidrofobe în determinarea activitate genotoxice a compușilor. S-au determinat coeficienții de partiție măsurăți pe un subset de acizi monocarboxilici prin metoda shake flask, care este metoda clasică și cea mai fiabilă de determinare a log P. Aceasta constă în dizolvarea solutului

într-un volum de octanol și apă, apoi determinarea concentrației solutului în fiecare solvent.

Acizii carboxilici studiați cu valorile de lipofilitate/hidrofobicitate corespunzătoare (Log Kow) au fost determinate experimental (Tabelul 4.1) și au fost preluate din literatura de specialitate [39, 40].

4.3. Partea Experimentală

Descriptorii Calculați

Un set de date constând din 30 de acizi monocarboxilici a fost caracterizat prin 1223 descriptori teoretici calculați cu ajutorul software-ului Dragon 5,4 (Dragon 2005) [41] și 17 descriptori calculați folosind modulul SciQSAR (Alchemy software) [42] fapt ce a permis calculul diferiților descriptori, cum ar fi cei constituționali, topologici, geometrici, moleculari și cuantici. Semnificația modelului obținut a fost analizată cu software-ul MobyDigs v.1.0 (Todeschini 2004) [44], care a permis calculul modelelor de regresie prin utilizarea algoritmilor genetici (GA) pentru a realiza selecția variabilelor.

4.4. Rezultate și Discuții

Pentru validarea modelelor dezvoltate, seturile de date a fost împărțite în două: într-un set școală și un set de predicție ce conține și compușii 22 și 8.

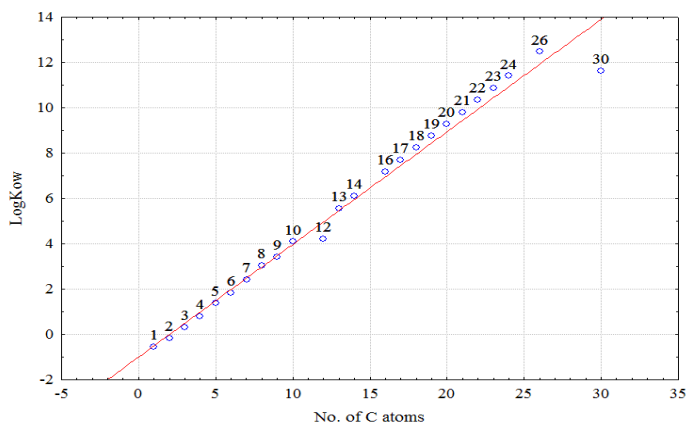


Figura 4.1. Valori Log Kow cu puncte extreme

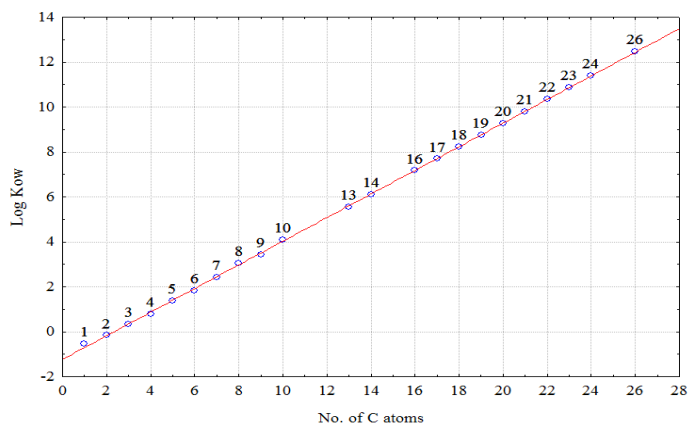


Figura 4.2. Valori Log Kow fără puncte extreme

În acest studiu a fost aplicată analiza de regresie liniară multiplă forward stepwise (MLR) pentru modelarea coeficientului de partiție (lipofilitate) a acizilor monocarboxilici prin intermediul a 1240 de descriptori calculați. Diferite procedee de validare, inclusiv cea de regresie liniară a datelor originale și a celor prezise, de asemenea, și a reprezentării grafice a coeficienților de partiție corespunzatori acizilor monocarboxilici confirmă calitatea modelelor și capacitatea lor de predicție.

Capacitatea deosebită de predicție a modelelor au permis estimarea coeficienților de partiție pentru acizii monocarboxilici cu valori necunoscute precum și o predicție corectă a coeficienților de partiție pentru acidul lauric (Cpd. 12) și acidul melisic (Cpd. 30).

Prin aplicarea analizei de regresie forward stepwise, s-au obținut ecuații de regresie de înaltă calitate și s-au estimat valorile coeficienților de partiție ai acizilor monocarboxilici log Kow, în ambele cazuri: incluzând în model valorile experimentale pentru acidul lauric (Cpd. 12) și acidul melissic (Cpd. 30) (Eqs. 4.1, 4.3, 4.5 și 4.7), precum și fără aceste valori în model (Eqs. 4.2, 4.4, 4.6 și 4.8).

Contribuția diferitelor grupuri de descriptori moleculari ai coeficienților de partiție ai acizilor monocarboxilici este dată de ecuații după cum urmează:

Tabel 4.2. Ecuații de regresie monovariabilă cu descriptori Dragon.

0D descriptors	Equation	No.
With outliers	$\text{Log Kow} = -5.506 + 0.331Ss$	(4.1)
Without outliers	$\text{Log Kow} = -1.568 + 0.329Sv$	(4.2)
2D descriptors	Equation	No.
With outliers	$\text{Log Kow} = -1.489 + 0.497MPC01$	(4.3)
Without outliers	$\text{Log Kow} = -2.061 + 1.053XIsol$	(4.4)
3D descriptors	Equation	No.
With outliers	$\text{Log Kow} = -0.784 + 7,254Mor14p$	(4.5)
Without outliers	$\text{Log Kow} = -0.457 + 0.396RDF025v$	(4.6)
Other descriptors	Equation	No.
With outliers	$\text{Log Kow} = -3.968 + 0.775PCWTe$	(4.7)
Without outliers	$\text{Log Kow} = -1.627 + 0.114AMR$	(4.8)

Selectarea unui model de regresie are la bază o bună potrivire a modelului cu valorile R^2 cele mai mari având în vedere datele observate. Q^2 este propus ca și criteriu pentru detectarea observațiilor influente sau extreme. Detaliile statistice ale modelelor QSAR de mai sus vorbesc despre buna calitate statistică, care indică faptul că aceste ecuații reprezintă un model satisfăcător pentru unii dintre descriptorii calculați și prezintă clar importanța fizică corespunzătoare diferitelor interacțiuni intermoleculare.

Toate valorile R^2 sunt mai mari de 0.9, ceea ce sugerează faptul că un procent semnificativ din varianța totală în lipofilitate este reprezentată de model. Semnificația statistică a fiecărui model este evaluată de coeficientul de determinare R^2 , coeficientul de cross-validare Q^2 , eroarea de predicție a pătratului sumei PRESS, testul Fisher F și eroarea standard s (Tabel 4.4-4.5).

Valorile Q^2 și R^2 ridicate sunt considerate o dovadă a capacității de predicție ridicată și robustețea a modelelor obținute. F-test reflectă raportul dintre varianța explicată de model și varianța cauzată de erori în model. Eroarea standard măsoară eroarea modelului:

Tabel 4.3. Ecuații de regresie monovariabilă cu descriptori SciQSAR.

SciQSAR descriptors	Equation	No.
With outliers	$\text{Log Kow} = -0.973 + 0.993I\chi v$	(4.9)
Without outliers	$\text{Log Kow} = -2.061 + 1.053I\chi$	(4.10)

Valorile precise pentru acidul lauric (Cpd. 12) și acidul melissic (Cpd. 30) în ambele cazuri au fost mult mai mari. Toate valorile estimate sunt prezentate în Tabel 4.6-4.8. Rezultatele sugerează că aspectele topologice, electronice și moleculare ale

moleculii par a fi dominante în mecanismul de retenție, iar ca și consecință ele par a controla lipofilitatea.

Tabel 4.4. Parametrii statistici ai modelelor de regresie cu descriptorii Dragon.

Type of descriptor	Crt.	Q ²	R ²	s	PRESS	F
0D	With outliers	0.9726	0.9813	0.583	10.985	1158
	Without outliers	0.9998	0.9998	0.056	0.079	117100
2D	With outliers	0.9725	0.9906	0.583	11.001	1157
	Without outliers	0.9999	0.9999	0.042	0.043	204500
3D	With outliers	0.9798	0.9857	0.511	8.068	1511
	Without outliers	0.9999	0.9999	0.002	0.050	172220
Other	With outliers	0.9739	0.9824	0.567	10.447	1225
	Without outliers	0.9998	0.9998	0.056	0.081	115091

Tabel 4.5. Parametrii statistici ai modelelor de regresie cu descriptorii SciQSAR.

Type of descriptor	Crt.	Q ²	R ²	s	PRESS	F
SciQSAR	With outliers	0.9726	0.9814	0.582	10.968	1160
	Without outliers	0.9999	0.9999	0.042	0.043	204500

Tabel 4.6. Valori Log Kow prezise cu valorile experimentale pentru acidul lauric și acidul melisic în modelul de regresie

Tabel 4.7. Valori Log Kow Prezise fără valorile experimentale pentru acidul lauric și acidul melisic în modelul de regresie

Cpds	Dragon descriptors type			
	0D	2D	3D	other
1	-0.54	-0.54	-0.54	-0.54
2	-0.17	-0.17	-0.17	-0.17
3	0.33	0.33	0.33	0.33
4	0.79	0.79	0.79	0.79
5	1.39	1.39	1.39	1.39
6	1.84	1.84	1.84	1.84
7	2.42	2.42	2.42	2.42
8	3.05	3.05	3.05	3.05
9	3.42	3.42	3.42	3.42
10	4.09	4.09	4.09	4.09
11	4.48	4.47	4.42	4.32
12	4.97	4.97	4.76	4.79
13	5.56	5.56	5.56	5.56
14	6.11	6.11	6.11	6.11
15	6.46	6.46	6.75	6.55
16	7.17	7.17	7.17	7.17
17	7.69	7.69	7.69	7.69
18	8.23	8.23	8.23	8.23
19	8.75	8.75	8.75	8.75
20	9.28	9.28	9.28	9.28
21	9.81	9.81	9.81	9.81
22	10.34	10.34	10.34	10.34
23	10.87	10.87	10.87	10.87
24	11.40	11.40	11.40	11.40
25	11.42	11.43	11.24	11.43
26	12.47	12.47	12.47	12.47
27	12.42	12.42	12.14	12.41
28	12.91	12.93	12.59	12.89
29	13.41	13.41	13.06	13.38
30	13.9 1	13.9 1	13.4 9	13.8 7

Cpds	Dragon descriptors type			
	0D	2D	3D	other
1	-0.54	-0.54	-0.54	-0.54
2	-0.17	-0.17	-0.17	-0.17
3	0.33	0.33	0.33	0.33
4	0.79	0.79	0.79	0.79
5	1.39	1.39	1.39	1.39
6	1.84	1.84	1.84	1.84
7	2.42	2.42	2.42	2.42
8	3.05	3.05	3.05	3.05
9	3.42	3.42	3.42	3.42
10	4.09	4.09	4.09	4.09
11	4.55	4.54	4.51	4.55
12	5.08	5.07	5.04	5.08
13	5.56	5.56	5.56	5.56
14	6.11	6.11	6.11	6.11
15	6.65	6.65	6.66	6.65
16	7.17	7.17	7.17	7.17
17	7.69	7.69	7.69	7.69
18	8.23	8.23	8.23	8.23
19	8.75	8.75	8.75	8.75
20	9.28	9.28	9.28	9.28
21	9.81	9.81	9.81	9.81
22	10.34	10.34	10.34	10.34
23	10.87	10.87	10.87	10.87
24	11.40	11.40	11.40	11.40
25	11.91	11.92	11.92	11.91
26	12.47	12.47	12.47	12.47
27	12.96	12.97	12.98	12.96
28	13.49	13.49	13.51	13.49
29	14.01	14.02	14.03	14.01
30	14.5 4	14.5 5	14.5 6	14.54

Tabel 4.8. Valori Log Kow precise cu includerea și excluderea valorilor experimentale pentru acidul lauric și acidul melisic în modelul de regresie.

Cpds	SciQSAR descriptors	
	With outliers	Without outliers
1	-0.54	-0.54
2	-0.17	-0.17
3	0.33	0.33
4	0.79	0.79
5	1.39	1.39
6	1.84	1.84
7	2.42	2.42
8	3.05	3.05
9	3.42	3.42
10	4.09	4.09
11	4.48	4.54
12	<i>4.97</i>	<i>5.07</i>
13	5.56	5.56
14	6.11	6.11
15	6.46	6.65
16	7.17	7.17
17	7.69	7.69
18	8.23	8.23
19	8.75	8.75
20	9.28	9.28
21	9.81	9.81
22	10.34	10.34
23	10.87	10.87
24	11.40	11.40
25	11.42	11.92
26	12.47	12.47
27	12.42	12.97
28	12.91	13.49
29	13.41	14.02
30	<i>13.91</i>	<i>14.55</i>

4.5. Concluzii

Capacitatea puternică de predicție a ambelor modele QSPR a permis corectarea coeficienților de partiție ai acidului lauric și acidului melisic și estimarea coeficienților de partiție pentru acizii monocarboxilici necunoscuți. Valorile prezise, în ambele cazuri, pentru acidul lauric și acidul melisic au fost mult mai mari. Rezultatele au sugerat, de asemenea, că cei mai reprezentativi descriptori sunt volumul, polarizabilitatea și aspectele topologice și moleculare ale moleculei.

Capitolul 5

ACIZII BILIARI ȘI DERIVAȚII ACESTORA

Introducere

Complexitatea chimică și fiziologică a acizilor biliari au fascinat o gamă largă de cercetători de secole [1-3]. Acizii biliari (BAs) sunt metaboliți majori ai colesterolului și au scopul de a facilita eliminarea acestuia în fecale prin formarea de micle care solubilizează colesterolul în bilă [4]. Aceste molecule acide reprezintă principalele produși catabolici ai colesterolului și sunt implicate într-o serie de procese metabolice.

Cei mai predominanți acizi biliari în corpul uman sunt: acidul colic (CA), acidul chenodeoxicolic (CDCA), acidul deoxicolic (DCA), acidul litocolic (LCA), acidul ursodeoxicolic (UDCA) și derivați ai acidului 5 β -colan-24-oic. Acești compuși se găsesc în corpul uman în primul rând sub formele conjugate ca glicină și taurină prin intermediul reacției de amidare la carbonul 24 [5].

Structura acizilor biliari constă din: o mare densitate steroidă puternic hidrofobă ce determină, în principal caracterul lipofil al acestor molecule, precum și ionizarea grupării carboxi la C-24 ce prezintă un rol minor. Conform acestor constatări, ambele specii ionizate și protonate sunt considerate ca partiționând în 1-octanol [7, 8].

5.1. Structura și clasificarea acizilor biliari și a derivaților acestora

Acizii biliari sunt compuși steroidici având proprietăți fizico-chimice complexe în funcție de numărul, poziția și orientarea grupărilor hidroxil, precum și tipul de conjugare pentru a forma derivați ai acizilor biliari: glico-, tauro-, oxo- și diacetoxi- [11] (Tabelul 5.1).

5.2. Proprietăți ai acizilor biliari și a derivaților acestora

Eliminarea excesului de colesterol; solubilizarea colesterolului în bilă; agenți de emulsionare, hormoni, rol pivotal; proprietăți amfipatice

5.3. Aplicații și importanța acizilor biliari

Concentrația acestora în sânge este un indicator important în prognosticarea și diagnosticarea disfuncției hepato-biliare și intestinale.

Sunt utilizați pe scară largă, de exemplu, ca și medicamente pentru a dizolva cristalele de colesterol ce formează o piatră prin unire, sau ca promotori în absorbția de medicamente prin căi non-parenterale; în fiecare dintre aceste cazuri, interacțiunea acestora cu membranele biologice sau mediul lipidic este de importanță crucială [15-18].

5.4. Modelarea lipofilicității cromatografice estimate a acizilor biliari și a derivaților acestora prin cromatografia pe strat subțire cu fază inversă

5.4.1. Parte experimentală

RP-HPTLC a fost folosită pentru estimarea lipofilicității compușilor. Un număr mare de indici atât calculați cât și experimentali au fost investigați, caracterizați și comparați. Aceste rezultate, urmate de cele obținute prin HPLC va permite determinarea indicilor de lipofilicitate a 27 de acizi biliari și derivați ai acestora și pentru a investiga mecanismul de retenție molecular, în scopul de a găsi un mod obiectiv de comparare cantitativă a proprietăților de retenție ale diferitelor faze staționare chimic legate.

5.4.1.2. Chromatografie

Determinările cromatografice au fost efectuate pe diferite faze staționare HPTLC 10x10 cm: 1) HPTLC Silicagel 60RP-18_{F254s}; 2) HPTLC Silicagel 60RP-18W_{F254s}; 3) HPTLC Silicagel 60CN_{F254s}. Amestecuri de metanol-apă au fost folosite ca și fază mobilă, fracțiunea de volum a solventului organic în faza mobilă a variat în fiecare caz, pasul de adăugare fiind de 5% (Tabelul 5.2)

Tabel 5.2. Sistem de fază mobilă corespunzătoare fazelor staționare studiate.

Stationary Phase	Mobile Phase MeOH (%) (v/v)	Addition Step (%)
RP-18 _{F254s}	70-90	5
RP-18W _{F254s}	50-70	
CN _{F254s}	45-65	

După dezvoltare, plăcile uscate au fost pulverizate cu o soluție de clorură de mangan în acid sulfuric, și plasate în cuptor la 100-120 °C. În fiecare caz s-au obținut spoturi rotunde, fără tendință de întindere.

5.4.1. Computed Molecular Descriptors

Valorile log P au fost calculate cu Chem3D Ultra 10 [25] (LogPCD, PartCoeffCD), cu Dragon 5.4 [26] (MLOGP-Moriguchi metoda, MLOGP2-Squared Moriguchi metoda, ALOGP-Ghose-Crippen metoda, ALOGP2- squared Ghose-Crippen metoda), iar două dintre ele sunt calculate de către software-ul Alchemy (LogP_{SciQSAR}, LogP_{SciLogP}) [27]. ALOGPS 2.1-vcclab modulul de internet permite calcularea a altor nouă valori LogP (ALOGPs, AClogP, AB / LogP, COSMOFrag, miLogP, ALOGP,

MLOGP, KOWWIN, XLOGP2, XLOGP3, AverageLogP) [28]. Acizii biliari și derivații acestora au fost, de asemenea, caracterizați prin 1267 de descriptori teoretice calculați cu ajutorul software-ului Dragon 5.4 [23, 34, 35]. Descriptorii Dragon pot fi aranjați în următoarele grupe: descriptori 2D: 2D autocorrelations; descriptori 3D: RDF, 3D-MORSE, GETAWAY, WHIM, proprietăți geometrice și profile moleculare Randić; alți descriptori: grupuri funcționale, fragmente atom-centrate, proprietăți moleculare, descriptori de sarcină, și proprietăți constituționale.

5.4.2. Rezultate și discuții

Parametrii cromatografici de lipofilitate (R_{M0} , b , φ_0 , precum și scorurile corespunzătoare primei componente principale pe valorile R_F și R_M) au fost estimați și comparați cu coeficienții de partiție calculați. S-au obținut corelații semnificative între diferenții indici de lipofilitate experimentali (R_{M0} , b , φ_0 și scorurile corespunzătoare primei componente principale) estimate pe CN_{F254s} și $RP-18_{F254s}$ și unele valori $\log P$ calculate, care combină aspecte electronice și topologice.

Cele mai mari valori R_{M0} au fost obținute pe $RP-18_{F254s}$ și CN_{F254} și se poate observa că numărul de grupări hidroxil, ceto- și diacetoxi-, precum și poziția și orientarea lor determină comportamentul cromatografic al acizilor biliari și a derivaților acestora.

Modele QSPR semnificative din punct de vedere statistic au fost obținute în cazul fazelor staționare CN_{F254s} și $RP-18_{F254s}$. Pe baza corelațiilor prezentate, se poate aprecia că indicii de lipofilitate determinați pe fazele staționare $RP-18_{F254s}$ și CN_{F254s} ar putea fi cea mai bună alegere pentru predicția lipofilității acizilor biliari și a derivaților acestora;

Tabel 5.1. Abrevierea Acizilor Biliari și a derivaților acestora.

No.	Name of compounds	Abbreviations	Position and orientation of hydroxyls, diacetoxy- and oxo- groups
1	Lithocholic acid	LC	3 α
2	Deoxycholic acid	DC	3 α ,12 α
3	Chenodeoxycholic acid	CDC	3 α ,7 α
4	Cholic acid	C	3 α ,7 α ,12 α
5	Ursodeoxycholic acid	UDC	3 α ,7 β
6	Hyocholeic acid	HC	3 α ,6 α ,7 α
7	Hyodeoxycholic acid	HDC	3 α ,6 α
8	Glycochenodeoxycholic acid sodium salt	GCDC	Glyco conjugate of CDC
9	Taurodeoxycholic acid sodium salt	TDC	Tauro conjugate of DC
10	Glycocholic acid sodium salt	GC	Glyco conjugate of C
11	Glycodeoxycholic acid sodium salt	GDC	Glyco conjugate of DC
12	Taurolithocholic acid sodium salt	TLC	Tauro conjugate of LC
13	Taurochenodeoxycholic acid sodium salt	TCDC	Tauro conjugate of CDC
14	Glycolithocholic acid sodium salt	GLC	Glyco conjugate of LC
15	Taurocholic acid sodium salt	TC	Tauro conjugate of C
16	3 α ,7 α -Dihydroxy-12-oxo-5 β -cholanolic acid	12-oxo C	3 α ,7 α ,12-oxo
17	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholanolic acid	7-oxo C	3 α ,12 α ,7-oxo
18	3 α -Hydroxy-7,12-dioxo-5 β -cholanolic acid	7,12-dioxo C	3 α ,7,12-oxo
19	12 α -Hydroxy-3,7-dioxo-5 β -cholanolic acid	3,7-dioxo C	12 α ,3,7-oxo
20	3,7,12-Trioxo-5 β -cholanolic acid	3,7,12-trioxo C	3,7,12-oxo
21	3 α -Hydroxy-12-keto-5 β -cholanoic acid	3-OH,12-oxo C	3-OH,12-oxo
22	3,12-Diketo-5 β -cholanoic acid	3,12-dioxo C	3,12-dioxo
23	Methyl ester of 3 α -Acetoxy-12-keto-5 β -cholanoic acid	Methyl ester of 3-acetoxy,12-oxo C	3 α -OAc,12-oxo
24	3 α -Hydroxy-7-keto-5 β -cholanoic acid	3-OH,7-oxo C	3 α ,7-oxo
25	Methyl ester of 3 α ,7 α -Diacetoxy-12-keto-5 β -cholanoic acid	Methyl ester of 3 α ,12 α -diacetoxy,12-oxo C	3 α ,7 α -OAc,12-oxo
26	Methyl ester of 3 α ,12 α -Diacetoxy-7-keto-5 β -cholanoic acid	Methyl ester of 3 α ,12 α -diacetoxy,7-oxo C	3 α ,12 α -OAc,7-oxo
27	Methyl ester of 3,6-Diketo-5 β -cholanoic acid	Methyl ester of 3,6-oxo C	3,6-oxo

cel mai important aspect al corelării liniare a fost considerat, de unii autori, ca și o posibilitate de a găsi clase congenerice în cadrul unor grupuri mari de compuși [14, 37, 38].

The scatterplot of scores (R_M values) shows interesting results on CN_{F254s} , compared to $RP-18_{F254s}$ (Figure 5.6), and it appears clearly that the studied compounds form practically five different congeneric classes (from left to right) in a good agreement with their chemical structure.

Reprezentarea grafică a scorurilor (valori R_M) prezintă rezultate concludente pe CN_{F254s} , comparativ cu $RP-18_{F254s}$ (Figura 5.6), și este evident că compușii studiați formează, practic, cinci clase congenerice diferite (de la stânga la dreapta) conform cu structura chimică a acestora.

5.4.3. Concluzii

Contribuția descriptorilor 2D și 3D, care depind de masa atomică, alături de parametrii de reactivitate, cum ar fi polarizabilitatea și electronegativitatea par a controla mecanismul cromatografic (lipofilicitatea) pe toate fazele staționare studiate.

5.5. Modeling of Chromatographic Lipophilicity of Bile Acids and Their Derivatives Estimated by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography

În cazul cromatografiei pe faze inverse indicii cromatografici, $\log k_w$ ca o măsură alternativă, sunt de obicei calibrați spre sistemul octanol-apă, iar condițiile sunt alese în așa fel încât să se realizeze cel mai bine paralelismul cu valorile $\log P$ [1, 2]. Dezvoltarea tehnologiei sofisticate HPLC oferă noi posibilități pentru separarea rapidă și măsurare precisă a acizilor biliari [3, 4].

5.5.1. Parte experimentală

Toate materialele folosite au respectat condițiile de calitate analitice.

Cromatografia de lichide a acizilor biliari și a derivaților acestora s-a realizat folosindu-se un sistem cromatografic Agilent 1100 Series cuplat cu spectrometru de masă MSD 1100. Comportamentul cromatografic al compușilor a fost studiat pe următoarele coloane: C18 (LiChroCART, LiChrosphere RP-18e, 125x4mm, 5 μ m), C8 (Zorbax, Eclipse XDB-C8, 150x4.6mm, 5 μ m), CN (SAULENTECHNIK KNAUER LiChrosphere 100CN, 250x4mm, 5 μ m). Fazele mobile utilizate au fost amestecuri de metanol-apă conform cu Tabelul 5.18.

Tabel 5.18. Sistem de faze mobile corespunzătoare diferitelor coloane studiate.

Column	Mobile Phase		Addition Step	
	MeOH (%) (v/v)		%	
C18	30-35	38-40	1.25	0.50
C8	80-84		1.00	
CN	61-65		1.00	

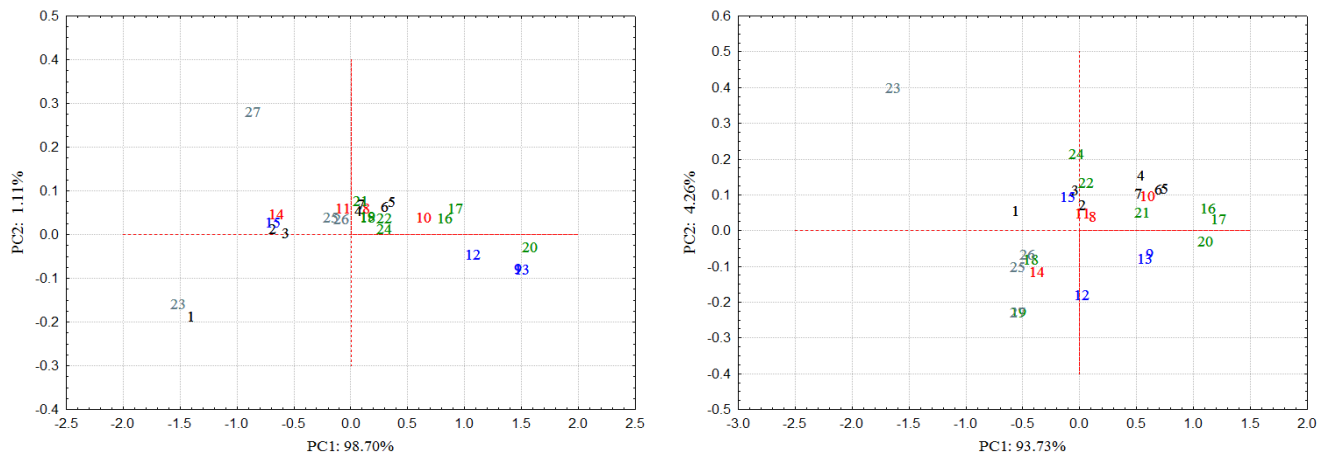
5.5.2. Rezultate și discuții

Valorile log k ale acizilor biliari descresc liniar odată cu creșterea fracției de volum de metanol pe toate coloanele. Cele mai mari valori log k au fost obținute pe coloanele C8 și C18, comparativ cu coloana CN. S-au obținut corelații semnificative între diferenții indicii de lipofilitate experimentali și valorile calculate Log P , coloana C8 pare a fi mai potrivită pentru estimarea lipofilității.

Profilele indicilor de retenție (log k) ilustrează modificări periodice ale factorilor de retenție pentru toate cele trei tipuri de coloane (Figura 5.9). Aceste regularități sistematice ale retenției cromatografice ar putea indica faptul că același mecanism (interacțiuni lipofilice) este dominant în toate cazurile și nu au fost evidențiate mecanisme secundare.

În plus, rezultatele obținute în acest studiu prin aplicarea PCA pot fi utilizate în interpretarea mecanismului molecular de interacțiune între eluenți și coloane cu polarități diferite, cât și pentru a explica comportamentul cromatografic al compușilor. Contribuția descriptorilor 2D și 3D, care depind de masa atomică și volum, alături de parametrii de reactivitate, cum ar fi polarizabilitatea și electronegativitatea par a controla mecanismul cromatografic (lipofilitatea) pe toate coloanele.

Valorile log k ale acizilor biliari (BA) descresc liniar, în toate cazurile de RP-HPLC pe măsură ce crește concentrația de metanol. Valorile log k cele mai mari s-au obținut pe coloanele C8 și C18, comparativ cu coloana CN, și se poate observa că numărul de grupări hidroxil, ceto-și diacetoxi, precum și poziția și orientarea lor determină comportamentul cromatografic al AB și al derivaților acestora. Comportamentul cromatografic al compușilor investigați este în acord cu polaritatea acestora (Tabelul 5.28 - 5.30), așa cum se poate observa din profilele indicilor de retenție prezentate în Figura 5.9. Prin examinarea cu atenție a modelelor poate fi observată clar similitudinea și diferențele între fazele chimic legate investigate.



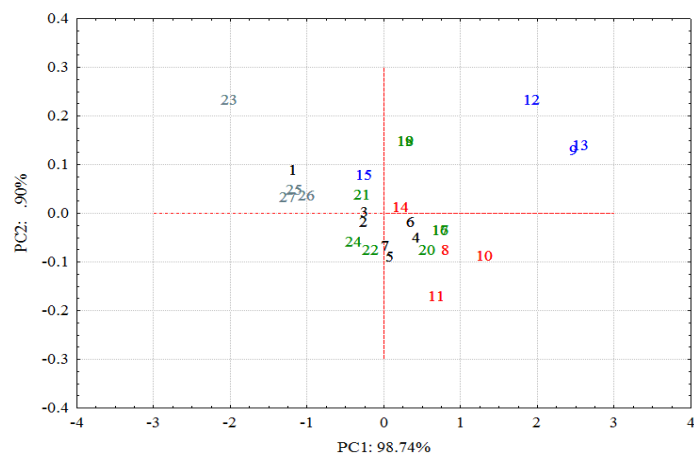


Figura 5.6. Harta de lipofilitate a valorilor R_{M0} pe fazele staționare: (a) HPTLC Silicagel 60RP-18_{F254s}; (b) HPTLC Silicagel 60RP-18W_{F254s}; (c) HPTLC Silicagel 60CN_{F254s}.

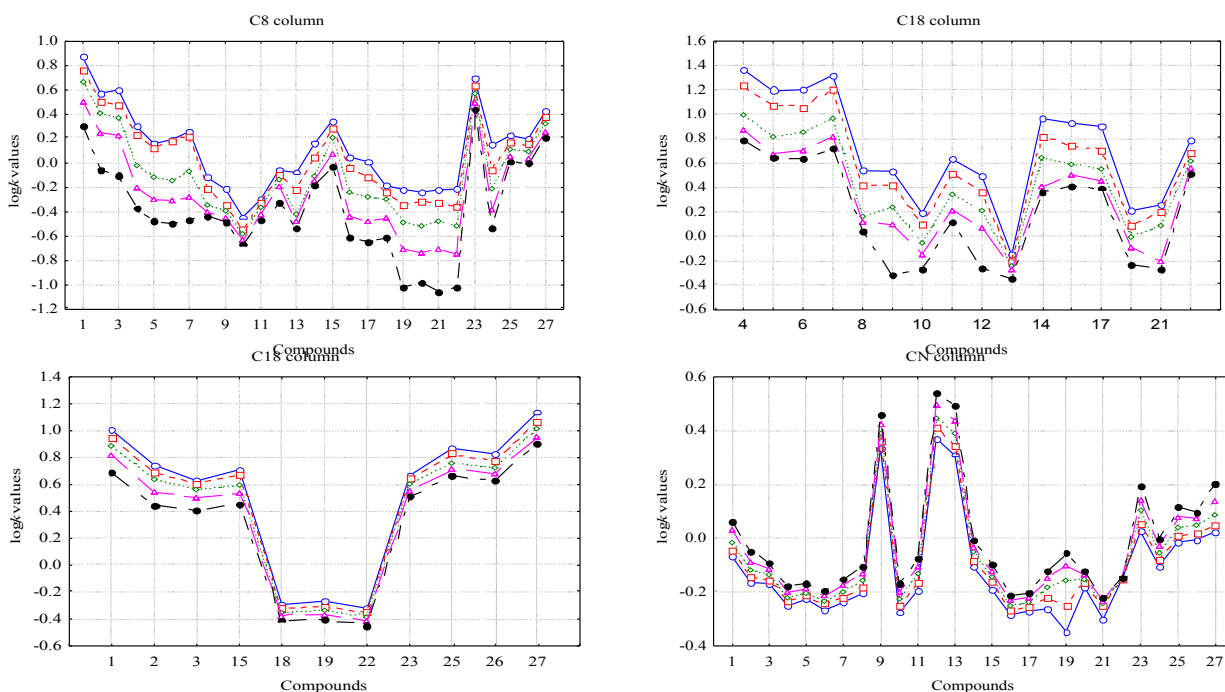


Figura 5.9. Relațiile dintre retenție ($\log k$) și compoziția fazei mobile.

Studiile efectuate pe sărurile biliare demonstrează că mobilitatea HPLC, care se corelează cu hidrofobicitatea, este influențată semnificativ atât de poziție și orientare cât și de numărul de grupări hidroxil și oxo-, mobilitatea a scăzut, în ordinea $C > CDC > DC > LC$. Molecula de acid colic are cea mai mare polaritate planară datorită separării părții β a moleculei față de partea α hidrofilă. Pentru derivații mono-și diketo- polaritatea planară scade, deoarece partea β a moleculei devine mai hidrofilă (mai puțin hidrofobă)

Tabel 5.28. Indici cromatografici estimați
din datele de retenție.

Tabel 5.29. Indici cromatografici estimați.
din datele de retenție.

Cpd.	Cpd.			C18 column		C8 column		R	PC1 _k	PC1 _{Log k}	R
	log k _w	S	φ ₀	log k _w	PC1 _k	PC1 _{Log k}	φ ₀				
1	6.821	-0.076	-89.398	988.794	0.139	-1.086	494.079	8.449	-1.661	0.9888	
2	6.477	-0.075	-86.132	745.003	0.151	-0.424	235.987	7.179	-1.022	0.9548	
3	4.763	-0.054	-88.033	934.165	0.166	-0.283	886.968	9.079	-0.969	0.9663	
4	4.938	-0.060	-82.564	563.057	0.178	-1.381	904.987	9.124	-0.236	0.9917	
5	4.734	-0.059	-59.823	771.039	0.170	-0.984	280.972	8.571	0.012	0.9842	
6	4.728	-0.059	-80.135	1510.733	0.186	-1.088	368.988	8.424	-0.004	0.9778	
7	5.158	-0.064	-80.725	925.814	0.195	-1.281	667.990	8.112	-0.109	0.9847	
8	3.635	-0.052	-80.036	491.623	0.083	0.407	398.964	6.521	0.392	0.9763	
9	5.459	-0.081	-87.484	957.632	0.065	0.556	268.967	7.742	0.555	0.9712	
10	2.991	-0.047	-104.193	912.880	0.055	1.068	518.997	8.113	0.992	0.9832	
11	3.838	-0.053	-171.882	129.492	0.043	0.167	276.995	7.777	0.545	0.9938	
12	4.876	-0.072	-127.434	958.674	0.062	0.599	462.977	8.131	0.073	0.9603	
13	0.955	-0.018	-131.899	207.996	0.117	1.549	0.028	990.548	0.494	0.9677	
14	4.854	-0.065	-144.907	1.165	1.479	0.888	-0.484	516.987	9.521	-0.181	0.9662
15	5.683	-0.065	-157.160	963.047	0.095	-0.383	908.992	9.956	-0.676	0.9900	
16	3.932	-0.051	-167.548	793.041	0.171	-0.438	520.982	9.125	0.305	0.9935	
17	3.908	-0.051	-176.770	456.042	0.168	-0.389	192.977	8.298	0.408	0.9971	
18	2.023	-0.030	-186.548	366.863	0.106	1.728	626.996	8.633	0.523	0.9696	
19	2.295	-0.034	-188.115	547.866	0.196	1.699	198.998	8.879	0.974	0.9810	
20	2.754	-0.042	-204.945	1.126	8.691	0.191	0.998	1.08.996	8.893	0.981	0.9860
21	3.839	-0.059	-265.286	255.833	0.205	0.959	290.967	8.872	0.982	0.9735	
22	2.386	-0.027	-238.695	767.871	0.199	1.809	154.989	8.901	1.012	0.9899	
23	2.138	-0.032	-235.994	949.076	0.066	-0.389	540.999	8.795	-1.544	0.9988	
24	3.687	-0.040	-243.104	634.133	0.169	-0.420	768.994	9.921	0.198	0.9984	
25	4.765	-0.051	-252.894	534.375	0.054	-0.784	117.999	8.256	-0.547	0.9992	
26	4.554	-0.049	-262.934	293.261	0.051	-0.683	350.999	8.099	-0.499	0.9993	
27	5.422	-0.057	-275.955	0.294	4.453	0.057	-1.389	510.997	8.048	-0.997	0.9985

Tabel 5.30. Indici

cromatografici estimați din datele de retenție.

Cpd.	CN column					
	$\log k_w$	S	φ_o	PCI_k	$PCI_{\log k}$	R
1	2.093	-0.033	-62.838	-0.012	-0.129	0.9942
2	1.666	-0.028	-59.092	0.473	0.106	0.9948
3	1.074	-0.019	-55.953	0.567	0.155	0.9970
4	0.943	-0.018	-51.266	0.857	0.343	0.9942
5	0.718	-0.015	-49.164	0.808	0.306	0.9898
6	0.900	-0.018	-50.274	0.902	0.375	0.9983
7	1.151	-0.021	-53.766	0.789	0.296	0.9987
8	1.437	-0.025	-56.794	0.645	0.205	0.9998
9	2.401	-0.032	-75.503	-3.391	-1.025	0.9980
10	1.468	-0.027	-54.757	0.872	0.358	0.9999
11	1.717	-0.029	-58.395	0.562	0.158	0.9994
12	3.089	-0.042	-73.902	-4.268	-1.159	0.9986
13	3.322	-0.047	-71.439	-3.464	-1.027	0.9975
14	1.549	-0.026	-60.741	0.237	-0.019	0.9971
15	1.280	-0.023	-56.650	0.606	0.180	0.9971
16	0.908	-0.018	-49.612	0.950	0.411	0.9982
17	0.813	-0.017	-48.946	0.920	0.387	0.9997
18	2.013	-0.035	-57.673	0.744	0.274	0.9963
19	4.472	-0.074	-60.520	0.666	0.258	0.9889
20	0.808	-0.015	-53.125	0.642	0.198	0.9988
21	0.886	-0.018	-49.217	0.955	0.415	0.9214
22	-0.053	-0.002	35.533	0.648	0.196	0.9862
23	2.776	-0.042	-65.476	-0.679	-0.376	0.9965
24	1.591	-0.026	-60.946	0.224	-0.024	0.9994
25	2.116	-0.033	-64.319	-0.296	-0.245	0.9951
26	1.682	-0.026	-64.938	-0.289	-0.247	0.9977
27	2.949	-0.045	-65.246	-0.667	-0.369	0.9849

Legendă: $\log k_w$ -isocratic k value for pure water; S -solvent strength of organic modifier; ϕ_0 -hydrophobicity index; $PC1_k$, $PC1_{\log k}$ -scores corresponding to first principal component on k and $\log k$ values

ca urmare a mutării grupării oxo spre planul mediu al scheletului steroidic. Mai mult decât atât, inversarea parțială a polarității apare pentru acidul DC pentru că partea β a moleculei devine mai polară, din cauza deplasării atomilor de oxigen la grupările oxo C3, C7 și de C12, iar partea α devine mai puțin polară (mai hidrofobă) ca urmare a apariției insulei hidrofobe pe partea α a scheletului steroidic.

Valorile proprii obținute prin aplicarea PCA arată că primele componente principale rețin pentru 99,65% (k) și 97.10% ($\log k$) din varianța totală, în cazul C18, 97.37% (k) și 94.29 ($\log k$) pentru C8, și 99.72% (k) și 99.20% ($\log k$) pentru coloana CN, respectiv. Printre valorile $\log P$, cele mai apropiate de coeficienții de partiție experimentali au fost cele obținute pe coloanele C8 și C18 (mai mare de 0,7). Cea mai mare compatibilitate a valorilor experimentale $\log k_w$ a fost găsită cu:

- CSLogP, LogPcSciLogP, miLogP, AB/LogP și MolLogP pe C8 (valori între 0.80-0.90)

- miLogP, LogPcSciLogP, LogPCD, VirtualLogP, XLOGP2, AvLogP și cLogP on C18 (valori între 0.80-0.85) cât pentru coloana CN s-au obținut cele mai mici corelații.

Printre valorile teoretice ale coeficienților de partiție, CSLogP și miLogP se corelează mai bine cu $\log k_w$ pe coloanele C8 și C18. Indicele de hidrofobicitate, ϕ_0 , pare a fi cea mai bună soluție pentru scala de lipofilicitate rezultată din datele de retenție, în toate cazurile valorile fiind $>0,85$. Compararea acestor proceduri de calcul relevă faptul că valorile $\log P$ cele mai potrivite pentru cromatografia acizilor biliari sunt cele care combină contribuțiile atomice aditive, starea electrotopologică de atom (E-stat), indici de modelare a rețelelor neuronale și contribuții de grup.

Este interesantă observarea formării a cinci clase congenerice diferite (Figura 5.10 (a-c), într-o bună concordanță cu structura lor chimică: diacetoxi-(23, 25-27), derivați oxo- (16-22, 24), acizi biliari primari și secundari (1-7), și în final conjugății glico-(8, 10, 11, 14) și tauro-(9, 12 13, 15). Poziția fiecărui compus în cadrul graficelor

este de asemenea, într-o bună concordanță cu poziția și orientarea grupărilor hidroxili și prezența unor grupuri polare COOH-,SO₃⁻,-C=O și -OCOCH₃ (Figura 5.10).

Cele mai bune modele prezintă un coeficient de determinare de peste 0.70 în cazul coloanei C8 (Ec. 5.16 - 5.20) și pe C18 (ec. 5.21-5.25) (tabelele 5.33), care par a fi adecvate pentru estimarea și caracterizarea lipofilicității acizilor biliari, după cum urmează:

Tabel 5.33. Modele de predicție obținute pe coloanele C8 și C18.

Column	Equation	Eq. No.
C8	$\log k_w = 95.591 - 366.036PW3 - 13.409Mor32m + 93.994HATS6e$	(5.16)
	$S = -1.179 + 4.514PW3 + 0.161Mor32m - 1.159HATS6e$	(5.17)
	$\varphi_0 = -438.882 + 0.504D/Dr06 + 0.827RDF130e + 507.235REIG$	(5.18)
	$PC1_k = -42.595 - 6.605ASP - 2.824MLOGP2 - 17.193BLTA96$	(5.19)
	$PC1_{\log k} = 67.201 - 101.496X0Av + 12.012MATS4e - 0.135Tp$	(5.20)
C18	$\log k_w = 10.747 - 4.934EEig15x + 0.229RDF075p + 7.040Mor20$	(5.21)
	$S = 1.429 + 0.046EEig13d - 0.123ESpm09u - 0.038Mor20u$	(5.22)
	$\varphi_0 = -262.220 - 1.626RDF045p - 26.937Mor20u - 35.679Mor05v$	(5.23)
	$PC1_k = -70.192 + 0.438TII - 32.019Mor20p - 6.396H-047$	(5.24)
	$PC1_{\log k} = -7.523 - 0.869Mor05m - 3.295Mor20v + 1.664Hypertens-80$	(5.25)

Ecuatiile de regresie (Eq.5.26-5.30) rezultate pe coloana CN prezintă valori mici ai coeficienților de determinare (Tabel 5.34):

Tabel 5.34. Model de predicție obținute pe CN.

Column	Equation	Eq.No.
CN	$\log k_w = -151.228 - 1.038MAXDP + 154.910PCR - 3.271Infective-80$	(5.26)
	$S = 0.811 - 0.055EEig05d + 0.209VEAI + 0.046Infective-80$	(5.27)
	$\varphi_0 = -95.764 - 1.605RDF100u + 1.876RDF050m + 1025.198R1v+$	(5.28)
	$PC1_k = 35.460 - 17.857MATS4e - 11.623EEig03d + 38.407G1p$	(5.29)
	$PC1_{\log k} = -45.996 + 46.595Me + 12.029MATS1v - 0.577Mor26m$	(5.30)

S-au obținut modele de predicție cu trei dintre descriptorii care își aduc contribuția cel mai mult cu parametrii statistici în scopul de a stabili corelarea indicilor de lipofilicitate ai compușilor studiați cu proprietăți fizico-chimice și structurale (Tabel 5.35).

Tabel 5.35. Parametri statistici de calitate ai modelelor de regresie multiplă.

Column	Variable	Q ²	R ²	s	PRESS	F
C8	$\log k_w$	0.9236	0.9402	1.204	42.555	120.5
	S	0.9100	0.9297	0.016	0.008	101.5
	φ_0	0.7636	0.8311	1.749	98.516	37.7
	$PC1_k$	0.7653	0.8158	1.160	39.411	33.9
	$PC1_{\log k}$	0.6527	0.7535	0.410	5.449	23.4

C18	logk_w	0.7580	0.8230	0.632	12.557	35.6
	S	0.6691	0.7649	0.008	0.002	24.9
	φ_o	0.7084	0.7669	5.895	999.991	25.2
	PCI$_k$	0.6621	0.7394	4.724	665.536	21.8
	PCI$_{\log k}$	0.7528	0.8170	0.454	6.4	34.2
CN	logk_w	0.6354	0.7284	0.544	9.127	20.6
	S	0.5723	0.7292	0.008	0.002	20.6
	φ_o	0.1436	0.3405	16.949	8578.822	4.0
	PCI$_k$	0.8800	0.9073	0.460	6.135	75.1
	PCI$_{\log k}$	0.8679	0.9131	0.141	0.697	80.6

Pe baza corelațiilor obținute, se poate aprecia că indicii de lipofilitate determinați pe coloanele C8 și C18 ar putea fi cea mai bună alegere pentru predicția lipofilității acizilor biliari și a derivaților acestora. Dacă vom demonstra corelația liniară, atunci factorul de retenție poate fi folosit pentru a efectua analiza de estimare.

Contribuția de descriptori 2D și 3D, care depind de masa atomică și volum, alături de parametrii de reactivitate, cum ar fi polarizabilitatea și electronegativitatea par a controla mecanismul cromatografic (lipofilitatea) pe toate coloanele.

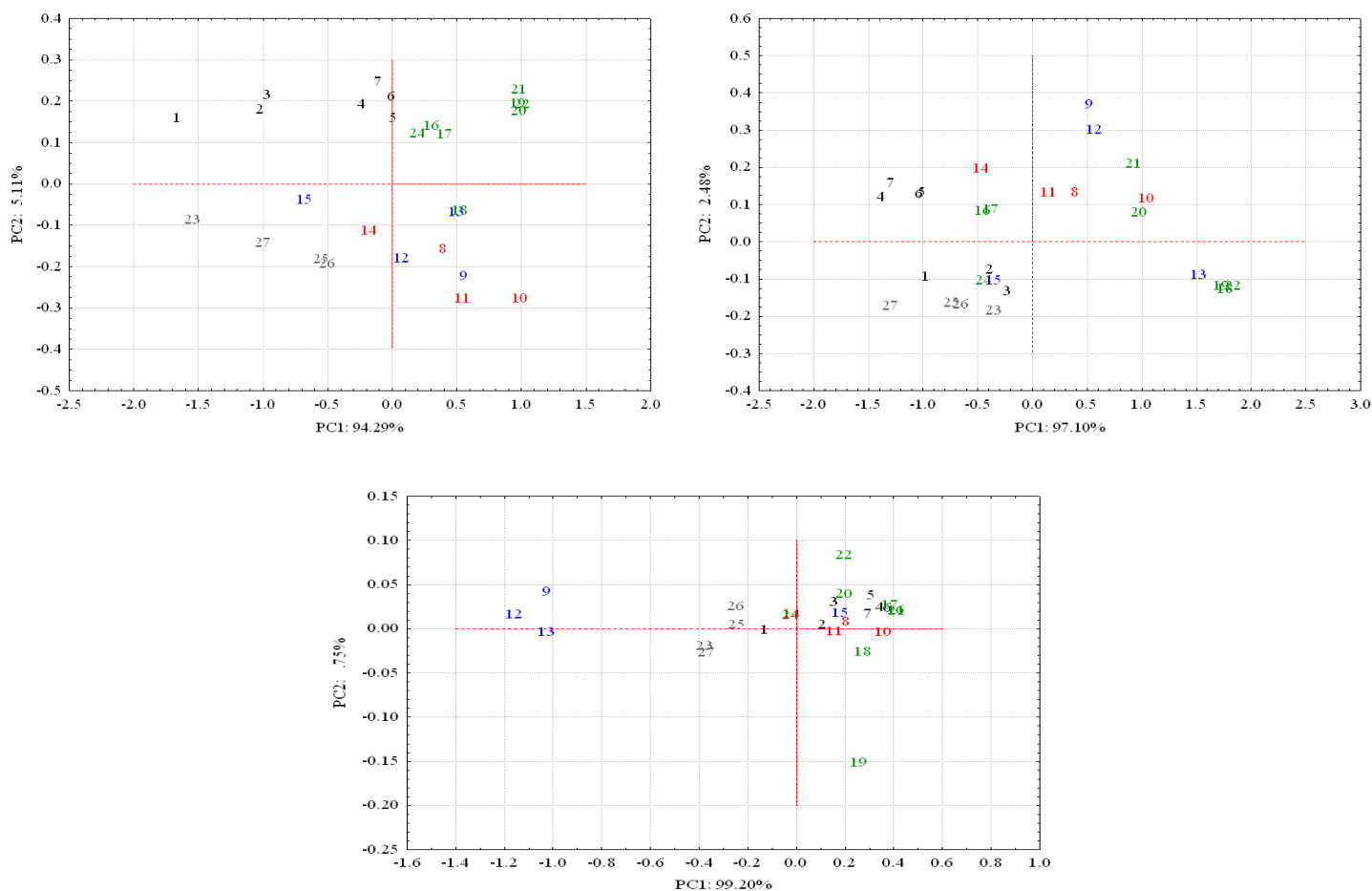


Figure 5.10. Harta de lipofilitate corespunzătoare valorilor $\log k$ pe coloanele C8, C18 și CN.

CAPITOLUL 6

MODELAREA INDICILOR CROMATOGRAFICI A DERIVAȚILOR DE AMONIU ȘI NITRONE CUATERNARE ȘI A SĂRURILOR TIAZOLICE

Introducere

Substanțele chimice cu structură de amoniu cuaternar sunt prezente în medicamente antispastice, care au afinitate pentru sistemul nervos, astfel că reglează fluxul de sânge în artere, elimină urina din vezica urinară, și, de asemenea acționează asupra tractului gastro-intestinal și a sistemului genital. Acestea au fost motivele pentru care acești compuși au fost investigați din punct de vedere biologic pe o porțiune de ileum a unui cobai, folosind acetilcolina ca agent de contracție pentru mecanismul antispastic. Toți compușii s-au dovedit a avea un efect antispastic lent, odată cu creșterea acetilcolinei.

În ceea ce privește amoniu cuaternar tiazolic și sărurile de nitron a fost investigată influența asupra activității antimicrobiene, natura bazei determinând creșterea activității, fiind favorabilă piridinei; prezența iodului sau grupării de metil pe nucleul benzenic favorizează activitatea antimicrobiană [19-22].

Se poate concluziona că prezența legăturilor ionice, care poate fi considerată o grupare farmacoforă este favorabilă compușilor care prezintă un efect antimicrobian mediu sau bun. În concluzie, prezența legăturii ionice este importantă pentru o bună activitate antimicrobiană. Compușii care exercită cea mai mare activitate pe microorganismele gram-pozitive au un rest de piridină în poziția thiazol 4 [23].

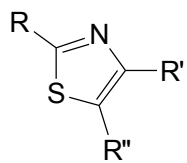
Scopul acestui studiu a fost de a estima lipofilitatea și a investiga mecanismul molecular de retenție pentru a găsi un mod obiectiv de comparare cantitativă a fazelor staționare chimic legate pe cromatografia pe strat subțire de înaltă performanță (HPTLC) pentru a diferenția 15 structuri de amoniu cuaternar divers și derivații nitrone și sărurile lor tiazolice cu grupuri funcționale diferite.

6.1. Parte experimentală

6.1.1. Reactivi

Un număr de 15 derivați de amoniu cuaternar și nitrone și sărurile lor tiazolice (Tabelul 6.1) au fost sintetizate în cadrul Departamentului de Chimie, Catedra de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca (România).

Tabel 6.1. Structura chimică a derivați de amoniu cuaternar și nitrone și sărurile lor tiazolice.



Cpd.	R	R', R''
1		Cl^- $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ (benzene ring)
2		I^- $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ (benzene ring)
3		I^- $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ (benzene ring)
4		I^- $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ (benzene ring) CH_3
5		I^- $-\text{H}_2\text{C}-\text{N}^+$ (naphthalene ring)
6		I^- $-\text{H}_2\text{C}-\text{N}^+$ (1,4,7-triazabicyclo[2.2.1]heptane ring)
7		I^- $-\text{H}_2\text{C}-\text{N}^+$ (1,4,7-triazabicyclo[2.2.1]heptane ring)

8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

6.1.2. Cromatografie

Determinările cromatografice s-au efectuat pe diferite faze staționare 10x10 cm HPTLC după cum urmează:

- 1) HPTLC Silicagel 60RP-18_{F254s};
- 2) HPTLC Silicagel 60RP-18W_{F254s};
- 3) HPTLC Silicagel 60CN_{F254s};
- 4) HPTLC Silicagel 60NH_{2F254s} (Merck, Darmstadt, Germany).

Fazele mobile utilizate au fost amestecuri de metanol-apă în diferite compoziții. Concentrația de solvent organic în faza mobilă a variat conform cu tabelul 6.2, în fiecare caz pasul de adăugare fiind de 10%.

Tabel 6.2. Sistem de faze mobile corespunzătoare diferitelor faze staționare studiate.

Stationary Phase	Mobile Phase MeOH (%) (v/v)	Addition Step (%)
RP-18 _{F254s}	30-45	10
RP-18W _{F254s}	25-45	
CN _{F254s}	25-45	
NH _{2F254s}	5-25	

Compușii au fost separați dizolvați în metanol (1 mg/ml) și 2 microlitri din fiecare soluție au fost aplicate sub formă de spoturi pe plăci. Cromatogramele au fost elaborate folosind tehnica ascendentă, la temperatura camerei, cu saturarea prealabilă a camerei de dezvoltare cu solvent pentru 15 minute, distanța fiind de migrare fiind de 8 cm, în fiecare caz. Plăcile au fost uscate la temperatura camerei, în final putându-se observa spoturi de culoare gri, maro sau galbene pe un fundal incolor la 254 nm, și spoturi albe fluorescente au apărut pe un fundal violet la 365 nm.

6.2. Molecular Descriptors

Setul experimental conține 15 săruri de amoniu cuaternare tiazolic și a fost caracterizat de 1263 de descriptori teoretici calculați cu ajutorul software-ului Dragon 5.4 [24], și 15 descriptori calculați folosind ChemDraw Ultra Plus 9.0 [25]; datorită dificultăților întâmpinate în cazul moleculelor ionice, numai aceste două programe au permis desenarea structurilor moleculare și calcularea multor descriptori, care au inclus toate tipurile de parametrii, cum ar fi cei constituționali, geometrici, topologici și mecanico-cuantici.

Semnificația modelului obținut în această lucrare au fost analizate cu software-ul MobyDigs v.1.0 [27], care a determinat modelele de regresie prin utilizarea algoritmilor genetici (GA) pentru a efectua selecția de variabile.

Descriptorii Dragon pot fi aranjați în următoarele grupe: *descriptori 2D*: autocorrelations 2D (529 descriptori); *descriptori 3D*: RDF (130 descriptori), 3D-MORSE (160 descriptori), GETAWAY (194 descriptori), WHIM (99 descriptori),

proprietăți geometrice (41 descriptori) și profile Randić moleculare (41 descriptori); *alți descriptori*: grupuri funcționale (6 descriptori), fragmente de atom centrate (13 descriptori), proprietăți moleculare (12 descriptori), descriptori de sarcină (14 descriptori), precum și proprietăți constituționale (24 descriptori). Descriptorii ChemDraw pot fi grupați în proprietăți topologice (7 descriptori) și fizico-chimice (8 descriptori) [28, 29].

6.3. Results and Discussion

Dintre indicii cromatografici estimați din datele de retenție, cei obținuți pe fazele staționare RP-C18 și CN prezintă valori puțin mai mari decât cei obținuți pe plăcile RP-C18W, și valori mult mai mari decât pe NH₂. Comportamentul cromatografic al compușilor investigați pe fazele chimic legate este mai mult sau mai puțin asemănător și în acord cu polaritatea acestora putându-se observa din profilele indicilor de retenție prezentați în figura 6.1-6.2. Modelele ilustrează regularități ale factorilor de retenție pe fazele staționare RP-C18 și CN, iar aceste constatări ar putea indica faptul că același mecanism (interacțiuni lipofilice) este dominant în ambele cazuri și că faza CN prezintă proprietăți similare cu faza RP-C18 (a se vedea figura 6.1).

Se poate concluziona că structura derivaților de amoniu cuaternar și nitrone și a sărurilor tiazolice, precum și concentrația de metanol în faza mobilă au o influență mai mare asupra interacțiunilor dintre compuși cu fazele staționară RP-C18 și CN decât cu fazele staționare RP-C18W, respectiv NH₂. În cazul fazei NH₂, legăturile de hidrogen pare a fi dominante.

Retenția acestora rezultă din combinația interacțiunilor ionice și a contribuției hidrofobe asupra retenției, care depinde puternic de natura și dimensiunea grupărilor "R și R'" pe inelul tiazolic. Compușul 11 este cel mai polar, are cea mai mare dimensiune moleculară, și are valori scăzute R_{M0} pe toate fazele staționare. Se poate observa faptul că aportul celor doi atomi de halogen diferiți în compușii 2 și 10 comparativ cu compușii 1 și 14 valori determină creșterea R_{M0}, acest comportament fiind dictat de mărimea orbitalilor de halogenuri, care interacționează cu orbitalii de carbon din legatură. Cu toate acestea, contribuția heteroatomilor în compusul 10 pe lângă prezența halogenilor de Br și I depinde, de asemenea, de volumul său așa după cum se poate observa din diferența de contribuție mai redusă a compusului 14, în care atomul de Br lipsește.

Statisticile obținute ilustrează faptul că ecuațiile liniare se potrivesc cu datele cromatografice, coeficienții de corelație liniari fiind între 0,95 și 0,99, în majoritatea cazurilor (cei mai mici coeficienți de regresie au fost pe RP-C18W). Corelația dintre diferiții indici de lipofilitate este prezentă în Tabelul 6.7. După cum era de așteptat, o corelație semnificativă a fost găsită între interceptie (R_{M0}) și pantă (*b*) pentru toate fazele staționare comparative cu corelația dintre acești indici și ϕ_0 . Scorurile corespunzătoare primei componente principale corespunzătoare valorilor R_F și R_M sunt mai bine corelate cu R_{M0} și *b*. Cea mai bună corelație a fost obținută pentru faza NH₂.

Cele mai bune modele prezintă un coeficient de determinare de peste 0,95% în cazul indicelui de hidrofobicitate izocratic, ϕ_0 (ec. 6.1 - 6.4) și scorurile corespunzătoare primei componente principale obținute din valorile R_F (ec. 6.5 - 6.18), care par a fi cea mai bună soluție pentru scala de lipofilitate pe fazele staționare RP-C18, RP-C18W, CN și NH₂, în această ordine, după cum urmează (Tabelul 6.9):

Tabel 6.9. Modele de predicție obținute în cazul φ_0 and scorurile corespunzătoare PC1 pe valorile R_F .

Stat. Phase	Equation	No.
RP-18 _{F254s}	$\varphi_0 = -81.218 - 1.367RDF025u + 205.716G3u + 19.933H4e$	(6.1)
RP-18W _{F254s}	$\varphi_0 = 161.480 - 309.838MATS3p + 8.061RDF075m - 39.966RDF060p$	(6.2)
CN _{F254s}	$\varphi_0 = -341.647 + 75.764ATS1v - 32.595EEig13x - 181.423qnmax$	(6.3)
NH _{2F254s}	$\varphi_0 = 660.902 - 170.625ATS8m - 1296.946Gs + 371.939H5m$	(6.4)
RP-18 _{F254s}	$PC1_{RF} = -1.209 - 0.552MATS6m + 7.288G3u - 1.118R6v$	(6.5)
RP-18W _{F254s}	$PC1_{RF} = 0.705 - 0.865BIC1 + 0.318DISPe - 1.273G3u$	(6.6)
CN _{F254s}	$PC1_{RF} = -0.101 + 0.006RDF080p - 0.079R3u + 3.027R2e +$	(6.7)
NH _{2F254s}	$PC1_{RF} = -4.481 + 0.939EEig06r + 14.129Gs - 2.938H6p$	(6.8)

Valori mai mari ale coeficienților de determinare au fost obținute pentru R_{M0} , (peste 0,96) pentru CN și NH₂ (ec. 6.9 - 6.12) (tabelul 6.9):

Tabel 6.9. Modele de predicție obținute pe valorile R_{M0} .

Stat. Phase	Equation	No.
RP-18 _{F254s}	$R_{M0} = -27.032 + 4.752HNar + 15.230BELp2 + 2.849Mor17m$	(6.9)
RP-18W _{F254s}	$R_{M0} = 2.876 - 0.254RDF105v + 8.480HATS6u - 39.393R2u +$	(6.10)
CN _{F254s}	$R_{M0} = -3.891 + 3.224GATS5p + 2.307Mor22p - 8.528qnmax$	(6.11)
NH _{2F254s}	$R_{M0} = 5.826 - 4.393MATS8m - 1.763GATS4e - 14.612G3u$	(6.12)

În ceea ce privește scorurile corespunzătoare primei componente principale pe valorile R_M (ec. 6.13 - 6.16) și panta, b (ec. 6.17-6.20) același ordin al coeficienților de determinare s-au găsit pe fazele staționare RP-C18 și RP-C18W.

Tabel 6.10. Modele de predicție obținute pentru b and PC1 pentru valorile R_M .

Stat. Phase	Equation	No.
RP-18 _{F254s}	$b = 0.100 + 0.042MATS6e - 0.021GATS4m - 0.568G3u$	(6.13)
RP-18W _{F254s}	$b = 0.158 + 0.060MATS7e - 0.072GATS5p - 0.242HATS6e$	(6.14)
CN _{F254s}	$b = 0.479 - 0.794X1A - 0.049GATS6v - 0.133SPP$	(6.15)
NH _{2F254s}	$b = -0.011 + 0.097Mor31e - 1.158G1u + 0.513G3u$	(6.16)
RP-18 _{F254s}	$PC1_{RM} = -0.491 + 0.512ATS7m - 15.151G3u + 10.028G3s$	(6.17)
RP-18W _{F254s}	$PC1_{RM} = -3.907 + 0.284RDF105p + 0.576Mor12e + 47.109R2u +$	(6.18)
CN _{F254s}	$PC1_{RM} = 5.135 - 1.963GATS5e + 0.726GGI4 - 1.953R3u$	(6.19)
NH _{2F254s}	$PC1_{RM} = -8.533 + 1.809EEig06r + 26.680Gs - 5.647H6p$	(6.20)

Modelele QSRR cele mai semnificative din punct de vedere statistic s-au obținut în cazul fazelor staționare CN ($R^2 = 98.90\%$) și NH₂ ($R^2 = 96.66\%$).

Studiul nostru a demonstrat că descriptorii 2D și 3D ce depind de masa atomică, simetria și parametrii de reactivitate, cum ar fi polarizabilitatea și electronegativitatea par a controla lipofilitatea pe toate fazele staționare; sarcina maximă negativă a moleculei

pe faza CN, precum și aspectele topologice ale moleculei pentru NH₂ sunt decisive pentru retenție.

Tabel 6.11. Parametri statistici de calitate a modelelor de regresie multiplă.

Stationary phase	Lipophilicity Index	Q²	R²	s	PRESS
RP-18 _{F254s}	R _{M0}	0.8218	0.8994	0.046	0.438
	<i>b</i>	0.7887	0.9109	0.004	0.001
	φ ₀	0.9347	0.9653	1.613	54.000
	PC1 _{RF}	0.8855	0.9541	0.043	0.052
	PC1 _{RM}	0.8508	0.9121	0.139	0.316
RP-18W _{F254s}	R _{M0}	0.8218	0.8994	0.046	0.438
	<i>b</i>	0.7887	0.9109	0.004	0.001
	φ ₀	0.9347	0.9653	1.613	54.000
	PC1 _{RF}	0.8855	0.9541	0.052	0.043
	PC1 _{RM}	0.8508	0.9121	0.139	0.361
CN _{F254s}	R _{M0}	0.9077	0.9592	0.193	0.923
	<i>b</i>	0.9424	0.909	0.004	0.000
	φ ₀	0.9799	90.890	14.418	4187.000
	PC1 _{RF}	0.9176	90.480	0.009	0.001
	PC1 _{RM}	0.8485	0.0905	0.916	0.715
NH _{2F254s}	R _{M0}	0.9478	0.9666	0.100	0.172
	<i>b</i>	0.8427	0.9177	0.004	0.000
	φ ₀	0.8991	0.9543	2.090	106.000
	PC1 _{RF}	0.8994	0.9090	0.002	0.009
	PC1 _{RM}	0.9313	0.9523	0.098	0.151

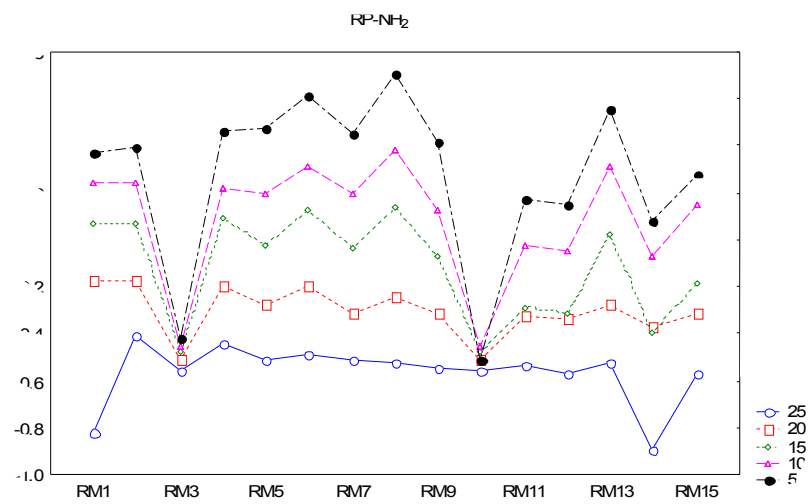
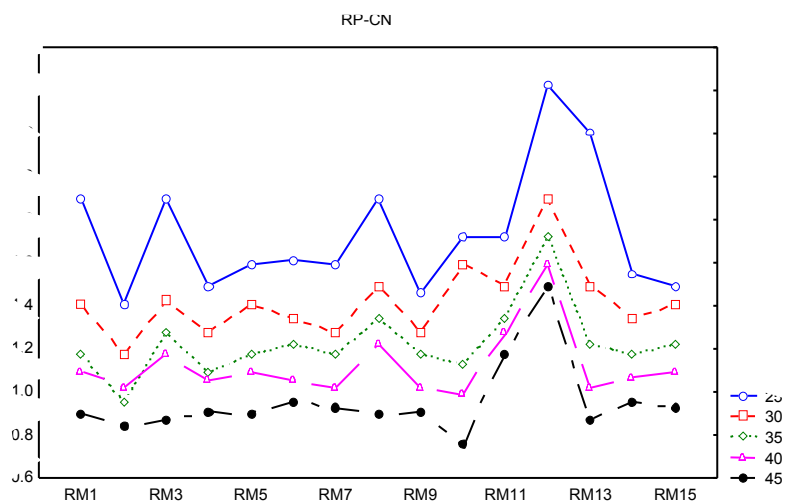
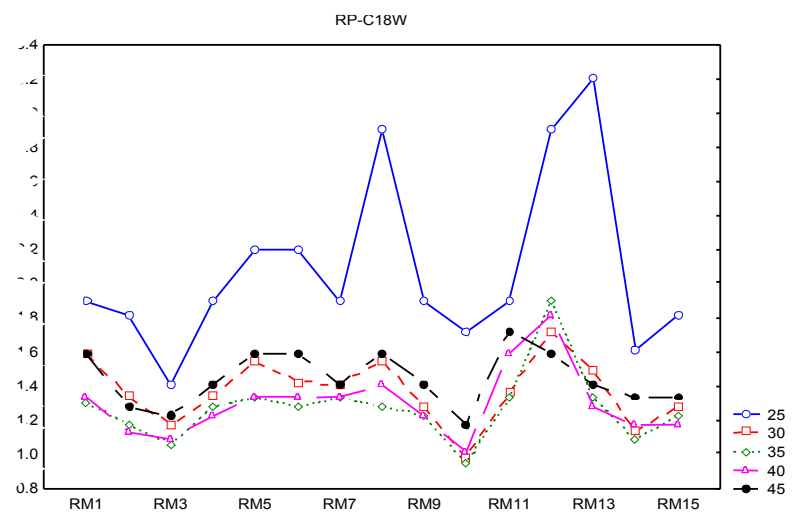
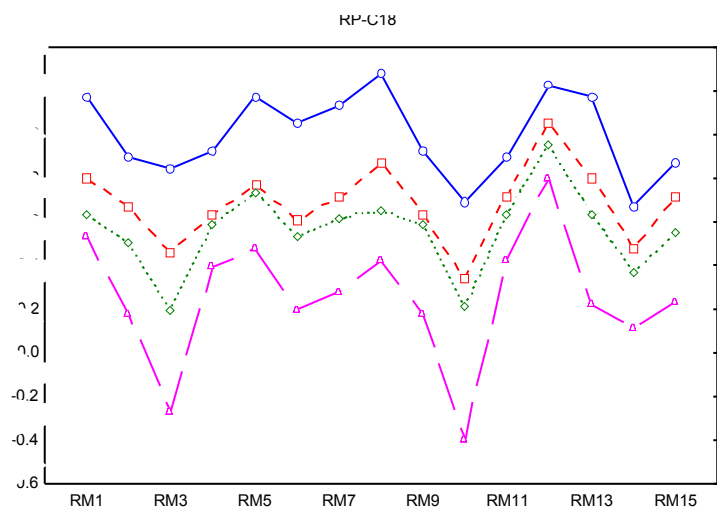


Figura 6.1. Profilele valorilor R_M pentru fracțiile de metanol pe fazele staționare: RP-C18, RP-C18W, CN și NH₂.

Tabel 6.7. Matricea de corelare.

Var.	C18					C18W					CN					NH ₂				
	R _{M0}	<i>b</i>	φ ₀	PC1 _{RF}	PC1 _{RM}	R _{M0}	<i>b</i>	φ ₀	PC1 _{RF}	PC1 _{RM}	R _{M0}	<i>b</i>	φ ₀	PC1 _{RF}	PC1 _{RM}	R _{M0}	<i>b</i>	φ ₀	PC1 _{RF}	PC1 _{RM}
R _{M0}	1.00	-0.92	0.56	0.37	-0.24	1.00	-0.98	0.44	0.58	-0.94	1.00	-0.94	0.69	-0.37	-0.76	1.00	-0.98	-0.85	0.99	0.99
<i>b</i>		1.00	-0.81	-0.70	0.60		1.00	-0.52	-0.43	0.85		1.00	-0.88	0.04	0.50		1.00	0.86	-0.93	-0.93
φ ₀			1.00	0.86	-0.86			1.00	-0.09	-0.20			1.00	0.39	-0.07			1.00	-0.82	-0.82
PC1 _{RF}				1.00	-0.98				1.00	-0.80				1.00	0.87				1.00	1.00
PC1 _{RM}					1.00					1.00					1.00					1.00

CAPITOLUL 7

MODELAREA INDICILOR DE LIPOFILICITATE MOLECULARI A UNOR DERIVAȚI FORMIL- ȘI ACETILPIRIDINĂ-3-TIOSEMICARBAZONĂ

Introducere

În ultimele decenii, o atenție deosebită a fost acordată tiosemicarbazonelor și complexilor cu metale de tranziție cu astfel de liganzi datorită activității biologice interesante [15, 16], de exemplu, anticarcinogenici, antibacterieni, anti-HIV, fungicide, antivirale, antifungice, antitumorală [17], anti-inflamatoare, antituberculoase, antiparazitar, [18], și proprietăți antileucemice [19]. Dintre toate tiosemicarbazonele studiate până în prezent, 2-formil-piridinetiosemicarbazona (HPATS) a primit cea mai mare atenție, datorită proprietăților sale antitumorale marcate [20].

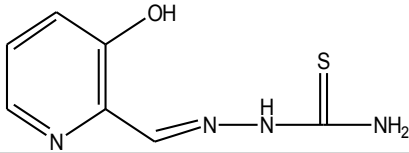
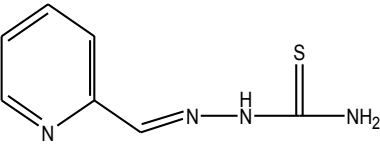
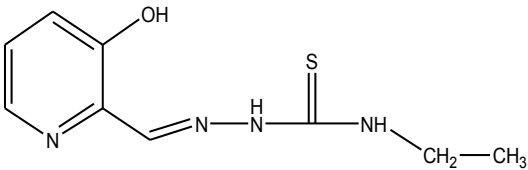
Mai mult decât atât complecși de paladiu (II) cu liganzi ce conțin azot sunt supuse evaluării biologice intensive în căutarea de terapii mai puțin toxice și mai selective împotriva cancerului [21-23]. S-a raportat faptul că complecșii cu zinc al tiosemicarbazonelor sunt antioxidanți și au un efect in vitro asupra proliferării și diferențierii celulelor [24].

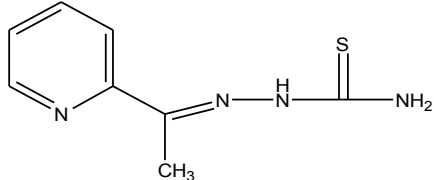
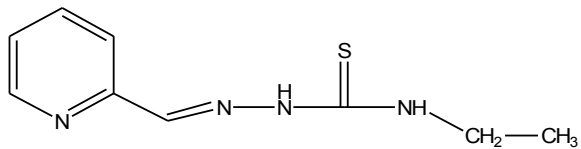
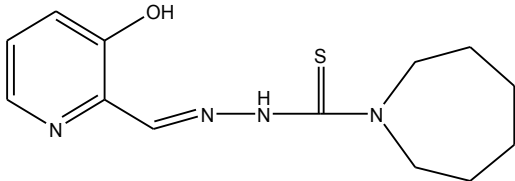
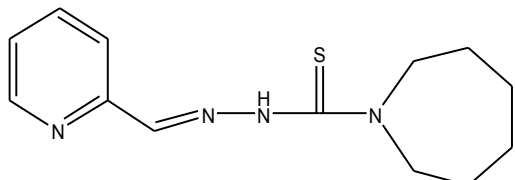
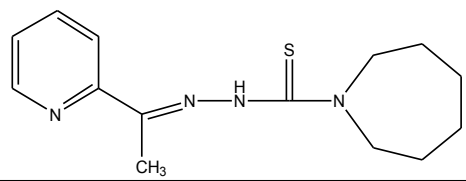
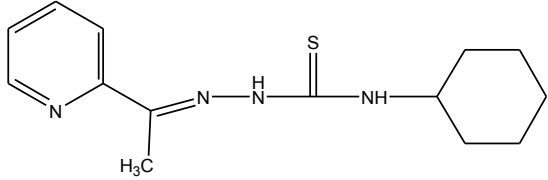
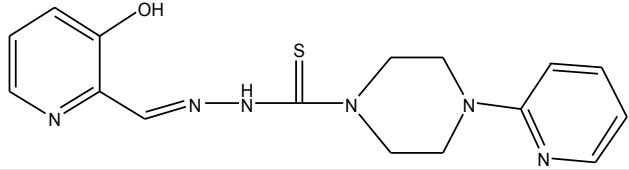
7.1. Studiul comparativ între indicii de lipofilitate moleculari a unor derivați formil- și acetilpiridina-3-tiosemicarbazonă și valorile Log *P* calculate

7.1.1.1. Reactivi

Derivații formil-și acetilpiridina-3-tiosemicarbazonă și complecșii de paladiu și zinc sunt prezentați în tabelul 7.1.

Table 7.1. Structura derivaților formil- și Acetilpiridine-3-Tiosemicarbazonă.

Compound	Chemical formula	Chemical structure
1	$C_7H_8N_4SO$	
2	$C_7H_8N_4S$	
3	$C_9H_{12}N_4SO$	

4	$C_8H_{10}N_4S$	
5	$C_9H_{12}N_4S$	
6	$C_{13}H_{18}N_4SO$	
7	$C_{13}H_{18}N_4S$	
8	$C_{14}H_{20}N_4S$	
9	$C_{14}H_{20}N_4S$	
10	$C_{16}H_{18}N_6SO$	
11	$C_{16}H_{18}N_6S$	

12	$C_{17}H_{20}N_6S$	

7.1.1. Parte experimentală

7.1.1.1. Reactivi

Derivații formil- și acetilpyridina-3-tiosemicarbazonă și complexii de paladiu și zinc (Tabelul 7.1) s-au sintetizat în cadrul Departamentului de Chimie, Catedra de Chimie Anorganică și Analitică, Universitatea din Ioannina, (Grecia). Plăcile cu silicagel chimic legate au fost furnizate de Merck (Darmstadt, Germania).

7.1.1.2 Chromatografie

Comportamentul cromatografic al derivaților formil- și acetilpyridina-3-tiosemicarbazonă a fost studiat pe două faze staționare de silicagel chimic legate: RP-C18/UV_{254s} (20x20 cm) și RP-C18W/UV_{254s} (10x20 cm).

Tabel 7.2. Variația de metanol în faza mobilă.

Stationary Phase	Mobile Phase MeOH (%) (v/v)	Addition Step (%)
RP-C18/UV _{254s}	50-90	10
RP-C18W/UV _{254s}	30-70	

Soluțiile (1μL) au fost aplicate manual prin intermediul unei microsiringi Hamilton 10μL. Cromatografia s-a efectuat într-o cameră normală de dezvoltare, la temperatura camerei (~ 20°C). Spoturi colorate au apărut pe un fond incolor și spoturi albastru-portocalii fluorescente sub lampa UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

7.1.2. Metode de calcul Log P

Valorile calculate log P pentru precursorii derivaților de formil- și acetilpyridina-3-tiosemicarbazonă, pot fi corelate cu absorbția de medicamente [27], și au fost calculate folosind diferite programe de estimare a Log P: SciQSAR (LogP), SciLogP (LogPc) [28], Chem3D Ultra 8,0 (LogP, PartCoeff) și XLOGP (XLOGP) [29] (bazat pe contribuții ale atomilor), KOWWIN (KOWWIN) [30] (bazat pe contribuții atom/fragment), cLogP (cLogP) [31] (bazat pe contribuții fragmentare), ALOGPS (ALOGPs, AB/LogP, miLogP, AvLogP, ALOGpS, IALogS, AB/LogS, AvLogS) [32] și IALogP (IALogP) [33] (bazat pe indici de stare electrotopologici și modelarea rețelelor neuronale). Rezultatele sunt

prezentate în tabelul 7.3. Analiza statistică a rezultatelor a fost realizată cu ajutorul programului StatSoft 7.0 [34].

7.1.3. Rezultate și discuții

După cum era de așteptat, datele experimentale obținute relevă o relație liniară între retenție și concentrația modificatorului organic în eluent. Indicele de hidrofobicitate izocratic, ϕ_0 , a fost calculat, de asemenea, pentru fiecare compus în ambele faze staționare, îmbunătățind modelul.

Profilele indicilor de retenție (valori R_M) ilustrează modificări periodice ale factorilor de retenție pe ambele tipuri de faze staționare (Figura 7.1). Aceste regularități sistematice ale retenției indică faptul că același mecanism (interacțiuni lipofilice), este dominant în ambele faze staționare utilizate.

Tabelul 7.6 prezintă coeficienții de corelație obținuți pe faza staționară RP-C18W care sunt puțin mai mari decât cei obținuți pe plăcile RP-C18 (a se vedea valorile R) și coeficienți de retenție mai mari s-au obținut pentru derivații piperazinil-,ciclohexil-, și hexametenimine decât pentru derivații formil- și acetil. Compușii prezintă interacțiuni puternice cu faza staționară mai nepolară RP-C18 și radicalii aromatici influențează puternic mecanismul de retenție.

De asemenea, din variația R_{M0} pe faza staționară RP-C18W, se poate concluce că structura derivaților formil- și acetilpyridine-3-tiosemicarbazonă, precum și de concentrația de metanol în faza mobilă au o influență mai mare asupra interacțiunii compușilor cu faza staționară RP-C18W decât cu faza RP-C18 în funcție de solubilitatea lor în apă.

Intercorelațiile dintre valorile P log calculate au fost obținute și valorile log P obținute cu diferite software-uri disponibile pe internet sunt enumerate în Tabelul 7.3, iar aceste valori par să se coreleze puternic între ele, cu mici diferențe (Tabelul 7.9).

Din punct de vedere statistic, s-au obținut corelații semnificative între indicii de lipofilitate R_{M0} , ϕ_0 și PC1, și valorile calculate de ALOGPs, AvLogP, XLOGP și LogP (ChemDraw) pe faza RP-C18 și XLOGP, AvLogP și pe faza staționară RP-C18W. Scorurile corespunzătoare primei componente principale (PC1) pare a fi cea mai bună soluție pentru scala de lipofilitate rezultată din datele de retenție, iar matricea de corelație arată că acești coeficienți de corelație sunt similare cu cei obținuți pentru ϕ_0 .

Compararea acestor procedee de calcul relevă că ALOGPs, XLOGP și AvLogP ca fiind cele mai potrivite pentru cromatografie.

7.1.4. Conclusions

În studiul de față, relația dintre parametrii de lipofilitate, care prezintă o importanță deosebită în penetrarea membranei celulare, precum și ca barieră de sânge a creierului în cazul unor medicamente, a fost studiat experimental pe RP-HPTLC, și s-a investigat valorile log P calculate ale derivaților de formil- și acetilpyridine-3-tiosemicarbazonă.

Compararea acestor procedee de calcul relevă că ALOGPs, XLOGP și AvLogP ca fiind cele mai potrivite pentru cromatografie.

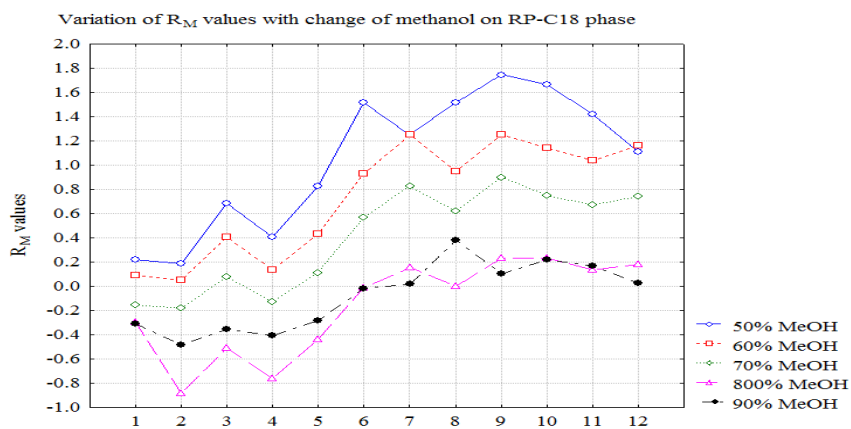


Figura 7.1. Relații între valorile (R_M) and compoziția fazei mobile pe RP-C18.

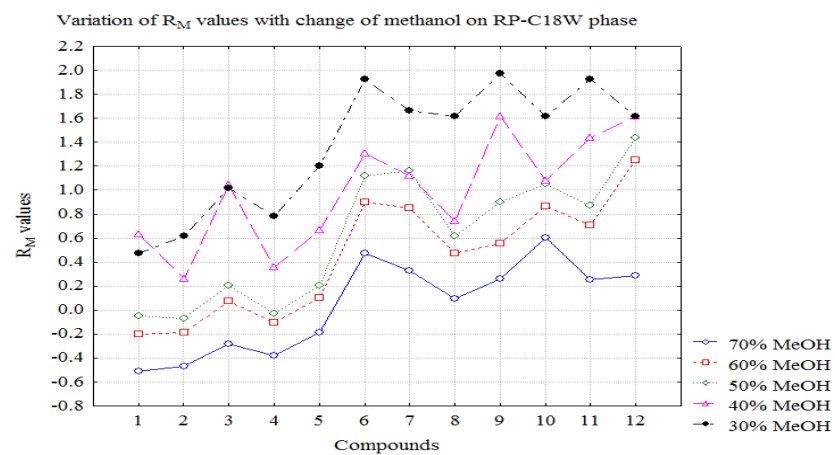


Figure 7.2. Relații între valorile (R_M) and compoziția fazei mobile pe RP-C18W.

Tabel 7.3. Valori $\text{Log}P$ calculate.

Tabel 7.6. Date de regresie pe fazele staționare RP-C18 and RP-C18W.

RP - HPLC phases		RP-C18					RP-C18W					
Cpd	R _{Mo}	b	φ _o	PC1 _{RF}	PC1 _{RM}	R	R _{Mo}	b	φ _o	PC1 _{RF}	PC1 _{RM}	R
1	0.92	-0.03	-31.89	-0.434	1.153	0.966	1.47	-0.06	-26.25	-0.523	1.414	0.9304
2	1.33	-0.05	-29.27	-0.600	1.486	0.8352	1.34	-0.05	-25.62	-0.547	1.480	0.9878
3	2.16	-0.06	-36.06	-0.277	0.726	0.9442	2.20	-0.07	-30.78	-0.241	0.646	0.9519
4	1.61	-0.05	-32.02	-0.495	1.227	0.8736	1.52	-0.06	-27.27	-0.464	1.273	0.9738
5	2.30	-0.06	-37.11	-0.217	0.568	0.9449	2.07	-0.07	-30.99	-0.222	0.657	0.9712
6	3.41	-0.08	-42.49	0.180	-0.518	0.9712	2.8	-0.07	-42.31	0.363	-1.018	0.9776
7	3.20	-0.07	-44.87	0.295	-0.715	0.9567	2.49	-0.06	-42.53	0.317	-0.767	0.9534
8	2.95	-0.06	-45.75	0.276	-0.662	0.8842	2.37	-0.07	-35.70	0.084	-0.054	0.9317
9	3.86	-0.09	-44.86	0.355	-1.083	0.9859	3.30	-0.09	-36.87	0.234	-0.820	0.9875

Cpd	LogP	LogP ₀	LogP ₁	LogP ₂	LogP ₃	LogP ₄	LogP ₅	LogP ₆	LogP ₇	LogP ₈	LogP ₉	LogP ₁₀	LogP ₁₁	LogP ₁₂
1	0.95	0.25	0.40	0.08	-0.08	-45.10	0.288	0.69	-0.671	-0.03	0.698	0.08	-0.08	-31.77
2	1.28	2.38	0.78	0.85	-0.00	-45.20	0.278	0.09	-0.562	0.10	0.9534	0.76	-0.06	-45.54
3	1.27	2.77	1.25	1.51	1.69	3.05	1.34	1.58	2.27	1.02	1.82	-3.32	-2.68	-3.00
4	1.47	2.34	0.35	1.32	1.32	0.79	0.79	0.63	1.95	0.63	1.02	-3.07	-3.16	-3.11
5	1.53	1.75	1.64	1.11	1.72	2.45	1.69	1.46	1.75	1.43	1.75	-3.46	-2.69	-3.07
6	2.62	2.80	2.44	2.77	2.78	3.11	1.92	2.86	3.84	1.96	2.75	-3.62	-2.50	-3.06
7	2.46	3.69	2.83	2.48	2.83	2.51	2.22	2.74	3.32	2.37	2.67	-3.81	-2.91	-3.36
8	2.95	2.39	2.40	2.28	2.94	2.6	2.88	2.66	4.48	2.51	3.01	-3.80	-3.07	-3.44
9	2.97	3.04	2.42	3.24	3.12	3.15	3.98	2.9	4.69	2.98	3.47	-4.44	-3.49	-3.96
10	1.36	2.67	2.50	1.41	2.37	3.21	2.55	2.14	3.16	2.03	2.58	-3.44	-2.22	-2.83
11	2.93	2.54	2.89	1.12	2.43	2.61	2.80	2.02	2.64	2.43	2.49	-3.57	-2.99	-3.28
12	2.83	2.26	2.46	0.92	2.54	2.70	3.45	1.93	3.80	2.58	2.83	-3.70	-3.25	-3.47

7.2. Dezvoltarea modelelor QSPR a lipofilicității unor derivați formil- și acetilpiridină-3-tiosemicarbazonă prin descriptori topologici

7.2.1. Parte experimentală

7.2.1.1. Reactivi

Setul de compuși este prezentat în capitolul precedent la aceeași secțiune.

7.2.1.2. Cromatografie

Comportamentul cromatografic al derivaților formil- și acetilpiridina-3-tiosemicarbazonă a fost studiată după cum este prezentat în capitolul precedent, la aceeași secțiune.

7.2.2. Descriptori topologici calculați

Structurile moleculare ale acestor molecule au fost desenate în programul HyperChem (HyperCube Inc.) [24] și optimizate prin utilizarea câmpului de forțe ale mecanicii moleculare MM+, apoi se optimizează printr-o procedură a metodei semiempirice AM1.

Geometriile optimizate au fost încărcate în DRAGON Plus versiunea 5.4 și TOPOCLUJ 3.0 și pentru a defini caracterul structurii compușilor, următorii descriptori au fost luați în considerare și utilizați ca variabile independente.

We derived a total set of $D = 246$ topological descriptors from which 74 given by the software Dragon 5.4 [25], that included only the topological descriptors. Furthermore, 172 additional variables provided by TOPOCLUJ software package [26] were added to the pool and were calculated for every molecule.

S-a derivat un set total de $D = 246$ descriptori topologici din care 74 oferți de software-ul Dragon 5.4 [25], care a inclus doar descriptorii topologici. În plus, 172 de variabile suplimentare oferite de TOPOCLUJ [26] au fost calculate pentru fiecare moleculă.

7.2.3. Rezultate și discuții

În studiul de față, a fost investigată relația dintre indicii de retenție cromatografici experimentali (R_{M0} , b , și $PC1_{RF}$) pe RP-HPTLC, și descriptorii calculați ai derivaților formil- și acetilpyridină-3-tiosemicarbazona calculați cu Dragon și cu software TOPOCLUJ.

Modelele indicilor structură-retenție arată eficiența acestor indici în corelațiile realizate. Coeficienți de corelație mult mai mari s-au obținut pentru indicii de lipofilicitate estimați ca depinzând de indicii topologici calculați cu programul TOPOCLUJ decât cu software-ul Dragon și coeficienții de corelare mai mari s-au obținut pentru lipofilicitatea moleculară pe faza staționară RP-C18 comparativ cu RP-C18W. Scorurile corespunzătoare primei componente principale ($PC1$) pare a fi cea mai bună soluție pentru scara de lipofilicitate rezultată din datele de retenție.

Forma moleculei este un indice important care ar trebui luat în considerare, deoarece joacă un rol dominant în comportamentul cromatografic pe ambele faze staționare cu polarități diferite.

Cele mai bune ecuații de regresie sunt prezentate în tabelul 7.10 (ec. 7.1 - 7.9), atât pentru fazele staționare precum și pentru cele două grupe de descriptori topologici din acest studiu. Valori mici ale coeficienților de corelație s-au obținut pentru R_{M0} și b , și valori mult mai mari pentru $PC1_{RF}$. Rezultatele sugerează de asemenea că indicele de formă 2- și 3-Kier alfa-modificat (S2K și S3K), par a fi dominanți în mecanismul de retenție și ca o consecință, par a controla liposolubilitatea în cazul fazei staționare RP-C18.

Coeficienții de corelație mai mici s-au obținut pentru faza RP-C18W, iar ecuațiile de regresie sunt următoarele (Tabelul 7.11) (ec. 7.10 - 7.18):

Tabel 7.11. Ecuații de regresie cu descriptori topologici Dragon pe faza staționară RP-C18W.

Type of regression equation	Regression equation	Eq. no.
Multiple variable	$R_{M0} = -5.435 - 0.136SPI + 0.631PHI + 10.000PW2$	(7.10)
	$b = 0.121 + 0.194Xt - 0.115BLI - 0.139PJI2$	(7.11)
	$PC1_{RF} = 0.409 + 0.037S2K - 0.001VAR - 0.013Lop$	(7.12)
Two variable	$R_{M0} = -0.382 - 0.089SPI + 0.661PHI$	(7.13)
	$b = 0.101 - 0.118BLI - 0.052PJI2$	(7.14)
	$PC1_{RF} = 0.434 + 0.029S2K - 0.012Lop$	(7.15)
One variable	$R_{M0} = -0.801 + 0.623PHI$	(7.16)
	$b = 0.029 - 0.095BLI$	(7.17)
	$PC1_{RF} = 0.378 + 0.036S2K$	(7.18)

Cât privește faza staționară RP-C18W, descriptorul care aduce o ușoară contribuție mai mare la mecanismul de retenție este indicele de formă PW2-path/walk 2-Randic legat de forma moleculei.

În ceea ce privește cazul în care acești indici de lipofilicitate se estimează ca depinzând de descriptorii topologici calculați de TOPOCLUJ 3.0, ecuațiile de regresie au fost următoarele (Tabel 7.12 și 7.13) (ec. 7.19-7.27 și ec. 7.28-7.36.):

Tabel 7.12. Ecuații de regresie cu indici topologici TOPOCLUJ 3.0 pe faza staționară RP-C18.

Type of regression equation	Regression equation	Eq. no.
Multiple variable	$R_{M0} = 10.454 - 3.622C[LM[Density]] + 0.005VEA3 - 18.171X[LM[Density]]$	(7.19)
	$b = -0.091 + 0.00005PDS7[LM[Density]] - 0.0002VEA3 + 0.337X[LM[Density]]$	(7.20)
	$PC1_{RF} = 0.428 + 0.0004PDS8[LM[Density]] - 0.0001PDS8[LM[Mass]] + 0.043VAD2$	(7.21)
Two variable	$R_{M0} = 11.353 - 3.918C[LM[Density]] - 18.405 X[LM[Density]]$	(7.22)
	$b = -0.067 - 0.0001VEA3 + 0.209X[LM[Density]]$	(7.23)
	$PC1_{RF} = 0.560 + 0.0003PDS8[LM[Density]] - 0.00003PDS8[LM[Mass]]$	(7.24)

One variable	$R_{M0} = 3.405 - 14.074X[LM[Density]]$	(7.25)
	$b = -0.075 + 0.208X[LM[Density]]$	(7.26)
	$PC1_{RF} = 0.559 + 0.0002PDS8[LM[Density]]$	(7.27)

Tabel 7.13. Ecuatii de regresie cu indici topologici TOPOCLUJ 3.0 pe faza staționară RP-C18W.

Type of regression equation	Regression equation	Eq. no.
Multiple variable	$R_{M0} = -110.456 + 0.006PDS8[LM[Density]] - 0.016PRD^2S[Sh[Detour]] + 926.853X[LM[Atomic radius]]$	(7.28)
	$b = -0.997 - 0.0002VRAI + 0.000W4[Atomic radius Detour] + 7.483X[Sh[Conectivity]]$	(7.29)
	$PC1_{RF} = 0.395 - 0.0001PDS6[Sh[Detour]] + 0.0002PDS8[LM[Density]] - 0.001VEAI$ $0.154VED3$	(7.30)
Two variable	$R_{M0} = 2.073 + 0.006PDS8[LM[Density]] - 0.007PRD^2S[Sh[Detour]]$	(7.31)
	$b = -1.268 - 0.0001VRAI + 9.538X[Sh[Conectivity]]$	(7.32)
	$PC1_{RF} = 0.544 + 0.0002PDS8[LM[Density]] - 0.001VEAI$	(7.33)
One variable	$R_{M0} = 1.476 + 0.002PDS8[LM[Density]]$	(7.34)
	$b = -0.747 + 5.357X[Sh[Conectivity]]$	(7.35)
	$PC1_{RF} = 0.544 + 0.0002PDS8[LM[Density]]$	(7.36)

S-au observat mici diferențe comparând coeficienții de corelare ale ecuațiilor de regresie obținute folosind cele două clase de programe software, dar coeficienții de corelație mai mari s-au obținut pentru indicii de lipofilitate pe faza staționară RP-C18 în comparație cu rezultatele obținute anterior, astfel că se pare că descriptorii topologici din programul TOPOCLUJ 3.0 sunt mult mai fideli în descrierea mecanismului de retenție.

A fost, de asemenea, demonstrat că graficele scorurilor poate fi folosit pentru a căuta similitudini structurale în cadrul unor grupuri de compuși, deoarece structurile similare sunt grupate. Dispersarea scorurilor prezintă rezultate interesante (Figura 7.5 și 7.6). Trei grupuri par să fie bine definite și în acord cu structura compușilor pentru ambele clase de descriptorii calculați: una dintre ele corespunde compușilor 1, 2, 3, 4, și 5 (derivații formil- și acetyl-), al doilea include grupul de derivați piperazini- (10, 11 și 12), și al treilea grup, de derivați hexametilenimine-, (6, 7 și 8), cu excepția compusului 9 (derivat ciclohexil-). Mai mult, graficele cu datele din TOPOCLUJ prezintă o clasificare mai compactă a compușilor, în comparație cu clasificarea dată de software-ul Dragon, care susține faptul că acești descriptorii sunt similari între ei.

Tabel 7.10. Ecuatii de regresie cu descriptorii topologici TOPOCLUJ pe faza staționară RP-C18.

Type of regression equation	Regression equation	Eq. no.
-----------------------------	---------------------	---------

Multiple variable	$R_{M0} = -24.629 + 8.889GNar + 6.683BLI + 3.174PJl2$	(7.1)
	$b = 0.047 - 0.024S3K + 0.056PW2 - 0.509PW5$	(7.2)
	$PC1_{RF} = 0.509 - 0.012STN + 0.027S2K - 0.0262Lop$	(7.3)
Two variable	$R_{M0} = -17.177 + 6.889GNar + 6.151BLI$	(7.4)
	$b = 0.075 - 0.024S3K - 0.439PW5$	(7.5)
	$PC1_{RF} = 0.498 + 0.021S2K - 0.015Lop$	(7.6)
One variable	$R_{M0} = -13.869 + 8.270GNar$	(7.7)
	$b = 0.056 - 0.028S3K$	(7.8)
	$PC1_{RF} = 0.429 + 0.028S2K$	(7.9)

Rezultatele acestor investigații, de asemenea, indică faptul că descriptorii topologici calculați de programul TOPOCLUJ 3.0 reprezintă o bază utilă în studiul QSAR/QSPR/QSRR pentru derivații formil- și acetilpyridina-3-tiosemicarbazonă, care asigură evaluări ample în aceste domenii.

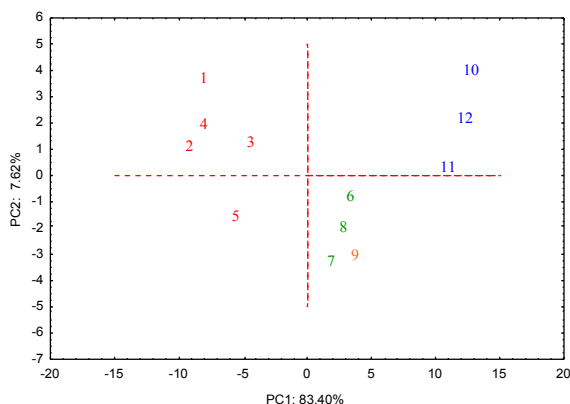


Figura 7.5. Reprezentarea scorurilor cu descriptorii Dragon.

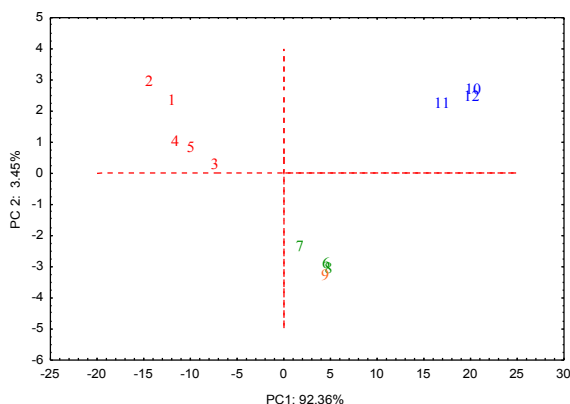


Figura 7.6. Reprezentarea scorurilor cu indicii TOPOCLUJ.

Capitolul 8

LEL – UN NOU DESCRIPTOR MOLECULAR

Introducere

Un mare număr de corelații al indicilor structură-retenție au fost dezvoltati pentru diferiți compuși, dar printre acești descriptorii moleculari, indicii topologici prezintă un interes particular, deoarece aceștia pot fi calculați cu ușurință direct din structurile moleculare [8-12]. Prin utilizarea grafurilor moleculare, structura chimică a unui compus poate fi exprimată prin intermediul unor matrici asociate grafurilor, polinoame, spectre, momente spectrale sau indici topologice [13]. Când un descriptor topologic se corelează cu o proprietate moleculară el poate fi numit indice molecular ori indice topologic (IT).

În general, indicii topologici oferă o modalitate simplă de codificare a informației structurii moleculare în valori numerice [14-16].

Alcanii reprezintă o clasă de compuși de interesanți ca punct de plecare pentru aplicarea procedeele de modelare moleculară. Multe proprietăți ale alcanilor variază în funcție de masa moleculară sau de ramificare, iar alcanii pot fi descriși prin utilizarea unui singur tip de atom (de carbon). Există proprietăți reprezentate printr-un singur descriptor molecular, de exemplu, numărul octanic MON, entropia S, volumul MV, refracția MR, etc. Alte proprietăți, cum ar fi, punctul de fierbere BP, căldura de vaporizare HV, aria suprafeței totale TSA, coeficientul de partiție Log P, densitatea DENS, temperatura critică CT, presiunea critică CP și căldura de formare DHF sunt excepții notabile, nefiind bine modelate de oricare dintre seturi de parametri.

Scopul acestei lucrări a fost de a evalua performanțele relative ale unui număr mare de descriptori în asocierea structurilor moleculare de hidrocarburi la un set de proprietăți fizice. În acest sens, noul indice proiectat LEL și cei oferți de software-ul TOPOCLUJ au o importanță de bază. Seturile de molecule studiate au fost selectate dintre structuri reprezentative și suficient de complexe (izomeri cu cifră octanică și hidrocarburi aromatice policiclice (PAH), și corelațiile au fost utilizate în regresia monovariată, în vederea unei interpretări mai directe a rezultatelor.

8.1. Descrierea indicilor topologici

În orice proces de modelare moleculară, fie cuantică sau una de corelare, necesitatea unei reprezentări a structurii moleculare este critică și rolul său este important în a găsi modele de predicție adecvate. TI sunt descriptori proiectați ca singur număr a structurii fiind asociați grafurilor moleculare ce reprezintă o moleculă, care nu depinde de numerotarea și reprezentarea în imagini a unui graf molecular. În această secțiune, sunt prezentate definițiile pentru LEL și TI, printre indicii oferți de software-ul TOPOCLUJ.

8.1.1. LEL – Indice construit pe baza matricei Laplacian

Fie $G = G(V, E)$ un graf finit, neorientat cu n vârfuri $V = \{1, 2, \dots, n\}$ și margini $m = |E|$. Gradul unui nod u în V , se notează cu d_u . Fie G matricea de adiacență A cu valori proprii $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_n$, și matricea Laplaciană $L = D - A$, unde D este matricea de diagonală, cu valori proprii $\mu_1 \geq \mu_2 \geq \dots \geq \mu_n$. Energia Laplaciană G , pe scurt LEL, este definită [8] ca:

$$LEL = \sum_{i=1}^n \sqrt{\mu_i} \quad (8.1)$$

În mod similar, printre grafurile unicyclice de ordin n , steaua cu o margine între două dintre căile sale are valoarea LEL minimă, iar ciclul C_n are valoarea LEL maximă [10].

8.1.2. Indici Walk sau indici Wiener de ordin mare

Plimbările de lungime e , începând din vârful $i \in V(G)$ pot fi numărate prin însumarea intrărilor în rândul i al puterii e din matricea de adiacență A :

$${}^eW_i = \sum_{j \in V(G)} [A^e]_{ij} \quad (8.3)$$

eW_i este numit walk degree (rang e) al nodului i (sau number of atomic walks) [18, 19]. Invariantele locale și globale, bazate pe plimbări în graf au fost luate în considerare în corelarea cu proprietățile fizico-chimice [19].

8.1.3. Indici proiectați pe matricea strat

Se definesc intrările în matricea shell (cu număr par de noduri) SM astfel:

$$[SM]_{i,k} = \sum_{v|d_{i,v}=k} [M]_{i,v} \quad (8.13)$$

Însumarea fiind operația cea mai folosită.

Matricea Shell este o colecție de definiții:

$$SM = \{ [SM]_{i,k}; i \in V(G); k \in [0,1,\dots,d(G)] \} \quad (8.14)$$

Pachetul software TOPOCLUJ [7] este conceput pentru a calcula descriptorii topologici din matrici topologice și/sau polinoamiale. Mai multe scheme de ponderare sunt elaborate, inclusiv electronegativitate de grup, de masă și sarcinile parțiale. Indicii topologici derivați din matrici: adiacență, conectivitate, distanță, detour, distanta-cale, detour-cale, Cluj, matrici walk, matrici acționate-walk, matrici strat și Shell au fost folosite cu succes în studiile de corelare și în analiza discriminatorie din ultimul deceniu [17,30]. Valorile TI cele mai bune obținute pentru izomerii octanici sunt prezentate în Tabelul 8.1.

Tabel 8.1. Indici topologici pentru octani.

Molecule	LEL	1WD	2WD	1WW	1WH	2WH	1WK	2WK	1/1WK	1/2WK	2WUCJD	PDS3[Sh[Sz]]
1	9.153	84	1848	84	13.743	48.279	10.564	29.040	0.095	0.034	1596	120.000
2	9.120	79	1628	79	14.100	51.050	10.862	31.153	0.092	0.032	1396	78.600
3	9.115	76	1512	76	14.267	52.495	10.981	32.125	0.091	0.031	1284	94.320
4	9.114	75	1476	75	14.317	52.947	11.014	32.411	0.091	0.031	1248	94.320
5	9.108	72	1360	72	14.483	54.377	11.133	33.373	0.090	0.030	1136	110.040
6	9.065	71	1316	71	14.767	56.500	11.433	35.426	0.087	0.028	1112	78.600
7	9.079	70	1280	70	14.733	56.317	11.367	35.024	0.088	0.029	1072	110.040
8	9.082		1312	71	14.650	55.560	11.300	34.454	0.088	0.029	1102	94.320
9	9.088	74	1420	74	14.467	53.939	11.167	33.343	0.090	0.030	1206	78.600
10	9.056	67	1176	67	15.033	58.878	11.633	37.107	0.086	0.027	978	110.040
11	9.074	68	1208	68	14.867	57.482	11.467	35.847	0.087	0.028	1004	125.760
12	9.073	67	1172	67	14.917	57.924	11.500	36.124	0.087	0.028	968	141.480
13	9.049	64	1072	64	15.250	60.792	11.800	38.493	0.085	0.026	880	125.760
14	9.023	63	1032	63	15.417	62.042	11.967	39.621	0.084	0.025	850	78.600
15	9.031	66	1128	66	15.167	59.771	11.767	37.911	0.085	0.026	940	141.480
16	9.020	62	1000	62	15.500	62.799	12.033	40.191	0.083	0.025	820	125.760

17	9.044	65	1096	65	15.167	59.889	11.733	37.791	0.085	0.026	906	141.480
18	8.971	58	868	58	16.000	67.000	12.500	43.750	0.080	0.023	706	125.760

Intercorelarea dintre indici este prezentată în Tabelul 8.3 în timp ce în Tabelul 8.4 sunt proprietățile izomerilor cu cifre octanice.

Tabel 8.3. Matricea de intercorelare pentru cei mai buni indici in octani.

Variable	LEL	1WD	2WD	1W W	1W H	2W H	1W K	2W K	1/1WK	1/2WK	2WUCJ D	PDS3 [Sh[SZ]]
LEL	1.00	0.96	0.95	0.96	-0.99	-0.98	-0.99	-0.99	0.99	0.98	0.94	-0.34
1WD		1.00	1.00	1.00	-0.99	-0.99	-0.98	-0.98	0.99	0.99	1.00	-0.43
2WD			1.00	1.00	-0.98	-0.98	-0.97	-0.97	0.98	0.99	1.00	-0.42
1WW				1.00	-0.99	-0.99	-0.98	-0.98	0.99	0.99	1.00	-0.43
1WH					1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-0.98	0.40
2WH						1.00	1.00	1.00	-1.00	-0.99	-0.98	0.41
1WK							1.00	1.00	-1.00	-0.99	-0.97	0.38
2WK								1.00	-1.00	-0.99	-0.97	0.39
1/1WK									1.00	1.00	0.98	-0.38
1/2WK										1.00	0.99	-0.39
2WUCJD											1.00	-0.43
PDS3[Sh[S]												1.00

Tabel 8.4. Matricea de intercorelare pentru proprietăți moleculare selectate in octani.

Variable	BP	MON	HV	MV	S	TSA	AF	MR	LogP	DENS	CT	CP	DHF
BP	1.00	-0.32	0.11	0.12	0.62	0.06	0.63	-0.31	0.18	-0.15	0.75	0.08	0.33
MON		1.00	0.08	-0.38	-0.62	-0.39	-0.66	0.24	-0.09	0.37	0.05	0.43	0.49
HV			1.00	-0.02	0.09	-0.32	0.03	-0.09	-0.25	0.00	0.16	0.16	0.37
MV				1.00	0.73	0.29	0.68	-0.90	-0.03	-1.00	0.13	-0.04	-0.61
S					1.00	0.41	0.95	-0.68	0.07	-0.74	0.30	-0.28	-0.32
TSA						1.00	0.55	0.07	0.53	-0.25	-0.46	-0.82	-0.61
AF							1.00	-0.56	0.15	-0.67	0.19	-0.44	-0.39
MR								1.00	0.15	0.92	-0.51	-0.35	0.29
LogP									1.00	0.05	-0.07	-0.28	-0.24
DENS										1.00	-0.18	-0.01	0.58
CT											1.00	0.71	0.50
CP												1.00	0.50
DHF													1.00

Datele pentru un al doilea set de 82 de hidrocarburi aromatice policiclice sunt incluse în Tabelul 8.5, în timp ce corelațiile sunt prezentate în Tabelul 8.6.

Tabel 8.5. Date ale hidrocarburilor aromatice policiclice (PAH).

No.	Molecule	MP	BP	LogP	LEL	W	χ
-----	----------	----	----	------	-----	---	--------

1	naphtalene	81	218	3.35	13.341	109	4.966
2	1-methylnaphthalene	-22	245	3.87	14.572	140	5.377
3	2-methylnaphthalene	35	241	4	14.575	144	5.36
4	1-ethylnaphthalene	-14	259	4.39	15.837	182	5.915
5	2-ethylnaphthalene	-7	258	4.38	15.841	190	5.898
6	2-6-dimethylnaphthalene	110	262	4.31	15.808	186	5.754
7	2-7-dimethylnaphthalene	97	262	-	15.808	185	5.754
8	1-7-dimethylnaphthalene	-14	263	4.44	15.805	180	5.771
9	1-5-dimethylnaphthalene	80	269	4.31	15.802	176	5.788
10	1-2-dimethylnaphthalene	-4	271	4.31	15.803	178	5.788
11	1-3-7-trimethylnaphthalene	14	280	-	17.037	226	6.165
12	2-3-5-trimethylnaphthalene	25	285	-	17.035	224	6.182
13	2-3-6-trimethylnaphthalene	101	286	4.73	17.038	230	6.165
14	phenalene	85	-		17.919	210	6.449
15	1-phenylnaphthalene	45	334	-	21.739	412	7.949
16	2-phenylnaphthalene	104	360	-	21.744	436	7.933
17	anthracene	216	340	4.5	19.197	279	6.933
18	1-methylanthracene	86	363	-	20.426	334	7.343
19	2-methylanthracene	209	-	-	20.429	342	7.327
20	2-7-dimethylanthracene	241	370	-	21.66	413	7.72
21	2-6-dimethylanthracene	250	370	-	21.66	414	7.72
22	2-3-dimethylanthracene	252	-	-	21.658	408	7.737
23	9-10-dimethylanthracene	183	-	5.69	21.646	378	7.788
24	phenanthrene	101	338	4.52	19.194	271	6.949
25	1-methylphenanthrene	123	359	5.08	20.422	326	7.36
26	2-methylphenanthrene	56	355	5.24	20.425	334	7.343
27	3-methylphenanthrene	65	352	5.15	20.425	330	7.343
28	4-methylphenanthrene	50	-	-	20.422	322	7.36
29	9-methylphenanthrene	91	355	-	20.421	322	7.36
30	3-6-dimethylphenanthrene	141	363	-	21.656	396	7.737
31	4-5-methylenephenanthrene	116	359	-	21.195	300	7.433
32	tetracene	257	-	5.76	25.047	569	8.899
33	benzo[a]anthracene	162	-	5.91	25.043	553	8.916

34	chrysene	256	441	5.86	25.039	545	8.933
35	benzo[c]phenanthrene	68	-	-	25.038	529	8.933
36	triphenylene	199	439	5.49	25.032	513	8.949
37	pyrene	156	393	5	22.49	362	7.933
38	1-methylpyrene	70	410	-	23.717	428	8.343
39	2-methylpyrene	144	410	-	23.72	434	8.327
40	4-methylpyrene	148	410	-	23.717	424	8.343
41	2-7-dimethylpyrene	-	396	-	24.949	515	8.72
42	pentacene	271	-	-	30.894	1011	10.865
43	dibenzo[ai]anthracene	264	-	6.81	30.889	987	10.882
44	dibenzo[ah]anthracene	270	-	5.8	30.885	971	10.899
45	dibenzo[aj]anthracene	198	-	-	30.885	955	10.899
46	benzo[b]chrysene	294	-	-	30.885	971	10.899
47	dibenzo[ac]anthracene	205	-	-	30.877	907	10.916
48	pycene	-	519	-	30.881	963	10.916
49	benzo[a]pyrene	177	496	5.97	28.331	680	9.916
50	benzo[e]pyrene	179	493	-	28.325	652	9.933
51	perylene	278	-	6.25	28.326	654	9.933
52	coronene	360	-	6.5	34.906	1002	11.899
53	anthranthrene	261	-	-	31.621	839	10.899
54	benzo[ghi]perylene	283	-	6.9	31.617	815	10.916
55	dibenzo[ae]pyrene	234	-	-	34.163	1082	11.916
56	1-methylchrysene	161	-	-	26.265	620	9.343
57	6-methylchrysene	257	-	-	26.267	632	9.343
58	3-methylcholanthrene	180	-	6.75	29.54	804	10.327
59	indeno[1-2-3-cd]pyrene	163	-	-	31.599	845	10.916
60	pentaphene	263	-	-	30.889	979	10.882
61	hexaphene	308	-	-	36.734	1589	12.848
62	indano	-51	178	-	12.043	79	4.466
63	indene	-2	183	2.92	12.043	79	4.466
64	azulene	100	270	3.22	13.335	107	4.966
65	acenaphthene	96	279	3.92	16.624	166	5.949
66	acenaphthylene	93	270		16.624	166	5.949
67	fluorene	117	294	4.18	17.899	219	6.449
68	1-methylfluorene	87	318	4.97	19.128	267	6.86
69	2-methylfluorene	104	318	-	19.131	274	6.843
70	3-methylfluorene	88	316	-	19.131	272	6.843
71	4-methylfluorene	71	-	-	19.128	265	6.86
72	9-methylfluorene	47	-	-	19.125	262	6.877
73	1-2-benzofluorene	190	407	5.4	23.746	461	8.433
74	fluoranthene	111	383	5.2	22.466	364	7.949
75	2-3-benzofluorene	209	402	5.75	23.75	471	8.416
76	3-4-benzofluorene	125	406	-	23.745	453	8.433

77	benzo[ghi]fluoranthene	149	432	5.78	25.759	478	8.933
78	benzo[k]fluoranthene	217	481	-	28.313	698	9.916
79	benzo[b]fluoranthene	168	481	-	28.307	676	9.933
80	benzo[j]fluoranthene	166	480	-	28.309	678	9.933
81	ovalene	473	-	-	47.307	2106	15.865
82	quaterrylene	483	-	-	58.242	4544	19.865

Legendă: punct de topire MP, punct de fierbere BP, coeficient de partiție n-octanol/apă Log P și indicii LEL, Wiener W and Randić

Tabel 8.6. Corelarea proprietăților PAH cu indici topologici selectați.

Property	LEL	W	χ
MP (n = 80)	0.857	0.748	0.855
BP (n = 53)	0.989	0.955	0.988
LogP (n = 37)	0.945	0.905	0.948

8.2. Rezultate și discuții

Studiul de corelare al indicilor topologici calculați cu programul TOPOCLUJ și noul indice propus LEL, pe 13 proprietăți ale octanilor relevă capacitatea bună de corelare a TI selectați, toți fiind legați de indicele Wiener așa cum se arată în Tabelul 8.3.

Tabel 8.3. Matricea de intercorelare pentru cei mai buni indici în octani.

Variable	LEL	1WD	2WD	1W W	1W H	2W H	1W K	2W K	1/1WK	1/2WK	2WUCJ D	PDS3 [Sh SZ]
LEL	1.00	0.96	0.95	0.96	-0.99	-0.98	-0.99	-0.99	0.99	0.98	0.94	-0.34
1WD		1.00	1.00	1.00	-0.99	-0.99	-0.98	-0.98	0.99	0.99	1.00	-0.43
2WD			1.00	1.00	-0.98	-0.98	-0.97	-0.97	0.98	0.99	1.00	-0.42
1WW				1.00	-0.99	-0.99	-0.98	-0.98	0.99	0.99	1.00	-0.43
1WH					1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-0.98	0.40
2WH						1.00	1.00	1.00	-1.00	-0.99	-0.98	0.41
1WK							1.00	1.00	-1.00	-0.99	-0.97	0.38
2WK								1.00	-1.00	-0.99	-0.97	0.39
1/1WK									1.00	1.00	0.98	-0.38
1/2WK										1.00	0.99	-0.39
2WUCJD											1.00	-0.43
PDS3[Sh S]												1.00

Indicele LEL se corelează cel mai bine cu indicii WK. Acesta descrie bine proprietățile care sunt cuprinse de către majoritatea descriptorilor moleculari selectați: cifra octanică MON, entropia S, volumul MV, sau refracția MR, în special parametrul AF, dar, de asemenea, și alte multe proprietăți, cum ar fi punctul de fierbere, punctul de topire și logP.

Printre atributele dezirabile cerute de un TI relevant, LEL îndeplinește condiția: corelarea cu cel puțin o proprietate, discriminarea bună a izomerilor și simplitatea. În

plus, este bine definit matematic și prezintă relații interesante din clase speciale de grafuri. Acest indice și precum și cei oferți de software-ul TOPOCLUJ, s-au dovedit a fi de o importanță în studiile QSAR/QSPR (Tabel 8.4 și Tabel 8.6).

Tabel 8.4. Matricea de intercorelare pentru proprietăți moleculare selectate în octani.

Variable	BP	MON	HV	MV	S	TSA	AF	MR	LogP	DENS	CT	CP	DHF
BP	1.00	-0.32	0.11	0.12	0.62	0.06	0.63	-0.31	0.18	-0.15	0.75	0.08	0.33
MON		1.00	0.08	-0.38	-0.62	-0.39	-0.66	0.24	-0.09	0.37	0.05	0.43	0.49
HV			1.00	-0.02	0.09	-0.32	0.03	-0.09	-0.25	0.00	0.16	0.16	0.37
MV				1.00	0.73	0.29	0.68	-0.90	-0.03	-1.00	0.13	-0.04	-0.61
S					1.00	0.41	0.95	-0.68	0.07	-0.74	0.30	-0.28	-0.32
TSA						1.00	0.55	0.07	0.53	-0.25	-0.46	-0.82	-0.61
AF							1.00	-0.56	0.15	-0.67	0.19	-0.44	-0.39
MR								1.00	0.15	0.92	-0.51	-0.35	0.29
LogP									1.00	0.05	-0.07	-0.28	-0.24
DENS										1.00	-0.18	-0.01	0.58
CT											1.00	0.71	0.50
CP												1.00	0.50
DHF													1.00

Tabel 8.6. Corelarea proprietăților PAH cu indici topologici selectați.

Property	LEL	W	χ
MP (n = 80)	0.857	0.748	0.855
BP (n = 53)	0.989	0.955	0.988
LogP (n = 37)	0.945	0.905	0.948

8.3. Conclusions

LEL se corelează cel mai bine cu indicii WK. Acesta descrie bine proprietățile care sunt cuprinse de către majoritatea descriptorilor moleculari selectați: cifra octanică MON, entropia S, volumul MV, sau refracția MR, în special parametrul AF, dar, de asemenea, și alte multe proprietăți, cum ar fi punctul de fierbere, punctul de topire și logP. Printre atributele dezirabile cerute de un TI relevant, LEL îndeplinește condiția: corelarea cu cel puțin o proprietate, discriminarea bună a izomerilor și simplitatea. În plus, este bine definit matematic și prezintă relații interesante din clase speciale de grafuri.

REMARCI FINALE

- Corelația dintre coeficienții de partiție și diferiții descriptori ai acizilor monocarboxilici este importantă; de aceea acestea pot fi folosite pentru a prezice valorile celorlalți membri ai seriei. Capacitatea puternică de predicție a modelelor a permis estimarea coeficienților de partiție necunoscuți pentru anumiți acizi monocarboxilici și o corectare a

coeficienților de partiție pentru acidul lauric și acidul melisic. Valorile prezise pentru acidul lauric și acidul melisic în ambele cazuri au fost mult mai mari.

- Rezultatele obținute pe RP-HPTLC, urmate de cele obținute prin RP-HPLC a permis determinarea indicilor de lipofilitate a 27 de acizi biliari și derivați ai acestora și investigarea mecanismului molecular de retenție, în scopul de a găsi un mod obiectiv de comparație cantitativă a proprietăților de retenție pe diferite faze staționare chimic legate.
- S-a realizat estimarea și compararea lipofilității unor derivați cuaternari de amoniu și nitronă și sărurile lor tiazolice precum și investigarea mecanismului molecular de retenție, în scopul de a găsi un mod obiectiv de comparație cantitativă a proprietăților de retenție ale diferitelor faze staționare chimic legate utilizate în studiul cromatografic pe strat subțire.
- Studiul a demonstrat că descriptorii 2D și 3D legați de masa atomică, simetria, alături de parametrii de reactivitate, cum ar fi polarizabilitatea și electronegativitatea par a controla lipofilitatea pe toate fazele staționare; sarcina maximă negativă a moleculei pe faza CN, precum și aspectele topologice ale moleculei pentru NH₂ sunt decisive în retenție.
- Obiectivul a fost analiza corelațiilor găsite între indicii de retenție cromatografică a compușilor testați (R_{M0} , b , și $PC1_{RF}$) și descriptorii topologici ai derivaților formil- și acetilpiridina-3-tiosemicarbazonă calculați cu diferite programe. Forma moleculei este un indice important care ar trebui luat în considerare, deoarece joacă un rol dominant în comportamentul cromatografic pe ambele faze staționare ce prezintă polarități diferite.
- Indicele LEL se corelează cel mai bine cu indicii WK. Acesta descrie bine proprietățile care sunt cuprinse de către majoritatea descriptorilor moleculari selectați: cifra octanică MON, entropia S, volumul MV, sau refracția MR, în special parametrul AF, dar, de asemenea, și alte multe proprietăți, cum ar fi punctul de fierbere, punctul de topire și logP. Printre atributele dezirabile cerute de un TI relevant, LEL îndeplinește condiția: corelarea cu cel puțin o proprietate, discriminarea bună a izomerilor și simplitatea. În plus, este bine definit matematic și prezintă relații interesante din clase speciale de grafuri.

REFERINȚE

1. Otto, M. *Chemometrics. Statistical and Computer Application in Analytical Chemistry*, Wiley-VCH-Wienheim, New York, **1999**.
2. Roy, P.P., Leonard, J.T. and Roy, K. Exploring the impact of size of training sets for the development of predictive QSAR models. *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **2008**, 90, 31–42.
3. Wang, R., Fu, Y. and Lai, L. A New Atom-Additive Method for Calculating Partition Coefficients, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, 37(3), 615-621.

4. Sârbu, C., Karajan, K. and Kevresan, S. Evaluation of the lipophilicity of bile acids and their derivatives by thin-layer chromatography and principal component analysis. *J. Chromatogr. A*, **2001**, 917(1/2), 361-366.
5. Karelson, M. *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*, Wiley & Sons, New York, **2000**.
6. Roda, A. Minutello, A. Angelotti M.A. and A. Fini, Bile acid structure-activity relationship: evaluation of bile acid lipophilicity using 1-octanol/water partition coefficient and reverse phase HPLC, *J. Lipid Res.*, **1990**, 31, 1433-1443.
7. McCall, J.M. Liquid-lipid partition coefficients by high-pressure liquid chromatography, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 549-552.
8. Rekker, R.F. and Mannhold, R. *Calculation of drug lipophilicity: The hydrophobic fragmental constant approach*, VCH Publishers, Inc. New York, **1992**.
9. Kastner, P., Klimeš, J., Zimová G. and Klimešová, V. Reversed-phase thin-layer chromatographic determination of the lipophilicity of potential antituberculous compounds, *J. Planar Chromatogr.*, **2001**, 14, 291-295.
10. Consonni, V. and Todeschini, R. Structure - Activity Relationships by autocorrelation descriptors and genetic algorithms. In *Chemoinformatics and Advanced Machine Learning Perspectives: Complex Computational Methods and Collaborative Techniques* (Lohdi H. and Yamanishi Y., eds.), IGI Global, Hershey, PA (USA), **2009**.
11. Pavan, M., Mauri, A. and Todeschini, R. Total ranking models by the Genetic Algorithms Variable Subset Selection (GA-VSS) approach for environmental priority settings. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2004**, 380, 430-444.
12. Li, Y-H., Tanno, M., Itoh, T. and Yamada H. Role of the monocarboxylic acid transport system in the intestinal absorption of an orally active β -lactam prodrug: carindacillin as a model, *International Journal of Pharmaceutics*, **1999**, 191, 151-159.
13. Kah, M. and Brown, C.D. LogD: Lipophilicity for ionisable compounds, *Chemosphere*, **2008**, 72, 1401-1408.
14. Valko, K. Application of high-performance liquid chromatography based measurements of lipophilicity to model biological distribution, *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1037, 299-310.
15. Abraham, M.H., Ibrahim, A. and Zissimos, A.M. Determination of sets of solute descriptors from chromatographic measurements, *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1037, 29-47.
16. Berthod, A. and Carda-Broch, S. Determination of liquid-liquid partition coefficients by separation methods, *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1037, 3-14.
17. Pyka, A. and Miszczyk, M. Chromatographic evaluation of the lipophilic properties of selected pesticides, *Chromatographia*, **2005**, 61, 37-42.
18. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. [HMDB: a knowledgebase for the human metabolome](http://www.hmdb.ca/metabolites). *Nucleic Acids Res.* 2009 37(Database issue):D603-610, <http://www.hmdb.ca/metabolites>. Retrieved 2010-04-04.
19. Sangster J. ["LOGKOW: A databank of evaluated octanol-water partition coefficients \(LogP\)"](http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/). Sangster Research Laboratories. <http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/>. Retrieved 2010-04-04.
20. DRAGON for Windows (software for molecular descriptor calculations), Version 5.4 - 2005. <http://www.taletete.mi.it>.
21. Alchemy 2000 software, <http://www.cambridgesoft.com>.

22. HyperChem(TM) Professional 7.5 for Windows, Molecular Modeling System, Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc.

23. Todeschini, R., Moby Digs Academic version software for variable subset selection by genetic algorithms, Rel. 1.0 for Windows, Talete, Milan, 2004. <http://www.talete.mi.it>

24. Devillers, J. and Balaban, A.T. *Topological indices and related descriptors in QSAR and QSPR*. Gordon and Breach Science, The Netherlands, **1999**.

25. Ghose, A.K., Pritchett, P. and Crippen, G. Atomic physicochemical parameters for three-dimensional structure-directed quantitative structure-activity relationships. *J. Comput. Chem.*, **1988**, *9*, 80–90.

26. Poša, M. and Kuhajda, K. Hydrophobic and haemolytic potential of oxo derivatives of cholic, deoxycholic and chenodeoxycholic acids, *Steroids*, **2010**, *75*, 424-431.

27. Costescu, A., Moldovan, C. and Diudea, M.V., QSAR modeling of steroid hormones; *MATCH-Commun. Math. Comput. Chem.*, **2006**, *55*(2), 315-329.

28. Ursu, O., Costescu, A., Diudea, M. And Pârv, B. QSAR modeling of antifungal activity of some heterocyclic compounds, *Croat. Chem. Acta*, **2006**, *79*(3), 483-488.

29. Moldovan, C.D., Costescu, A., Katona, G. and Diudea, M.V. A novel QSAR approach in modeling antifungal activity of some 5-or 6-methyl-2-substituted benzoxazoles/benzimidazoles against *C. albicans* using molecular descriptors, *MATCH-Commun. Math. Comput. Chem.*, **2008**, *60*(3), 977-984.

30. Tipericiuc, B., Zaharia, V., Câmpean, R., Curticăpean, M., Costescu, A. and Diudea, M.V. A QSAR Study on Antimicrobial Activity of Some New Sulfonylhydrazinotiazoles, *MATCH-Commun. Math. Comput. Chem.*, **2008**, *60*(3), 985-996.

31. Costescu, A., Moldovan, C., Katona, G. and Diudea, M.V. QSAR modeling of human catechol O-methyltransferase enzyme kinetics, *J. Math. Chem.*, **2009**, *45*(2), 287-294.

32. Moldovan, C., Costescu, A., Katona, G. and Diudea, M.V. Application to QSAR studies of 2-furylethylene derivatives, *J. Math. Chem.*, **2009**, *45*(2), 442-451.

33. ALOGPS 2.1 software, <http://www.vcclab.org/lab/alogps/start.html>.

34. ChemSilico software, <http://www.chemsilico.com>.

35. OSIRIS software, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/osiris> property explorer.

36. Drug likeness and molecular property prediction, <http://www.molsoft.com>. VEGA online, <http://www.ddl.unimi.it>.

37. Chemaxon software, <http://intro.bio.umb.edu/111-112/OLLM>.

38. Palage, M., Oniga, S., Parnau, A., Zaharia, V., Belegan, C., Vlase, L. And Muresan, A. Synthesis and physico-chemical characterization of some quaternary ammonium salts of 2-aryl thiazole derivatives, *Farmacia*, **2009**, *57*(5), 598-608.

39. Palage, M., Parvu, M., Oniga, S. and Muresan, A., Fungicidal-fungistatic Action of Some 2-Aryl-thiazol compounds, *Farmacia*, **2007**, *LV*(2), 203-206.

15. Randić, M., Woodworth, W.L. and Graovac, A. A. Unusual Random Walks, *Int. J. Quant. Chem.*, **1983**, *24*, 435-452.

40. Diudea, M.V., Gutman, I. and Jäntschi, L. *Molecular Topology*, NOVA, New York, **2002**.
41. Diudea, M.V., Florescu, M.S. and Khadikar, P.V. *Molecular Topology and Its Applications*, EFICON, Bucharest, **2006**.
42. Rucker, G. and Rucker, C. Counts of all walks as atomic and molecular descriptors, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1993**, *33*, 683-695.
43. Diudea, M.V. Walk Numbers eWM : Wiener-Type Numbers of Higher Rank, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, 535-540.
44. Diudea, M.V., Topan, M. and Graovac, A. A. Layer Matrices of Walk Degrees, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1994**, *34*, 1071 -1078.
45. Wiener, H. Structural determination of Paraffin boiling points, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 17-20.
46. Diudea, M.V. Indices of Reciprocal Properties or Harary Indices, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, *37*, 292-299.
47. Diudea, M.V. and Gutman, I. Wiener-Type Topological Indices, *Croat. Chem. Acta*, **1998**, *71*, 21-51.
48. Diudea, M.V. Cluj Matrix CJu: Source of various graph descriptors, *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, **1997**, *35*, 169-183.
49. Diudea, M.V. Cluj matrix invariants, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1997**, *37*, 300-305.
50. Diudea, M.V., Pârv, B. and Topan, M.I. Derived Szeged and Cluj Indices, *J. Serb. Chem. Soc.* **1997**, *62*, 267-276
51. Janežič, D., Nikolić, S. and Trinajstić, N. *Graph Theoretical Matrices in Chemistry*, MCM, Kragujevac, **2007**.
52. Diudea, M.V. Layer matrices in molecular graphs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 1064-1071.
53. Diudea, M.V. and Ursu, O. Layer matrices and distance property descriptors, *Indian J. Chem.*, *42A*, **2003**, 1283-1294.
54. Katona, G. and Panea, T. Modeling Physical-chemical properties by topological indices *Acta Univ. Cibiniensis*, **2005**, *8(2)*, 33-45.

LISTĂ DE PUBLICAȚII

1. **Cristina Onișor**, Mariana Palage and Costel Sârbu, Modeling of chromatographic lipophilicity indices of quaternary ammonium and nitrene derivatives and their thiazolic salts using molecular descriptors available only in Dragon and ChemDraw software, *Analytical Letters*, **2010**, *43(7)*, 1132-1148 (IF: 1.219)

2. **Cristina Onișor**, Mihalj Poša, Slavko Kevrešan, Ksenija Kuhajda and Costel Sârbu, Modeling of chromatographic lipophilicity of bile acids and their derivatives estimated by HP-RPTLC, *Journal of Separation Science*, **2010**, 33(20), 3110-3118 (IF: 2.746)
3. **Cristina Onișor**, Mihalj Poša and Costel Sârbu, Modeling of chromatographic lipophilicity indices of bile acids and their derivatives, *Revue Roumaine de Chimie*, **2011**, 56(3), 217-229 (IF: 0.284)
4. **Cristina Onișor**, Mircea Vlăsa, Gabriela Blăniță, Maria Coroș, Monica Bucsa and Costel Sârbu, A comparative study concerning estimated and computed partition coefficients of some precursors of peraza crown ethers, submitted to *Central European Journal of Chemistry*, **2010**, 8(6), 1203-1209 (IF: 0.741)
5. **Cristina Onișor**, Dimitra Kovala-Demertzi, Mavroudis A. Demertzis and Costel Sârbu, A comparative study of molecular lipophilicity indices of some formyl- and acetylpyridine-3-thiosemicarbazone derivatives and various descriptors, *Revista de Chimie*, **2009**, 60(10), 1039-1046 (IF: 0.261)
6. Dragan Stevanović, Aleksandar Ilić, **Cristina Onișor**, Mircea V. Diudea, LEL – a Newly Designed Molecular Descriptor, *Acta Chimica Slovenica*, **2009**, 56, 410-417 (IF: 1.093)
7. Costel Sârbu, **Cristina Onișor**, Mihalj Posa, Slavko Kevresan, Ksenija Kuhajda, Modeling and prediction (correction) of partition coefficients of bile acids and their derivatives by multivariate regression methods, *Talanta*, **2008**, 75, 651–657 (IF: 3.374)
8. **Cristina Onișor**, Dimitra Kovala-Demertzi, Mavroudis A. Demertzis, Costel Sârbu and Mircea V. Diudea, QSPR modeling of molecular lipophilicity of some formyl and acetylpyridine-3-thio-semicarbazones by topological descriptors, *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, **2008**, 60, 1007-1020 (IF: 2.580)