

**UNIVERSITATEA „BABEȘ – BOLYAI” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE CHIMIE ȘI INGINERIE CHIMICĂ**

**Studiul lipofilicității unor noi derivați  
de tiazol și selenazol cu potențial biologic  
prin cromatografie de lichide cu fază inversă**

**REZUMAT TEZĂ**

**Conducător științific  
Prof. Univ. Dr. Constantin Măruțoiu**

**Doctorand  
Alina - Claudia Groze (c. Cozma)**

**CLUJ - NAPOCA  
2011**

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>3</b>
<b>1 STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>4</b>
<b>2 SCOP ȘI OBIECTIVE</b>	<b>7</b>
<b>3 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>8</b>
<b>4 REZULTATE ȘI DISCUȚII</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Studiul lipofilicității a 8 noi derivați p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli prin cromatografie pe strat subțire și cromatografie de lichide cu faze inverse de înaltă performanță</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Studiul lipofilicității a 12 derivați de selenazoli nou sintetizați, prin cromatografie pe strat subțire cu faze inverse</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Studiul lipofilicității a 17 derivați de selenazoli nou sintetizați, prin cromatografie de lichide cu faze inverse</b>	<b>16</b>
<b>4.4 Studiul lipofilicității a 14 noi derivați de fenotiazinil-hidrazino-tiazoli prin metoda cromatografiei pe strat subțire</b>	<b>19</b>
<b>5 CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>24</b>
<b>ANEXA 1</b>	<b>27</b>
<b>ANEXA 2</b>	<b>28</b>
<b>LISTA LUCRĂRILOR ACCEPTATE SPRE PUBLICARE ÎN DOMENIUL TEZEI DE DOCTORAT</b>	<b>30</b>

### **Cuvinte - cheie:**

Cromatografie de lichide de înaltă performanță cu faze inverse

Cromatografie pe strat subțire cu faze inverse

Indicatori de lipofilicitate

p-Toluensulfonil-hidrazino-tiazoli

Selenazoli

Fenotiazinil-hidrazino-tiazoli

SPSS19

## INTRODUCERE

Activitatea biologică a substanțelor medicamentoase presupune o interacțiune inițială, de ordin chimic, biochimic sau fizico-chimic cu molecule componente ale materii vii. Astfel, pătrunderea compușilor bioactivi prin membrane celulare hidrofobe pentru a ajunge la organul țintă, adică activitatea biologică, este exprimată prin lipofilicitate. Deoarece lipofilicitatea descrie indirect procesul de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare, este considerată un parametru foarte important în monitorizarea comportamentului unui compus chimic în mediu biologic. În acest sens, se impune determinarea lipofilicității pentru toți compușii noi, ca și completare a proprietăților acestora.

Dintre tehnicile de determinare experimentală a lipofilicității, metodele cromatografice sunt considerate ca având un grad ridicat de siguranță, iar rezultatele obținute sunt reproductibile și precise chiar și pentru serii de compuși diferiți din punct de vedere structural. Calitatea rezultatelor este determinată și de faptul că, pentru estimarea lipofilicității unei serii de compuși, se pot aborda mai multe tehnici cromatografice, iar rezultatele obținute pot să se valideze reciproc.

În prezent, lipofilicitatea compușilor poate fi exprimată și prin metode teoretice. Astfel, pe baza structurii, prin intermediul unor algoritmi de calcul incluși în programe computerizate se poate obține un număr mare de descriptori teoretici care vor fi corelați cu cei experimentali, rezultatele fiind validate prin analiză statistică.

Tema cercetării este studiul lipofilicității unor noi derivați de tiazol și selenazol prin cromatografie de lichide cu faze inverse (cromatografie pe strat subțire și cromatografie pe coloană) și prin metode computaționale.

Obiective generale identificate sunt: descrierea comportării speciilor chimice într-un context dat; efectuarea de investigații pentru evidențierea unor proprietăți și relații; formularea de concluzii folosind informațiile din grafice, date experimentale, surse de documentare care să corespundă ipotezelor formulate.

O parte din rezultate au fost acceptate spre publicare în reviste de specialitate din străinătate și din țară.

## 1 STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Conform IUPAC, lipofilitatea reprezintă o proprietate fizico-chimică care descrie un echilibru de distribuție a moleculelor dizolvate între apă și un solvent organic nemiscibil, favorizându-l pe cel din urmă și care se corelează cu bioacumularea [1].

În acest sens, coeficienții de repartiție între o fază organică nepolară și apă sunt mărimi care exprimă caracterul lipofilic al unui compus. Un coeficient de repartiție mic sau negativ indică afinitatea compusului pentru apă, în timp ce o valoare mare a coeficientului de repartiție exprimă în ce măsură compusul de analizat se distribuie cu precădere în faza neapoasă față de cea apoasă. Valoarea mare a coeficientului de repartiție este asociată direct compușilor cu lipofilitate mare.

Pentru a estima lipofilitatea compușilor se pot utiliza atât metode teoretice, cât și metode experimentale.

Metodele de estimare teoretică a indicilor de lipofilitate se bazează pe particularități structurale, fiind o consecință a dezvoltării chimiei computaționale. Din această categorie fac parte metodele de calcul bazate pe particularități structurale și metodele de calcul care iau în considerare proprietățile compușilor analizați [2-5].

Metoda pâlniei de separare, ca și metoda directă de determinare a lipofilității, respectiv metodele cromatografice, considerate ca metode indirecte de determinare a lipofilității, permit determinarea experimentală a lipofilității.

Dintre metodele cromatografice, cromatografia de lichide este preferată în estimarea lipofilității datorită similarității dintre repartiția solutului într-un sistem cromatografic, care presupune o fază mobilă lichidă și o fază staționară și repartiția solutului într-un mediu lichid dual. O parte din avantajele metodelor cromatografice față de metoda pâlniei de separare sunt următoarele: viteza de determinare mai mare, reproductibilitate mai bună, necesită cantități mici de compus, iar compusul analizat nu trebuie să fie foarte pur.

În cromatografia pe strat subțire, descriptorii cromatografici ai lipofilității sunt influențați de: suprafața specifică a ariei, densitatea de centri active pe unitatea de arie a suprafeței, energia interacțiunilor intermoleculare care apare între tipul de centri activi ai sorbentului și o moleculă dată și structura chimică a sorbentului [6].

Comportamentul cromatografic al unui compus este determinat de faza staționară. În acest sens, cromatografia pe strat subțire utilizează în vederea estimării lipofilicității celuloza și silicagelul ca și faze staționare. De asemenea, foarte multe studii de lipofilicitate utilizează ca fază staționară silicagelul impregnate cu diferite uleiuri ex. ulei de parafină, ulei de silicon sau derivatizate cu lanțuri hidrocarbonate C8 sau C18 [ 7-9].

Cei mai cunoscuți indicatori de lipofilicitate utilizați în cromatografia pe strat subțire se bazează pe valorile factorilor de retenție ( $R_f$ ) și se calculează cu relația:

$$R_M = \log \left( \frac{1}{R_f} - 1 \right) \quad (1)$$

unde,  $R_M$  este un parametru definit în mod similar cu factorul de capacitate ( $k$ ) caracteristic cromatografiei de lichide pe coloană [10], iar  $R_f$  reprezintă factorul de retenție calculat pe baza raportului dintre distanța de migrare a compusului și distanța de migrare a frontului solventului. Din relația liniară care se stabilește între valorile  $R_M$  și concentrația modificatorului organic din faza mobilă se poate calcula o valoare extrapolată ( $R_{M0}$ ), chiar și pentru compușii mai lipofili, pentru care măsurătorile la concentrație scăzută de modificator organic în faza mobilă nu sunt posibile. Validitatea tehnicii de extrapolare a fost susținută de faptul că pentru diverse serii de compuși s-au obținut corelații foarte bune între valorile  $R_{M0}$  și valorile  $\log P$  în sistemul octanol – apă [11]. De asemenea, s-a confirmat existența unei strânse corelații între valorile  $R_{M0}$  și panta dreptei ( $S$ ) astfel că, în multe cazuri ,panta dreptei este asociată cu specificul hidrofob al suprafeței, fiind considerată o măsură alternativă a lipofilicității [12,13].

Dintre factorii care influențează măsurarea lipofilicității prin cromatografie de lichide cu fază inversă pe coloană (RP-HPLC, reverse phase- high performance liquid chromatography) fac parte faza staționară, compoziția fazei mobile, modificatorul organic etc. Cea mai utilizată fază staționară utilizată în studiile de lipofilicitate prin RP-HPLC, cuprinde lanțuri de atomi de carbon C8 sau C18 fixate pe suport de silicagel deoarece acest sistem se apropie cel mai mult de sistemul clasic octanol-apă care se realizează în pâlnia de separare. În afara fazelor staționare pe bază de silicagel ,au fost cercetate și alte faze staționare cu scopul de a găsi corelații între factorul de retenție și lipofilicitate [14-19].

Un alt factor de care trebuie să se țină seama atunci când se utilizează cromatografia de lichide cu fază inversă pentru determinarea coeficienților de repartiție este alegerea fazei mobile. Factorii de care depinde această alegere sunt: modificatorul organic, concentrația sau domeniul

de concentrație al modificatorului organic, necesitatea folosirii unui tampon în faza mobilă, necesitatea utilizării de modificatori ai fazei staționare și nu în ultimul rând faptul că se va folosi factorul de capacitate extrapolat la 0% modificator organic ( $\text{Log } K_{ow}$ ) sau se va folosi factorul de capacitate pentru un anumit procent de solvent organic ( $\text{Log } k$ ) [20-22].

Modificatorii organici folosiți frecvent în RP-HPLC sunt metanolul, acetonitrilul și tetrahidrofuranul cu toate că s-a dovedit că metanolul are cea mai bună capacitate de solvatare și se adsoarbe pe fazele staționare de silicagel chimic modificat [23, 24].

Există multe studii care menționează folosirea  $\text{Log } K_{ow}$  pentru studiile asupra lipofilicității. Cele mai multe folosesc faze mobile binare cu metanol-apă sau metanol-cu tampon apos, cu  $\text{Log } K_{ow}$  obținute din extrapolările conținutului de metanol [25-29]. Datorită dependenței valorilor  $\log k$  de compoziția fazei mobile s-a încercat găsirea unui alt parametru cromatografic care să fie mai puțin dependent de condițiile de lucru și care să poată fi universal folosit. În acest sens, s-a arătat că și panta  $S$  poate fi un indicator de lipofilicitate [30]. Un alt parametru de estimarea a lipofilicității în RP-HPLC este indicele cromatografic de hidrofobicitate ( $\phi_0$ ) [31].

Modelele bazate pe relațiile dintre structură și activitatea biologică au fost folosite pe scară largă în ultimii ani în cercetările privind sinteza compușilor cu proprietăți dirijate, modelarea și optimizarea diferitelor proprietăți pentru compușii nou sintetizați, studiul toxicității și, nu în ultimul rând, în acțiunile de decizie privind sănătatea oamenilor și protecția mediului înconjurător [32]. În ciuda progreselor semnificative privind metodele experimentale și teoretice, precum și cele de prelucrare computerizată a datelor, modelele bazate pe relațiile structură - activitate depind într-o mare măsură de mărimea și diversitatea setului de compuși studiați, de erorile experimentale de măsurare, de diversitatea mărimilor măsurate sau a descriptorilor calculați, dar, mai ales, de algoritmul matematic folosit. Performanța și utilitatea unui model depinde în primul rând de puterea de predicție a proprietăților compușilor necunoscuți sau a activității biologice a acestora [33-35].

Aceste noi direcții de cercetare s-au dovedit a fi metodele cele mai ieftine, dar și cele mai eficiente în procesul de proiectare și testare a compușilor potențial activi (antioxidanți, medicamente etc.).

## 2 SCOP ȘI OBIECTIVE

Pentru trei serii de compuși noi, cu acțiune biologică, s-a acordat atenție deosebită studiului lipofilității, proprietate care joacă un rol important în procesele de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare.

Scopul acestui studiu constă în exprimarea experimentală și teoretică a unor indicatori de lipofilitate și evaluarea relației structură activitate-biologică prin intermediul unor metode computaționale.

În urma stadiului actual al cunoașterii, s-au identificat următoarele obiective specifice : predicția lipofilității pentru compușii de tip selenazol și tiazol considerați în acest studiu; stabilirea interacțiunii cu membrana celulară pe baza proprietății de lipofilitate; stabilirea parametrilor care influențează în cea mai mare măsură lipofilitatea pentru compușii din cele două clase.

### 3 MATERIAL ȘI METODĂ

Compușii care constituie materialul de cercetat au fost sintetizați de către un grup de chimiști ai Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca. Cele trei tipuri de compuși sunt din clasa tiazolilor și selenazolilor. Structura lor a fost confirmată prin analiza spectrelor IR, SM și  $^1\text{H-RMN}$  [36].

#### ***RP-TLC: Aparatură experimentală și materiale***

Substanțele analizate au fost procurate de la catedra de chimie organică a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, din Cluj–Napoca, care practic le-a și sintetizat. Metanolul folosit în componența fazelor mobile a fost de înaltă puritate, fiind procurat prin intermediul firmelor de comercializare de la compania Merck (Darmstadt, Germania). Comportamentul cromatografic al celor 12 compuși a fost studiat cu ajutorul plăcilor de silicagel RP-18WF<sub>254s</sub>(10x10 cm, Merck). Soluțiile compușilor analizați au fost preparate în metanol (1mg/mL). Pe plăci s-au aplicat spoturi de 2  $\mu\text{L}$  la linia de start, cu ajutorul unei seringi Hamilton. Înaintea dezvoltării, camerele au fost saturate cu fază mobilă (metanol/apă) timp de 30 minute. Toate dezvoltările au fost realizate la temperatura camerei ( $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Distanța de migrare a eluentului între start și front a fost de 8 cm în toate cazurile. Concentrațiile fazei mobile (metanol/apă) utilizate au fost cuprinse între 50 și 70% cu  $\pm 5\%$ . După dezvoltare, plăcile au fost uscate la temperatura camerei și apoi examinate în lumină UV la o lungime de undă  $\lambda = 254$  nm. Lampa utilizată pentru vizualizarea spoturilor este de tip Vilberlourmat VL-6.C de producție franceză.

#### ***RP-HPLC: Aparatură experimentală; material***

Pentru a putea fi analizate cromatografic, probele au fost pregătite după cum urmează: într-un tub Eppendorf, 1 mL metanol a fost adăugat la circa 1 mg probă. Tubul a fost supus ultrasunetelor timp de 10 secunde și apoi centrifugat timp de 2 minute la 12.000 rpm. Supernatantul a fost mutat într-o sticlă (flacon) de prelevare. Experimentul cromatografic a fost efectuat prin folosirea unui HPLC (Agilent Technologies Seria 1100), cuplat cu un detector UV (tip G1314A), la 210 nm. Coloana utilizată a fost de tip Zorbax SB-C18 (100 x 3.0 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ). Faza mobilă a fost preparată din metanol și apă în diferite proporții, cuprinse între 45-90 % cu



creșteri de 5% . Înainte de injectare, proba a fost dizolvată în metanol și apoi diluată cu apă. Volumul de probă injectat a fost de 10  $\mu$ L. Timpii de retenție au fost măsurați la 25<sup>0</sup>C cu ajutorul detectorului UV. Timpul mort corespunzător picului solventului a fost  $t_0$  (C18) = 0,45 min. În cazul coloanei C18,debitul la care s-au făcut măsurătorile a fost de 1mL/min. Toți solvenții utilizați au fost obținuți de la firma Merck, fiind de puritate ridicată.

## 4 REZULTATE ȘI DISCUȚII

În vederea realizării scopului propus s-a întocmit un plan experimental comun celor patru serii de compuși analizați. Obiectivele specifice care alcătuiesc planul experimental sunt următoarele:

÷ separarea compușilor considerați în studiu prin cromatografie pe strat subțire și /sau prin cromatografie pe coloană, cu faze inverse;

÷ extragerea seriei de indicatori de lipofilicitate din datele experimentale;

÷ modelarea structurii molecular și extragerea unei serii de indicatori teoretici care caracterizează structura;

÷ analiza interacțiunilor care au loc la nivelul membranei celulare prin prisma indicilor de lipofilicitate, respectiv a estimatorilor de lipofilicitate;

÷ obținerea relațiilor structură – activitate și pe această bază stabilirea parametrilor și/sau a indicilor din structură care influențează în cea mai mare măsură proprietățile de separare observate și, respectiv, indicatorii de lipofilicitate estimați.

#### 4.1 Studiul lipofilicității a 8 noi derivați p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli prin cromatografie pe strat subțire și cromatografie de lichide cu faze inverse de înaltă performanță

Datorită potențialului biologic al compușilor cu funcțiune tiazolică, exprimat prin proprietăți antimicrobiene, antitumorale, antiinflamatoare [37-39] se impune o atenție specială acordată studiului proprietăților fizico-chimice care sunt corelate în mod direct cu activitatea biologică. În acest sens, tema acestui studiu constă în studiul lipofilicității compușilor de tip p-toluensulfonil-hidrazino-tiazolic. Metodele utilizate în acest scop sunt cromatografia de lichide pe strat subțire și pe coloană de înaltă performanță, cu faze inverse. Urmându-se planul experimental prezentat, după ce compușii considerați în studiu au fost separați prin cele două metode cromatografice, s-au notat factorii de retenție ( $R_f$ ) și timpii de retenție ( $t_R$ ) (Tabelele 3.3 și 3.4 din Teză). S-au determinat apoi valorile  $R_M$  și factorul de capacitate  $\log k$  cu ajutorul ecuației (1) și a ecuației (2):

$$\log k = \log (t_R - t_0) / t_0 \quad (2)$$

unde,  $R_f$  reprezintă factorul de retenție;  $t_R$  reprezintă timpul de retenție corespunzător solutului;  $t_0$  reprezintă timpul mort.

În cazul analizei prin cromatografie pe strat subțire cu fază inversă, din reprezentarea grafică a lui  $R_M$  în funcție de concentrația metanolului din faza mobilă, s-a constatat o dependență liniară, dependență exprimată prin ecuația de tip  $y = ax + b$ , unde  $y$  reprezintă  $R_M$ ,  $b$  reprezintă ordonata la origine iar  $a$  este panta dreptei. Astfel, din ecuația dreptei corespunzătoare fiecărui compus studiat au fost exprimate ordonata la origine ( $R_{M0}$ ) și panta dreptei ( $S$ ). Raportul celor două ( $R_{M0}$  și  $S$ ) exprimă indicele cromatografic de hidrofobicitate ( $\phi_0$ ). Valorile celor trei mărimi sunt prezentate în **Tabelul 3.6** (numărul tabelului corespunde notației din teză):

**Tabelul 3.6 Valorile calculate ale parametrilor  $R_{M0}$ ,  $S$  și  $\phi_0$**

Nr	$R_{M0}$	$S$	$\phi_0 = -R_{M0}/S$
1	1.939	-0.03	65
2	1.07	-0.02	54
3	1.89	-0.03	73
4	1.08	-0.02	54
5	3.00	-0.04	75
6	3.04	-0.04	76
7	2.84	-0.04	71
8	2.63	-0.03	88

**Legendă:**  $R_{M0}$  – ordonata la origine;  $S$  – panta dreptei;  $\phi_0$  – indice cromatografic de hidrofobicitate

În urma evaluării statistice a ecuațiilor de regresie corespunzătoare celor opt p-toluen-sulfonil-hidrazino-tiazoli, s-a constatat că toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic, astfel că mărimile experimentale  $R_{M0,S}$  și  $\varphi_0$  pot fi considerate indicatori de lipofilitate și vor fi incluse în analiza structură – activitate.

În mod analog, analizând cei opt compuși de tip p-toluensulfonil-hidrazino-tiazolic prin cromatografie de lichide pe coloană, cu faze inverse, toți compușii au prezentat comportament regulat, retenția acestora scăzând odată cu creșterea fracției de metanol din faza mobilă. De asemenea, s-a observat o dependență liniară între factorul de capacitate ( $\log k$ ) și concentrația de metanol din faza mobilă, dependență exprimată prin ecuații de regresie specifice fiecărui compus. Din ecuațiile de regresie s-au exprimat ordonata la origine ( $\text{Log } K_{ow}$ ), panta dreptei,  $S$  și indicele cromatografic de hidrofobitate ( $\varphi_0$ ). Valorile acestor mărimi sunt prezentate în **Tabelul 3.8** (numărul tabelului corespunde notației din teză):

**Tabel 3.8 Valorile calculate ale parametrilor  $\text{Log } K_{ow}$ ,  $S$  și  $\varphi_0$**

Nr	$\text{Log } K_{ow}$	$S$	$\text{Log } K_{ow}/S$
1	3.40	-0.047	72
2	3.76	-0.051	74
3	3.67	-0.051	72
4	2.45	-0.043	57
5	2.57	-0.036	71
6	3.27	-0.049	67
7	4.11	-0.051	81
8	0.78	-0.006	130

**Legendă:  $\text{Log } K_{ow}$  – ordonata la origine,  $S$  - panta dreptei,  $\varphi_0$  - indicele cromatografic de hidrofobitate**

Analiza statistică indică faptul că și în cazul analizei prin cromatografie de lichide cu faze inverse toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic, astfel că și mărimile  $\text{Log } K_{ow}$ ,  $S$  și  $\varphi_0$  pot fi considerate valori experimentale care vor fi corelate cu valorile teoretice furnizate de diverși algoritmi de calcul prin intermediul unor metode computaționale în vederea stabilirii potențialului biologic al celor opt compuși p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli.

Modelarea structurii moleculare a fiecărui compus din seria de p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli, prin intermediul unei metode computerizate [40], permite selectarea unui număr de descriptorii teoretici. Descriptorii teoretici selectați sunt prezentați în **Tabelul 3.10** (numărul tabelului corespunde notației din teză) :

**Tabelul 3.10 Descriptori calculați din structură cu ajutorul programului ChemBio3D Ultra 12.0**

COMPUS	MĂRIMI OBSERVATE	MĂRIMI CALCULATE						
	M <sub>w</sub>	O <sub>v</sub>	PC	BI	CC	MTI	PSA	WI
1	365.47036	1.4683	2.6619	483894	24	9082	70.05	1222
2	401.88824	1.4781	1.6840	593742	25	9608	87.12	1385
3	409.47986	1.4941	1.4439	848027	27	12170	104.19	1700
4	325.4065	1.5172	1.1579	309443	21	7411	87.63	1014
5	345.4392	1.5594	2.9340	384202	23	10251	70.56	1349
6	355.43248	1.5687	1.9550	484499	23	9580	96.86	1330
7	429.51256	1.5311	3.2200	956446	29	15944	87.12	2151
8	350.84634	1.5098	2.4014	321444	22	8511	65.85	1230

**Legendă: M<sub>w</sub>- masa moleculară; O<sub>v</sub> – ovalitatea; PC – coeficient de partiție; BI - indice Balaiban; CC – numărul de grupuri; MTI – indice topologic molecular; PSA – aria suprafeței polare; WI – indice Wiener**

În vederea analizei structură – activitate, s-a studiat corelația dintre indicatorii de lipofilitate determinați experimental și descriptorii teoretici selectați prin intermediul unei metode computaționale specifice [41]. În cadrul studiului, fiecare descriptor experimental este considerat pe rând variabilă dependentă, iar descriptorii teoretici sunt variabile independente. S-a studiat corelația fiecărui descriptor experimental cu descriptorii teoretici, rezultând diferite modele.

Din analiza datelor de regresie, s-a constatat că aceiași descriptorii teoretici corelează cu aceiași descriptorii experimentali pentru seria de opt compuși p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli. Altfel spus, R<sub>M0</sub> corelează cu: indicele Wiener, ovalitatea, aria suprafeței polare, indicele topologic molecular și indicele Balaban. Aceiași descriptorii teoretici corelează și cu panta dreptei S, rezultată din ecuația dreptei de regresie din analiza RP-TLC. Ordonată la origine, Log K<sub>ow</sub>, corelează cu indicele Wiener, aria suprafeței polare și cu indicele topologic molecular, aceiași descriptorii cu care corelează și panta dreptei rezultate din ecuația de regresie corespunzătoare analizei RP- HPLC.

Aceste rezultate confirmă faptul că pentru compușii din clasa p-toluensulfonil- hidrazino-tiazolilor exprimarea descriptorilor experimentali de lipofilitate se poate realiza cu rezultate similare, atât prin cromatografia pe strat subțire cu fază inversă, cât și prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă [42].

Indicele cromatografic de hidrofobicitate ( $\phi_0$ ) poate fi exprimat din măsurători topologice, dar exprimarea sa nu este satisfăcătoare.

## 4.2 Studiul lipofilicității a 12 derivați de selenazoli nou sintetizați, prin cromatografie pe strat subțire cu faze inverse

Datorită activității biologice a compușilor heterociclici cu seleniu, activitate demonstrată în urma unor cercetări experimentale, s-a constatat că prezența seleniului în plante poate produce intoxicații, dar, în același timp, seleniul prezent în unele selenoproteine este considerat un nutrient esențial. De asemenea, compușii heterociclici cu seleniu prezintă activitate anticanceroasă, antibacteriană și antivirală [43-45]. Compușii analizați în acest studiu au fost sintetizați de un grup de chimiști, de la catedra de chimie organică, din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj – Napoca, iar structurile compușilor sintetizați au fost confirmate cu ajutorul spectrelor IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY, HMQC, HMBC,  $^{77}\text{Se}$ -RMN și SM.

Acest studiu are în vedere predicția lipofilicității pentru o serie de 12 compuși de tip selenazoli prin metoda cromatografiei pe strat subțire cu faze inverse și corelarea datelor obținute cu date teoretice.

Datele experimentale indică o creștere liniară a valorilor  $R_f$  cu concentrația metanolului din faza mobilă ceea ce denotă faptul că acei 12 selenazoli analizați au avut un comportament regulat. Valorile  $R_M$  calculate pe baza factorului de retenție  $R_f$ , pentru cei 12 selenazoli au fost extrapolate la 0% concentrație de metanol în faza mobilă obținându-se valorile corespunzătoare  $R_{M0}$ . Relația liniară dintre valorile  $R_M$  și concentrația de metanol din faza mobilă este descrisă de ecuații de regresie (**Tabelul 4.3 din Teză**), specifice fiecărui compus analizat alături de câțiva estimatori statistici ( $t_{\text{intercept}}$ ,  $t_x$ , F) pe baza cărora s-a stabilit semnificația coeficienților, precum și a ecuației de regresie din acest model. În acest sens, analizând valorile parametrilor statistici  $t$  (coeficienți) și F (ecuație) s-a constatat că toate rezultatele sunt semnificative statistic deoarece pentru toți cei 12 compuși considerați în acest studiu, probabilitatea de eroare pentru ca modelul liniar să fie acceptat, este mai mică de 5%. Deși toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic, există doi compuși din cei 12 studiați care prezintă riscul de a fi în eroare, deoarece probabilitatea de eroare se apropie de pragul de 5%. În această situație este compusul 9, care are riscul de a fi în eroare acceptând modelul liniar dat de ecuația  $y = -0.0254x + 2.3333$  de 3.3%. Chiar și în acest caz, cel mai defavorabil, nu putem respinge ipoteza de asociere liniară. Într-o situație similară, dar cu o probabilitate mai mică de a fi în eroare comparativ cu compusul

9, este compusul 12 ,al cărui model liniar este reprezentat de ecuația dreptei  $y = -0.0319x + 2.3255$ . Riscul de a fi în eroare în acest caz este de 1.03%.

Acceptarea ipotezei de asociere liniară pentru cei 12 selenazoli ne-a condus la predicțiile valorilor  $R_{M0}$  ( $R_M$  extrapolat la 0% metanol în faza mobilă) și  $S$  (panta dreptei) valori care sunt date în **Tabelul 4.5** împreună cu intervalul de probabilitate de 95%, așa cum rezultă din analiza statistică a modelului de regresie obținut.

**Tabelul 4.5  $R_{M0}$ ,  $S$  și  $\phi_0$  pentru cei 12 selenazoli studiați**

1	3.49	-0.038	92
2	2.63	-0.030	87
3	2.00	-0.024	84
4	2.17	-0.024	91
5	1.63	-0.019	86
6	2.68	-0.030	91
7	1.57	-0.018	88
8	3.57	-0.040	90
9	2.73	-0.035	77
10	3.00	-0.031	98
11	2.83	-0.029	99
12	2.32	-0.032	73

**Legendă:  $R_{M0}$  – ordonata la origine,  $S$  – panta dreptei,  
 $\phi_0$  – indice cromatografic de hidrofobicitate**

Pe baza analizei modelului prezentat în studiul celor 12 selenazoli, valorile obținute pentru  $R_{M0}$ ,  $S$  și  $\phi_0$  pot fi considerate valori experimentale care pot fi corelate cu valorile teoretice furnizate de diverși algoritmi de calcul prin intermediul unor metode computaționale, în vederea stabilirii potențialului biologic al celor 12 selenazoli.

Pentru predicția lipofilicității celor 12 selenazoli au fost modelate structurile compușilor [40], apoi pe baza structurii au fost selectați mai mulți descriptori teoretici. Din totalul descriptorilor au fost omiși cei care prezentau valori numerice nule pentru o parte din compuși. Descriptorii teoretici selectați și valorile acestora sunt prezentate în **Tabelul 4.7** (numărul tabelului corespunde notației din Teză):

**Tabelul 4.7 Descriptori calculați din structură cu programul ChemBio3D Ultra 12.0**

Compus	Mărimi observate	Mărimi calculate						
	Mw	Ov	PC	BI	CC	MTI	PSA	WI
1	402.73626	1.3780	4.051	456639	24	10757	45.03	1479
2	333.07526	1.4642	3.765	127148	17	4221	36.75	629
3	340.66688	1.3438	2.222	192004	19	5397	45.03	765
4	356.2805	1.5456	4.791	340378	22	9810	45.98	1302
5	336.2478	1.3701	1.428	249512	20	6533	54.26	900
6	398.31718	1.3853	3.256	561855	25	12509	54.26	1683
7	294.21112	1.4762	2.962	127513	17	4652	45.98	631
8	370.69286	1.5080	4.183	338995	21	7723	63.05	1112
9	226.13716	1.3420	1.911	33242	12	1734	50.41	233
10	256.16314	1.3947	1.830	70519	14	2589	59.64	364
11	276.58162	1.3672	0.543	65734	14	2244	67.15	339
12	468.7008	1.3526	3.4919	464812	24	10816	40.32	1504

**Legendă: Mw - masa moleculară; Ov - ovalitatea; PC - coeficient de partiție; BI - indice Balaiban; CC - numărul de grupuri; MTI - indice topologic molecular; PSA - aria suprafeței polare; WI - indice Wiener**

Analiza structură-activitate s-a stabilit cu ajutorul programului SPSS 19 și s-a urmărit corelația dintre proprietățile calculate din proprietăți observate (**Tabelul 4.5**) și descriptorii teoretici calculați pe baza structurii chimice (**Tabelul 4.6**). În acest sens, fiecare indicator determinat experimental a fost comparat cu descriptorii teoretici. Algoritmul propus are rolul de a alege cei mai buni predictorii pentru mărimile experimentale determinate [41].

În urma analizei datelor de regresie, s-a constatat că dintre cei trei descriptorii experimentali incluși în acest studiu,  $R_{M0}$  și  $S$  au cele mai bune determinări comparativ cu indicele cromatografic de hidrofobicitate,  $\varphi_0$ .  $R_{M0}$  corelează cu patru descriptorii teoretici,  $S$  corelează cu cinci, iar  $\varphi_0$  cu unul singur.

Această observație indică faptul că aceste corelații nu sunt întâmplătoare. Astfel, mărimile  $R_{M0}$  și  $S$  pot fi exprimate din măsurători topologice, în timp ce  $\varphi_0$  poate fi exprimat din aceste măsurători, dar exprimarea sa nu este satisfăcătoare.

Se știe că sintetizarea unui compus durează și poate să prevadă, cu probabilitatea dată de coeficientul de determinare, măsura prin care compusul nou sintetizat ar putea corespunde obiectivului fixat prin prisma valorilor  $R_{M0}$ ,  $S$  și  $\varphi_0$ .

Rezultate obținute pe aceiași compuși, dar utilizând alți descriptorii (ACD/Lab Software; Toronto, Canada), au fost publicate într-o revistă de specialitate [46].

### 4.3 Studiul lipofilicității a 17 derivați de selenazoli nou sintetizați, prin cromatografie de lichide cu faze inverse

În cadrul acestui capitol s-a urmărit predicția lipofilicității pentru o serie de 17 compuși de tip selenazoli prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă și corelarea datelor obținute cu date teoretice furnizate de metode computaționale.

În urma experimentului cromatografic efectuat, s-au măsurat timpii de retenție ( $t_R$ ) la temperatura de 25°C, iar apoi, pe baza timpilor de retenție, s-a determinat factorul de capacitate ( $\log k$ ) pentru fiecare compus din seria celor 17 selenazoli. Reprezentarea grafică a factorului de capacitate ( $\log k$ ) în funcție de conținutul de metanol din faza mobilă (% MeOH) a indicat o dependență liniară și a permis determinarea ordonatei la origine  $\text{Log } K_{ow}$ , a pantei dreptei  $S$  și a indicelui de hidrofobicitate,  $\phi_0$ . Valorile corespunzătoare mărimilor  $\text{Log } K_{ow}$ ,  $S$  și  $\phi_0$  sunt prezentate în **Tabelul 5.4** (numărul tabelului corespunde notației din Teză):

**Tabel 5.4** Valorile calculate ale parametrilor  $\text{Log } K_{ow}$ ,  $S$  și  $\phi_0$

COMPUS	$\text{Log } K_{ow}$	$S$	$\phi_0$
1.	5.21	-0.055	94
2.	4.31	-0.052	83
3.	3.99	-0.047	85
4.	4.76	-0.056	85
5.	4.72	-0.062	76
6.	4.87	-0.055	89
7.	3.54	-0.047	75
8.	4.22	-0.047	90
9.	2.20	-0.040	55
10.	2.82	0.044	64
11.	3.81	-0.051	75
12.	2.31	-0.044	53
13.	2.20	-0.036	61
14.	1.68	-0.032	53
15.	3.08	-0.046	67
16.	4.15	-0.055	75
17.	1.20	-0.028	43

**Legendă:**  $\text{Log } K_{ow}$  – ordonata la origine,  $S$ -panta drepteii,  $\phi_0$ - indice cromatografic de hidrofobicitate

După evaluarea statistică a ecuațiilor de regresie corespunzătoare celor 17 derivați de selenazoli, mărimile experimentale  $\text{Log } K_{ow}$ ,  $S$  și  $\phi_0$  au fost incluse în analiza structură-activitate, fiind considerate indicatori de lipofilicitate pentru RP-HPLC.



Existența unui număr mare de programe computaționale permite exprimarea unei mari varietăți de descriptori ai moleculelor. Astfel, pe baza structurilor 3D obținute prin intermediul programului ChemBio3D Ultra 12 [39] s-a obținut un număr de opt descriptori teoretici pentru fiecare structură și care sunt prezentați în **Tabelul 5.6** (numărul tabelului corespunde notației din Teză).

**Tabel 5.6 Descriptori calculați din structură cu ajutorul programului ChemBio3D Ultra 12.0**

COM-PUS	MĂRIMI OBSER-VATE	MĂRIMI CALCULATE						
	Mw	Ov	PC	BI	CC	MTI	PSA	WI
1.	402.73626	1.3780	4.0510	456639	24	10757	45.03	1479
2.	333.07526	1.4642	3.7651	127148	17	4221	36.75	629
3.	340.66688	1.3438	2.2220	192004	19	5397	45.03	765
4.	356.2805	1.5456	4.7918	340378	22	9810	45.98	1302
5.	336.2478	1.3701	1.4280	249512	20	6533	54.26	900
6.	398.31718	1.3853	3.2569	561855	25	12509	54.26	1683
7.	294.21112	1.4762	2.9627	127513	17	4652	45.98	631
8.	370.69286	1.5080	4.1834	338995	21	7723	63.05	1112
9.	280.18454	1.4269	0.8199	89013	16	3685	53.49	495
10.	314.6296	1.4473	1.6035	119479	17	4118	53.49	591
11.	376.69898	1.5384	3.43255	323532	22	8924	53.49	1237
12.	226.13716	1.3420	1.9110	33242	12	1734	50.41	233
13.	260.58222	1.3610	2.6240	48841	13	1994	50.41	292
14.	256.16314	1.3947	1.8300	70519	14	2589	59.64	364
15.	309.2489	1.4342	2.3529	121597	17	4345	62.77	603
16.	468.7008	1.3526	3.4919	464812	24	10816	40.32	1504
17.	276.58162	1.3672	0.54299	65734	14	2244	67.15	339

**Legendă: Mw- masa moleculară; Ov – ovalitatea; PC – coeficient de partiție; BI - indice Balaiban; CC – număr de grupuri ; MTI – indice topologic molecular; PSA – aria suprafeței polare; WI – indice Wiener**

Metoda propusă, SPSS, a permis stabilirea unei corelații între descriptorii experimentali determinați prin metode cromatografice și descriptorii teoretici furnizați prin intermediul unei alte metode computaționale. Astfel, unul din descriptorii experimentali constituie variabila dependentă, iar cei furnizați de program pe baza structurii spațiale reprezintă variabilele independente care împreună alcătuiesc primul model a cărui corelație va fi analizată.

Se începe cu estimarea modelului complet și apoi, într-un număr de pași succesivi, se elimină din model variabilele nesemnificative. La fiecare pas, pe baza unui test F parțial, se elimină acea variabilă care are cea mai mare probabilitate critică. Procesul se oprește atunci când

nicio variabilă nu mai poate fi eliminată. Criteriul presupune stabilirea unui prag de eliminare și considerarea doar a variabilelor care au probabilitatea critică mai mare decât acest prag. Acest tip de selecție se numește selecție retrogradă sau metoda de eliminare treptată a variabilelor ne semnificative. Modelele obținute sunt estimate prin analize de regresie.

În cazul celor 17 selenazoli, analiza datelor de regresie obținute indică faptul că ordonata la origine ( $\text{Log } K_{ow}$ ) și indicele cromatografic de hidrofobicitate ( $\varphi_0$ ) pot fi exprimate din măsurători topologice, în timp ce panta dreptei (S) poate fi exprimată din aceste date, dar exprimarea sa nu este satisfăcătoare. Datele experimentale obținute au fost corelate cu descriptorii teoretici furnizați de o altă bază de date, rezultatele obținute fiind acceptate spre publicare într-o revistă de specialitate [47].

#### 4.4 Studiul lipofilicității a 14 noi derivați de fenotiazinil-hidrazino-tiazoli prin metoda cromatografiei pe strat subțire

Datorită aplicațiilor terapeutice foarte vaste ale compușilor de tip fenotiazinil-hidrazino-tiazolic [48, 49] se impunea completarea proprietăților deja cunoscute cu un studiu de lipofilicitate.

Tema acestui studiu este determinarea lipofilicității compușilor din clasa fenotiazinil-hidrazino-tiazoli prin cromatografie pe strat subțire cu fază inversă și evidențierea descriptorilor experimentali care corelează cu descriptorii teoretici furnizați prin metode computaționale.

Lipofilicitatea celor 14 derivați de fenotiazinil-hidrazino-tiazoli a fost investigată prin metoda cromatografiei pe strat subțire cu faze inverse. Pentru acest studiu s-a lucrat pe plăci de silicagel de tip RP-18WF<sub>254</sub>, iar faza mobilă a fost un amestec de metanol și apă, proporția metanolului din amestec variind între 70-90%. Din observațiile experimentale, au fost evaluate valorile coeficientului de retenție,  $R_f$  pentru cei 14 fenotiazin-hidrazino-tiazoli studiați. S-a constatat că, pe măsură ce concentrația metanolului din faza mobilă crește, crește și valoarea  $R_f$ , ceea ce denotă un comportament regulat pentru toți cei 14 fenotiazinil-hidrazino-tiazoli. Pe baza coeficientului de retenție  $R_f$  s-a determinat  $R_M$ , iar din reprezentarea grafică a mărimii  $R_M$ , în funcție de conținutul de metanol din faza mobilă, s-au determinat ordonata la origine  $R_{M0}$ , panta dreptei  $S$  și indicele cromatografic de hidrofobicitate,  $\phi_0$ . Acceptarea ipotezei de asociere liniară pentru cei 14 fenotiazin-hidrazino-tiazoli permite predicția indicatorilor  $R_{M0}$  ( $R_M$  extrapolat la 0% MeOH),  $S$  (panta dreptei) și  $\phi_0$  (indicele cromatografic de hidrofobicitate). Valorile acestora sunt prezentate în **Tabelul 6.5**:

**Tabelul 6.5  $R_{M0}$ ,  $S$  și  $\phi_0$  pentru cei 14 compuși fenotiazin-hidrazino-tiazoli**

Nr	$R_{M0}$	$S$	$\phi_0$
1	2.57	-0.03	86
2	2.63	-0.023	114
3	3.39	-0.034	100
4	2.95	-0.03	98
5	4.14	-0.043	96
6	4.85	-0.048	101
7	3.40	-0.034	100
8.	2.54	-0.026	98
9	3.00	-0.031	97
10	3.55	-0.036	99
11	1.89	-0.02	95
12	3.67	-0.038	97

13	3.51	-0.035	100
14	3.02	-0.03	101

**Legendă:  $R_{M0}$  – ordonata la origine, S – panta dreptei,  
 $\phi_0$  – indice cromatografic de hidrofobicitate**

Analiza datelor prezentate indică faptul că valorile obținute pentru  $R_{M0}$ , S și  $\phi_0$  pot fi considerate valori experimentale care pot fi incluse în analiza structură–activitate pentru a fi corelate cu valorile unor descriptori teoretici furnizați prin metode computaționale în vederea stabilirii potențialului biologic.

Structurile tridimensionale ale celor 14 compuși studiați din clasa fenotiazinil-hidrazinotiazolilor au fost reprezentate utilizând programul ChemBio3DDraw Ultra 12.0 [40]. Pentru predicția lipofilității compușilor studiați, au fost selectați o serie de descriptori (topologici, moleculari etc.) calculați cu ajutorul programului ChemBio3DUltra 12. Din numărul total de descriptori au fost eliminați cei care prezentau valori numerice nule.

Confirmarea valorilor indicatorilor de lipofilitate obținuți experimental se va realiza corelând valorile experimentale cu valori teoretice obținute prin intermediul unor metode computaționale. Descriptorii teoretici aleși pentru analiza structură–activitate sunt prezentați în **Tabelul 6.7.**

**Tabelul 6.7: Descriptori calculați din structură cu ajutorul programului ChemBio3DUltra 12.0**

COM-PUS	MĂRIMI OBSER-VATE	MĂRIMI CALCULATE							
	Mw	LogP	Ov	PC	BI	CC	MTI	PSA	WI
1.	328.45504	3.582	1.5067	4.3839	286709	22	8064	53.65	1100
2.	366.50302	5.725	1.5696	6.1216	455639	25	12326	39.99	1645
3.	408.5397	5.673	1.5857	4.4329	740667	28	15927	48.27	2152
4.	399.9600	6.35	1.5829	6.4465	557354	26	13513	27.63	1868
5.	450.57638	5.041	1.6258	4.2559	1198122	31	20966	65.34	2866
6.	438.56568	5.939	1.6406	6.7725	1116174	30	20733	66.29	2845
7.	480.60236	5.887	1.6708	5.0530	1628325	33	25028	74.57	3458
8.	466.57578	5.55	1.6056	4.1540	1429245	32	23195	74.57	3221
9.	438.56568	5.547	1.5865	5.8296	1157993	30	21480	66.29	2955
10.	424.5391	5.602	1.5674	5.8735	964594	29	19024	66.29	2625
11.	442.98476	6.044	1.5843	4.496	881015	29	17077	48.27	2395
12.	428.5724	7.119	1.6345	7.7206	969627	30	21926	39.99	2878
13.	470.609	7.067	1.6488	6.0320	1410504	33	26345	48.27	3497
14.	408.5397	5.093	1.6006	5.9754	791913	28	16989	57.06	2302

**Legendă: Mw- masa moleculară; Ov – ovalitatea; PC – coeficient de partiție;  
BI- indice Balaiban; CC – număr de grupuri; MTI – indice topologic molecular;  
PSA – aria suprafeței polare; WI – indice Wiener**

Analiza structură-activitate s-a realizat prin eliminarea treptată a variabilelor ne semnificative. În acest context, s-a studiat pe rând corelația descriptorilor experimentali cu descriptorii teoretici furnizați de metode computaționale, prin intermediul unor algoritmi de calcul.

Din analiza datelor de regresie s-a constatat că pentru toți cei trei descriptori experimentali determinările sunt destul de slabe. Cu alte cuvinte, în cazul compușilor din această serie, fenotiazin-hidrazino-tiazoli, toate cele trei mărimi experimentale pot fi exprimate din măsurători topologice, dar exprimările nu sunt satisfăcătoare. Se poate remarca faptul că, dintre cei trei descriptori experimentali analizați, cea mai bună corelație au avut-o  $R_{M0}$  și  $\varphi_0$ . De asemenea, numărul descriptorilor cu care se realizează cele mai bune corelații diferă.  $R_{M0}$  corelează cu un singur descriptor teoretic (Ov), în timp ce  $\varphi_0$  corelează cu cinci descriptori teoretici (WI, CC, Mw, BI, PC).

## 5 CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

### **Concluzie**

÷ În cadrul aceleiași serii de compuși de tipul p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli analizați, atât prin RP-TLC, cât și prin RP-HPLC, aceiași descriptori teoretici au corelat cu descriptorii experimentali specifici analizei ( $R_{M0}$  și S, respectiv Log  $K_{ow}$  și S).

### **Recomandare**

÷ Pentru a estima lipofilitatea p-toluensulfonil-hidrazino-tiazolilor se pot folosi ca tehnici de lucru atât cromatografia pe strat subțire, cât și cromatografia de lichide de înaltă performanță.

### **Concluzie**

÷ Valorile obținute pentru  $R_{M0}$ , S și  $\phi_0$  pentru cei 12 selenazoli și evaluate printr-o analiză de regresie ne permit să spunem că acestea pot fi considerate valori experimentale care vor fi corelate cu valorile teoretice furnizate prin intermediul unor algoritmi de calcul de metode computaționale, cum ar fi ChemBio3DUltra12.0

### **Recomandare**

÷ Analiza de regresie poate fi utilizată pentru a studia dacă mărimile considerate descriptori de lipofilitate în cazul selenazolilor sunt sau nu semnificative din punct de vedere statistic.

### **Concluzie**

÷ Pentru 17 selenazoli analizați prin cromatografie de lichide de înaltă performanță s-a constatat dependența liniară a factorului de capacitate, log k, de concentrația metanolului din compoziția fazei mobile, astfel că ecuațiile de regresie exprimate pentru fiecare compus considerat au coeficientul de corelare mai mare de 0.9 în toate cazurile.

### **Recomandare**

÷ Pentru a stabili calitatea de predictor experimental al lipofilității pentru o mărime (Log  $K_{ow}$ ) se recomandă în prealabil studiul dependenței factorului de capacitate de concentrația solventului organic din faza mobilă.

### **Concluzie**

÷ În urma analizei structură-activitate a celor 17 selenazoli studiați prin cromatografie de lichide de înaltă performanță s-a constatat că între Log  $K_{ow}$ , respectiv indicele cromatografic de

hidrofobicitate  $\varphi_0$  și descriptorii teoretici, s-a stabilit o corelație foarte bună, acești doi descriptorii putând fi considerați pentru acest model predictorii ai lipofilicității, în timp ce panta dreptei S nu poate fi considerată predictor satisfăcător al lipofilicității pentru compușii din această serie, deoarece între panta dreptei S și descriptorii teoretici furnizați pe baza structurii de diverse metode computaționale s-a stabilit o corelație nesatisfăcătoare.

### ***Recomandare***

÷ Se recomandă estimarea lipofilicității celor 17 selenazoli analizați prin cromatografie de lichide de înaltă performanță prin intermediul celor doi descriptorii  $\text{Log } K_{ow}$  și  $\varphi_0$ .

### ***Concluzie***

÷ În cazul seriei formate din cei 14 derivați de fenotiazinil-hidrazino-tiazoli, analiza structură-activitate realizată prin eliminarea treptată a variabilelor nesemnificative și evaluată printr-o analiză de regresie indică faptul că pentru toți cei trei descriptorii experimentali considerați în studiu determinările sunt destul de slabe. Cu alte cuvinte, toate trei mărimile experimentale pot fi exprimate din măsurători topologice, dar exprimările nu sunt satisfăcătoare.

### ***Recomandare***

÷ Pentru compușii din seria fenotiazinil-hidrazino-tiazolilor, pentru a fi corelați cu descriptorii experimentali stabiliți, se recomandă utilizarea altor descriptorii teoretici furnizați de alte metode computaționale decât cele din acest studiu.

### ***Concluzie***

÷ Rezultatele obținute arată că, atât analiza prin cromatografia pe strat subțire cu fază inversă, cât și cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, sunt tehnici potrivite pentru estimarea lipofilicității indiferent dacă s-a lucrat pe plăci cromatografice de tip RP-18WF<sub>254</sub> sau pe coloană C-18, rezultatele fiind comparabile pentru compușii care fac parte din aceeași serie.

### ***Recomandare***

÷ Pentru compușii de tip p-toluensulfonil-hidrazino-tiazoli, selenazoli și fenotiazinil-hidrazino-tiazoli se pot folosi ca tehnici de lucru în vederea estimării lipofilicității metoda cromatografiei pe strat subțire cu fază inversă și metoda cromatografiei de lichide cu fază inversă, iar ca faze staționare se pot folosi plăci de tip RP-WF<sub>254</sub>, respectiv coloane C-18.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] <http://www.iupac.org>
- [2] R. F. Rekker, **The Hydrofobic Fragmental Constants. Its Derivation and Application. A Means of Characterising Membrane Systems Elsevier, Amsterdam, The Netherlands** (1977)
- [3] R. F. Rekker, H. M. de Kort, *Eur. J. Med. Chem.* **14** (1979) 479-488
- [4] I. V. Tetko, **Prediction of Physicochemical Properties**, In S. Ekins (Eds.), **Risk Assessment for Pharmaceutical and Environmental Chemistry**, John Wiley and Sons, New Jersey, USA, (2007) 241-275
- [5] R. Manhold, G.I. Poda, C. Ostermann, I.V. Tetko *J. Pharm.Sci.* **98** (2008) 861
- [6] N. Perisic-Janjic, T. Djakovic-Sekulic, *J. Planar Chromatogr.* **19** (2006) 438-442
- [7] A. Pyka, *Planar Chromatogr.*, **7** (1994) 108-116
- [8] J. Wilson, *J. Chromatogr.*, **354** (1986) 99-106
- [9] G. L. Biagi, A. M. Barbaro, A. Sapone, M. Recanatini, *J. Chromatogr. A* **662** (1994) 341-361
- [10] G. L. Biagi, A. M. Barbaro, M. F. Gamba, M. C. Guerra, *J. Chromatogr.* **41** (1969) 371-379
- [11] M. Randic, S. C. Basak, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **41** (2001) 650-656
- [12] C. G. Georgakopoulos, O. G. Tsika, J. C. Kiburis, P. C. Jurs, *Anal. Chem.* **63** (1991) 2025-2028
- [13] R. Kaliszan, *J. Mol. Graph. Mol. Model.* **20** (2001) 19-35
- [14] R. Kaliszan, R. W. Blain, R. A. Hartwick, *Chromatographia* **25** (1996) 5-7;
- [15] R. Kaliszan, J. Petruszewicz, R. W. Blain, R. A. Hartwick, *J. Chromatogr.*, **458** (1988) 395-404
- [16] C. Helweg, T. Nielsen, P. E. Hansen, *Chemosphere* **34** (1997) 1673-1684;
- [17] C. Altomare, S. Cellamera, A. Carotti, M. Ferappi, *Quant. Struct. - Act. Relat.* **12** (1993) 261-268
- [18] P. Vallat, W. Fan, N. El Tayar, P. A. Carrupt, B. Testa, *J. Liq. Chromatogr.* **15** (1992) 2133-2151
- [19] C. Altomare, R. S. Tsai, N. El Tayar, B. Testa, A. Carotti, S. Cellamare, P. G. De Benedetti, *J. Pharm, Pharmacol.* **43** (1991) 191-197
- [20] M. Recanatini, *Quant. Struct.- Act. Relat.* **6** (1987) 12-17



- [21] L. C. Sander, S. A. Wise, *LC – GC* 8 (1990) 378- 390
- [22] T. Galaon, A. Medvedovici, V. David, *Sep. Sci. Technol.* 43 (2008) 147- 163
- [23] A. F. M. Barton, *Chem. Rev.* 75 (1975) 731- 753
- [24] R. M. McCormick, B. L. Karger, *Anal. Chem.* 52 (1980) 2249- 2257
- [25] C. Yamagami, **Recent Advances in Reversed-Phase HPLC Techniques to Determine Lipophilicity**, *Pharmacokinetic Optimisation in Drug Research*, Wiley-VCH, (2001) 383-400
- [26] G. J. Bijloo, R. F. Rekker, *J. Chromatogr.* **351** (1986) 122-127
- [27] L. E. Gaudette, B. B. Brodie, *Biochem. Pharmacol.* **2** (1959) 89-96
- [28] J. M. Flieger, *J. Planar Chromatogr.* **19** (2006) 386
- [29] B. J. Herbert, J. G. Dorsey, *Anal. Chem.* **67** (1995) 744-749
- [30] A. Kaibara, M. Hirose, T. Nakagawa, *Chromatographia* 29 (1990) 551-556
- [31] K. Valko, P. J. Slegel, *J. Chromatogr. A*, 631 (1993) 49-58
- [32] C. Sârbu, K. Kuhajda, S. Keevre, *J. Chromatogr. A.* **917** (2001) 361-365
- [33] S. Mukherjee, A. Mukherjee, A. Saha, *J. Mol. Str.* **715** (2005) 85-90
- [34] J. Jupan, M. Novic, *Anal. Chem. Acta* 388 (1999) 243-250
- [35] E. J. Lien, S. Ren, H. H. Bui, R. Wang, *Free Rad. Biol. Med.* 26 (1999) 285-294
- [36] A. Ignat, Teză de doctorat, *Noi derivați de tiazol și selenazol cu potențial biologic*, Cluj-Napoca, 2010
- [37] L. Silva, K. Navakoski, R. J. Nunes, *Arkivoc* (2006) 124-129
- [38] R. Naithani, *Mini – Rev. Med. Chem.* **8** (2008) 657-668
- [39] A. Kamal, M. Nasser, A. Khan, K. Rohini, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 1004-1011
- [40] [www.CambridgeSoft.com](http://www.CambridgeSoft.com)
- [41] *SPSS*, [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)
- [42] A. Cozma, L. Vlase, A. Ignat, V. Zaharia, S. Gocan, N. Grinberg, *J. Liq. Chromatogr. & RT*, (ID LJLC-2011-0631; accepted for publication)
- [43] P. C. Srivastava, R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **26** (1983) 445-448
- [44] D. Smee, J. Huffman, J. Huggins, R. Sidwell, *Antiviral Chem. Chemother.* **1** (1990) 211-216
- [45] J. C. Eriks, R. Leurs, H. Timmerman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4** (1994) 1913-1916
- [46] A. Cozma, L. Vlase, A. Ignat, V. Zaharia, S. Gocan, N. Grinberg, *J. Chromat. Sci.* (MS ID JCS-11-005.R1; acceptat spre publicare).

- [47] A. Cozma, L. Vlase, A. Ignat, S. Gocan, C. Marutoiu, A. Fodor, *Rev. Chim. (București)*, **63** (2012) (acceptat spre publicare)
- [48] S. C. Mitchell. *Cur. Drug Targets*. **7**(9) (2006) 1181-1189
- [49] A. Mosnaim, V. Ranade, M. Wolf, M. Valenyuela, *Am. J. Ther.* **13**(3) (2006) 261-269

## ANEXA 1

CambridgeSoft [219] a fost o companie de software cu sediul în cheminformatics Cambridge, Massachusetts, Statele Unite ale Americii. Compania a fost fondată în 1986 de către Stewart Rubenstein, un student absolvent de chimie la Universitatea Harvard, iar în prezent este o companie independentă. Produsul istoric principal este editorul ChemDraw, de multe ori vândut ca parte a suitei de programe ChemOffice. În 2011, a fost vândut la CambridgeSoft PerkinElmer, un laborator instrumente de companie. În lucrare, prin intermediul programului oferit de Chem Office au fost reprezentate planar și spațial structurile compușilor analizați. Apoi, pe baza structurii spațiale prin intermediul unor algoritmi de calcul incluși în aplicația computerizată au fost furnizați o serie de descriptori teoretici. Din numărul mare de descriptori teoretici furnizați au fost selectați cei care aveau valori nenule și s-a studiat corelația acestor descriptori cu descriptori experimentali determinați în urma analizelor cromatografice.

## ANEXA 2

SPSS (inițial, Pachet Statistic pentru Științe Sociale) a fost lansat în prima versiune, în 1968 după ce a fost dezvoltat de Norman H. Nie și Hull C. Hadlai. Norman Nie a studiat postuniversitar științe politice la Universitatea Stanford, iar acum este profesor de în cadrul Departamentului de Științe Politice la Stanford și profesor emerit de științe politice la Universitatea din Chicago. SPSS este printre programele utilizate pe scară largă în scopuri statistice în științele sociale. Este folosit de cercetători de piață, cercetătorii de sănătate, companiile sondaj, guvern, cercetători de învățământ, organizațiile de marketing și altele [220].

În lucrare, metoda propusă de SPSS a permis stabilirea unei corelații între descriptorii experimentali determinați prin metode cromatografice și descriptorii teoretici furnizați prin intermediul unei alte metode computaționale. Astfel, unul din descriptorii experimentali constituie variabila dependentă iar cei furnizați de program pe baza structurii spațiale reprezintă variabilele independente care împreună alcătuiesc primul model a cărui corelație va fi analizată.

Se începe cu estimarea modelului complet și apoi, într-un număr de pași succesivi, se elimină din model variabilele ne semnificative. La fiecare pas, pe baza unui test F parțial, se elimină acea variabilă care are cea mai mare probabilitate critică. Procesul se oprește atunci când nici o variabilă nu mai poate fi eliminată. Criteriul presupune stabilirea unui prag de eliminare și considerarea doar a variabilelor care au probabilitatea critică mai mare decât acest prag. Acest tip de selecție se numește selecție retrogradă sau metoda de eliminare treptată a variabilelor ne semnificative. Modelele obținute sunt estimate prin analize de regresie.

Măsura asocierii dintre variabila dependentă și variabilele independente este dată de coeficientul de corelație multiplă,  $R$ . O valoare  $R$  apropiată de 0 denotă o regresie ne semnificativă, valorile prognozate de regresie nefiind mai bune decât cele obținute prin alte metode.

## ANEXA 2

Abrevieri utilizate în cadrul metodei SPSS:

Nr. Crt.	Abreviere	Denumire
1	R	Coeficient de corelație multiplă
2	$R^2$	Coeficient de determinare
3	$R^2_{adj.}$	Coeficient de determinare corectată
4	SEE	Eroare standard estimată
5	df	Numărul gradelor de libertate
6	SS	Suma de pătrate potrivit descompunerii
7	MS	Media sumelor de pătrate
8	F	Valoarea statisticii F ( test Fischer - verifică semnificația întregii regresii)
9	$p_F$	Probabilitatea critică unilaterală a testului F
10	B, Beta	Valorile estimate ale coeficienților
11	SE	Eroarea standard a coeficientului
12	t	Valoarea statisticii t ( test Student)
13	$p_t$	Probabilitatea critică unilaterală a testului t

**LISTA LUCRĂRILOR ACCEPTATE SPRE PUBLICARE ÎN DOMENIUL TEZEI DE  
DOCTORAT**

- 1** A. Cozma, L. Vlase, A. Ignat, V. Zaharia, S. Gocan, N. Grinberg, **Prediction of the lipophilicity of eight new *p*-toluenesulfonyl-hydrazinotiazole and hydrazine-bis-thiazole derivatives: a comparison between RP-HPTLC and RP-HPLC** *J. Liq. Chromatogr. & RT*, (ID LJLC-2011-0631; acceptat spre publicare)
  
- 2** A. Cozma, L. Vlase, A. Ignat, S. Gocan, C. Marutoiu, A. Fodor, **Prediction of the Lipophilicity of 17 newly selenazoly derivatives by reversed-phase high performance liquid chromatography** *Rev. Chim. (București)*, **63** (2012) (acceptat spre publicare)
  
- 3** A. Cozma, L. Vlase, A. Ignat, V. Zaharia, S. Gocan, N. Grinberg, **Prediction of the Lipophilicity of 12 New Synthesized Selenazoly Derivatives by Reversed-Phase High Performance Thin-Layer Chromatography”** *J. Chromat. Sci.* (MS ID JCS-11-005.R1; acceptat spre publicare).
  
- 4** **A comparative study of the lipophilicity for eight new compounds by high performance liquid chromatography and thin layer chromatography** – prezentare publică în cadrul Conferinței Facultății de Științe, Universitatea din Oradea, 11 noiembrie 2011