

**Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați  
Școala doctorală de Inginerie**



**TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT  
STUDII ASUPRA UNOR COMPUȘI  
FLAVONOIDICI PRIN METODE  
SPECTRALE ȘI CHEMOMETRICE**

**Doctorand,**

**Fiz. NICOLETA P. DURARU**

**Conducător științific,  
Prof. univ. dr. MIRELA PRAISLER**

**Seria I4: Inginerie industrială Nr. 43**

**GALA I  
2017**

**Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați  
Școala doctorală de Inginerie**



**TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT  
STUDII ASUPRA UNOR COMPUȘI  
FLAVONOIDICI PRIN METODE  
SPECTRALE ȘI CHEMOMETRICE**

**Doctorand,**

**Fiz. Nicoleta P. DURARU**

**Conducător științific,**

Prof univ.dr. Mirela PRAISLER

**Referenți științifici**

Prof univ.dr.ing. Remus Z. GAN

Prof univ.dr.ing. Gheorghe NAGÎȚ

Conf. univ. dr. Steluta GOSAV

**Seria I4: Inginerie industrială Nr. 43**

**GALA I**

**2017**

Seriile tezelor de doctorat sustinute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul **ȘTIINȚE INGINEREȘTI**

Seria I 1: **Biotehnologii**

Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**

Seria I 3: **Inginerie electrică**

Seria I 4: **Inginerie industrială**

Seria I 5: **Ingineria materialelor**

Seria I 6: **Inginerie mecanică**

Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**

Seria I 8: **Ingineria sistemelor**

Domeniul **ȘTIINȚE ECONOMICE**

Seria E 1: **Economie**

Seria E 2: **Management**

Domeniul **ȘTIINȚE UMANISTE**

Seria U 1: **Filologie-Engleză**

Seria U 2: **Filologie-Română**

Seria U 3: **Istorie**

## MULȚUMIRI

Oamenilor minunați pe care Dumnezeu i-a adus în preajma mea pe parcursul realizării acestui anevoios studiu de cercetare nu le pot exprima decât multa mea prețuire și recunoștință.

În primul rând a vrea să-i mulțumesc doamnei prof. univ. dr. Mirela Praisler pentru încrederea, răbdarea, sprijinul și încurajarea acordat în momentele dificile care au apărut pe parcursul elaborării tezei de doctorat.

Cu recunoștință îi mulțumesc doamnei conf. univ. dr. Steluța Gosav pentru întregul suport moral și ajutorul acordat în realizarea și finalizarea acestui studiu. Îi mulțumesc pentru răbdarea și timpul petrecut împreună în laborator pentru a-mi explica noțiunile teoretice de specialitate utilizate în acest studiu. De asemenea, îi mulțumesc pentru *grija de mamă* și prietenia frumoasă pe care mi le-a oferit.

Sincere mulțumiri doamnelor prof. univ. dr. Antoaneta Ene și prof. univ. dr. Luminița Moraru pentru sprijinul și sugestiile constructive exprimate în cadrul sesiunilor de susținere ale referatelor științifice.

Îi mulțumesc domnului lect. univ. dr. Dan Maței pentru răbdarea dovedită în a-mi explica noțiunile de chimie teoretică necesare și colaborarea frumoasă de pe parcursul stagiului de cercetare efectuat la Laboratorul de Chimie Teoretică, Facultatea de Chimie, Universitatea "Al. I. Cuza" din Iași.

De asemenea, îi mulțumesc întregului colectiv de profesori al Departamentului de Chimie, Fizică și Mediu, Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați pentru ajutorul acordat în activitățile didactice efectuate în perioada doctoratului.

Aduc calde mulțumiri conducerii Universității "Dunărea de Jos" din Galați pentru susținerea financiară fără de care demersul acestui studiu de cercetare nu ar fi fost posibil.

Nu în ultimul rând, vreau să le mulțumesc din inimă părinților, fraților și prietenilor pentru încurajarea, susținerea și înțelegerea acordată atunci când îi neglijam.

Galați, Martie 2017

Fiz. Nicoleta Păduraru

## CUPRINS

Capitolul I Stadiul actual al cercetării.....	1	7
I.1. Prezentarea generală a flavonoidelor.....	1	7
I.2. Efectele farmacologice ale flavonoidelor.....	4	11
Capitolul II Metode analitice și computaționale utilizate în studiul compusilor flavonoidici.....	5	20
II.1. Spectroscopia în infraroșu.....	5	20
II.2. Teoria funcționalei de densitate.....	7	32
Capitolul III Analiza structurală și vibrațională a compusului 3- N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on .....	8	44
III.1. Compararea structurii de raze X cu structura moleculară optimizată a compusului: 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4- metoxifenil)croman-4-on .....	8	44
III.2. Compararea spectrului IR teoretic cu cel experimental al compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman- 4-on .....	13	50
III.3. Atribuirea modurilor normale de vibrație utilizând teoria PED	14	55
Capitolul IV Analiza structurală și vibrațională a compusului 3-(N- morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on .....	19	65
IV.1. Compararea structurii de raze X cu structura moleculară optimizată a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4- metoxifenil)croman-4-on .....	19	65
IV.2. Compararea spectrului IR teoretic cu cel experimental al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-	23	72

metoxifenil)croman-4-on .....		
IV.3. Atribuirea modurilor normale de vibrație utilizând teoria PED	24	74
Capitolul V Calculul parametrilor moleculari ai compu ilor 3-(N,N- dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on i 3-(N- morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on .....	29	82
V.1. Detalii computaționale.....	29	82
V.2. Rezultate și discuții.....	30	83
V.2.1. Descriptori moleculari.....	30	89
V.2.2. Harta potențialului electrostatic molecular.....	36	83
Capitolul VI Construirea unui model QSAR utilizând un set de flavonoide cu propriet ți anticancer.....	37	91
VI.1. Detalii experimentale.....	37	91
VI.1.1. Compu ii din baza de date i descriptorii QSAR.....	37	91
VI.2. Rezultate și discuții.....	38	95
VI.2.1. Descriptorii QSAR cu puterea de discriminare cea mai mare.....	38	97
VI.2.2. Descriptorii QSAR cu putere de modelare cea mai mare...	39	97
Capitolul VII CONCLUZII.....	41	99
Bibliografie selectiv .....	42	106

## CUVINTE CHEIE:

Flavanone, Spectroscopie ATR-FTIR, DFT, Descriptori moleculari, PCA, MLR.

## INTRODUCERE

Flavonoidele fac parte din clasa polifenolilor, de origine vegetală, ce se găsesc în unele legume, fructe, semințe, în diferite plante medicinale precum și în băuturi [1-4]. Studiile efectuate de-a lungul vremii au arătat că flavonoidele prezintă următoarele proprietăți farmacologice precum: antiproliferativ [5-9], antioxidant [10-13], antimicrobian [14-19], anti-inflamatorie [9,18,20-23], antialergic [24-26], acțiunea de scavenger față de radicalii liberi etc. [27]. Prin urmare, dezvoltarea și obținerea atât a flavonoidelor naturale cât și a celor de sinteză a devenit o preocupare din ce în ce mai intensă. Un motiv în plus pentru obținerea și investigarea unor astfel de substanțe este eficiența lor în prevenirea și tratarea a numeroase afecțiuni printre care cel mai important este cancerul [28].

Obiectivele generale ale acestui studiu au fost de a însuși și de a aprofunda noțiuni teoretice și practice privind metodele analitice și computaționale utilizate în studiul compușilor flavonoidici. În această teză s-a realizat un studiu complex și interdisciplinar de investigare experimentală și teoretică a flavanonelor: 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on, și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on. Investigarea experimentală cuprinde metoda spectroscopică ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance) și tehnica de difracție de raze X. Metoda ATR-FTIR face parte din metodele analitice nedistructive care are ca obiectiv determinarea grupurilor funcționale ale probei analizate prin faptul că absorb radiații IR la frecvențe caracteristice obținându-se astfel un spectru individual. Spectrometrele ATR-FTIR fiind cuplate la computere echipate cu programe specializate pot prelucra spectrele și de asemenea, pot stoca baze de date cu un conținut bogat în spectre IR ale unor substanțe cunoscute care pot fi folosite în identificarea automată a unei substanțe noi, necunoscute. Tehnica de difracție de raze X permite obținerea structurii moleculare a compușilor chimici care pot fi aduși în faza cristalină. Investigarea teoretică cuprinde mai multe etape



precum: analiza structurală și vibrațională a compușilor folosind teoria funcționalei de densitate, atribuirea modurilor vibraționale utilizând teoria distribuției de energie potențială, determinarea unor parametri moleculari în scopul evaluării potențialului chimic și de "drug-like" și construirea unui model QSAR capabil să stabilească o relație cantitativă între activitatea anticancer a unor flavonoide și descriptorii lor.

În proiectarea produselor chimice, în special cele farmaceutice, un rol important îl reprezintă modelarea moleculară. La baza modelării moleculare stă relația dintre efectul biologic/activitatea și parametrii fizico-chimici ce caracterizează structura moleculară a unui compus chimic. Instrumentul util în predicția activității biologice precum și determinarea toxicității a unor compuși netestați este modelul QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship) care dezvoltă o relație matematică între caracteristicile chimice și manifestările comportamentale (activitate biologică) ale unor compuși similari din punct de vedere structural [29]. Cu alte cuvinte, compușii noi care posedă caracteristici moleculare similare compușilor utilizați în dezvoltarea modelelor QSAR se presupune să aibă proprietăți biologice asemănătoare [30]. Pentru investigarea relațiilor dintre structura chimică (descriptorii moleculari) a compușilor flavonoidici și acțiunile lor terapeutice se utilizează metode chemometrice precum analiza în componente principale (PCA) și regresia liniară multiplă (MLR). Utilizând aceste metode chemometrice se pot găsi acele caracteristici responsabile de un anumit tip de acțiune a compusului respectiv.

Realizarea acestei teze și anume, obținerea datelor experimentale și a celor teoretice s-a efectuat în:

- Departamentul de Chimie, Fizică și Mediu din cadrul Facultății de Științe și Mediu, Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați,
- Laboratorul de Chimie Organică a Facultății de Chimie din cadrul Universității "Alexandru Ioan Cuza" din Iași.
- Laboratorul de Chimie Teoretică a Facultății de Chimie din cadrul Universității "Alexandru Ioan Cuza" din Iași.

Acest studiu s-a realizat în colaborare cu domnul prof. dr. Lucian Bîrsă și domnul lect. dr. Dan Maftei de la Facultatea de Chimie din cadrul Universității "Alexandru Ioan Cuza" din Iași.

Teza de doctorat cu titlul "Studii asupra unor compuși flavonoidici prin metode spectrale și chemometrice" este structurată în apte capitole dintre care primele cinci cuprind noțiunile teoretice, partea experimentală și contribuțiile proprii privind investigarea a doi compuși flavonoidici noi, ce fac parte din clasa flavanonelor și anume: 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on. În capitolul VI s-a dezvoltat un model QSAR destinat identificării automate a flavonoidelor cu proprietăți anticancer. Teza se încheie cu capitolul VII și prezintă concluziile generale și perspectivele continuării acestui studiu.

*Capitolul I* prezintă o cercetare bibliografică bogată privind principalele clase de flavonoide, sursele alimentare din care provin și proprietățile lor terapeutice. Astfel, s-a realizat un studiu vast cu privire la efectele farmacologice ale compușilor flavonoidici asupra numeroase afecțiuni medicale, prezentând pe larg atât efectele cât și mecanismele chimice prin care flavonoidele se pot manifesta atât ca antioxidanți cât și prooxidanți. În plus, s-a analizat corelația dintre structura chimică și activitatea biologică a unor flavonoide utilizând modele QSAR din literatură.

*Capitolul II* cuprinde un studiu teoretic al metodelor analitice și computaționale ce s-au utilizat în analiza compușilor flavonoidici. Spectroscopia în infraroșu este o tehnică analitică de mare selectivitate datorită posibilității de a determina regiunea „amprentă” a unui compus chimic. Au fost prezentate câteva noțiuni de bază ale spectroscopiei în infraroșu, precum noțiunile de absorbantă, transmitanță, legea Lambert-Beer, tipuri de vibrație. De asemenea, sunt descrise părțile componente și funcționarea spectrometrului IR cu transformată Fourier (FTIR) punând în evidență avantajele acestei tehnici față de varianta clasică și anume spectrometrul IR cu sistem dispersiv. Este prezentată și varianta mai modernă a spectrometrului FTIR cu accesoriu ATR (reflexie totală atenuată) care a fost utilizat pentru înregistrarea spectrelor compușilor studiați în această teză.

De asemenea, au fost descrise noțiunile fundamentale ale teoriei funcționale de densitate (DFT) și teoriei distribuției energiei potențiale (PED). Este important de specificat faptul că DFT este o metodă cuantică performantă utilizată în vederea investigării stărilor fundamentale a unui

sistem molecular, iar teoria PED este extrem de utilă pentru identificarea tuturor modurilor vibraționale ale unei molecule chiar și în situațiile când dimensiunile lor sunt mari. Tehnicile chemometrice utilizate în această teză sunt în număr de două: una nesupervizată, analiza în componente principale (PCA) și cealaltă supervizată, regresia liniară multiplă (MLR). Partea teoretică a acestor tehnici este prezentată în acest capitol.

Contribuțiile proprii ale acestui studiu sunt cuprinse în capitolele III-VI. În capitolul III a fost analizat din punct de vedere structural și vibrațional flavanona 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on. Metoda DFT/B3LYP/6-311G(d,p) utilizată pentru optimizarea și calcularea spectrului IR a condus la rezultate foarte bune în urma comparării cu datele experimentale. S-a realizat o atribuire completă a celor 143 moduri vibraționale utilizând teoria distribuției energiei potențiale.

Capitolul IV numit *Analiza structurală și vibrațională a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on* cuprinde trei părți și anume: optimizarea metodelor DFT în privința funcționalei folosite, compararea structurii XRD cu cea obținută teoretic și atribuirea detaliată a tuturor modurilor vibraționale. Cu scopul de a găsi funcționala hibridă adecvată, s-a realizat un studiu comparativ între patru metode DFT ce utilizează următoarele funcționale hibride: B3LYP, BPE1PBE (PBE0), CAM-B3LYP și B97X-D (în combinație cu același setul de bază 6-311G(d,p)). De asemenea, parametrii geometrici ai structurii de raze X au fost comparați cu cei optimizați prin metodele enumerate mai sus. Capitolul se încheie cu o caracterizare completă a compusului din punct de vedere vibrațional (132 de moduri de vibrație).

Capitolul V al tezei intitulat *Calculul parametrilor moleculari ai compușilor 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on* a avut ca obiectiv determinarea descriptorilor moleculari care caracterizează din punct de vedere fizico-chimic compușii investigați. Au fost analizate hidrofobicitatea/hidrofilicitatea, electronegativitatea, diferența dintre energiile  $E_{\text{HOMO}}$  și  $E_{\text{LUMO}}$  (energia  $E_{\text{gap}}$ ), duritatea chimică și momentul de dipol cu scopul evaluării reactivității chimice a compușilor. De asemenea, s-a calculat harta potențialului electrostatic molecular în vederea identificării părților structurale care pot interacționa cu speciile moleculare

electrofile/nucleofile. Compușii 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on au fost evaluați din punct de vedere a capacității lor de a deveni candidați la funcția de medicament. Ambii compuși îndeplinesc regulile lui Lipinski extinse, reguli preliminare folosite în dezvoltarea unui medicament. În plus, compusul 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on dă rezultate bune în urma evaluării indicilor drug-like GVW (Ghose-Viswanadhan-Wendoloski). Aceste rezultate sunt susținute și de faptul că acest compus a fost acceptat de Institutul Național de Cancer din S.U.A. pentru teste pe o linie de 60 de celule canceroase.

*Capitolul VI se intitulează "Construirea unui model QSAR utilizând un set de flavonoide cu proprietăți anticancer" și a avut ca scop identificarea relațiilor dintre activitatea anti-invazivă și parametrii QSAR a unui set de flavonoide cu activitate antiproliferativă împotriva carcinomului colorectal uman HT-29, prin utilizarea analizei în componente principale și regresia liniară multiplă. Metoda PCA s-a folosit cu scopul de a identifica acei descriptori moleculari care sunt cei mai importanți în recunoașterea automată și eficientă a flavonoidelor studiate în funcție de intensitatea activității lor biologice. Regresia liniară multiplă a fost folosită cu scopul de a estima relația matematică dintre indicele  $\text{Log}(EC_{50})$ , care caracterizează flavonoidele cu proprietate antitumorală, și descriptorii lor QSAR.*

*Capitolul VII a evidențiat cele mai importante concluzii și interpretări ale rezultatelor din teză, contribuțiile științifice personale, precum și perspectivele de cercetare legate de tema "Studii asupra unor compuși flavonoidici prin metode spectrale și chemometrice" care pot fi dezvoltate în viitor.*

## CAPITOLUL I STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRII

### I.1. Prezentarea generală a flavonoidelor

Flavonoidele fac parte din clasa polifenolilor de origine vegetală ce se găsește în unele legume (fasole, varză, țelină, ceapă), fructe (mere, mure, afine, struguri, piersici, pere, prune, zmeură, căpuni), semințe (alune, grâu, condimente), furaje (lotus, sparțet, trifoi, sorg, mei, orz), băuturi (vin, ceai, bere) etc. [1-4]. Structura chimică a flavonoidelor se bazează pe un schelet de cincisprezece atomi de carbon (Fig. 1) format din două cicluri benzenice (A) și (C) legate printr-un inel heterociclic-piran (B) [31,32].

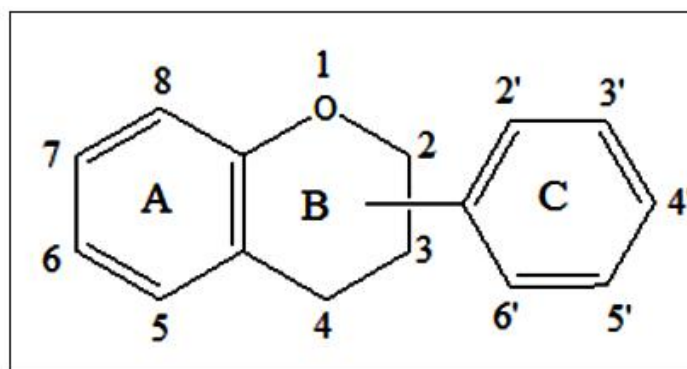
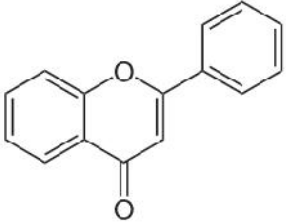
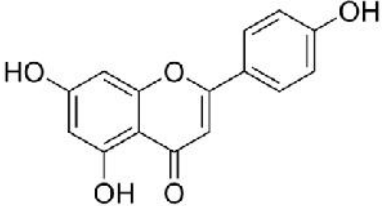
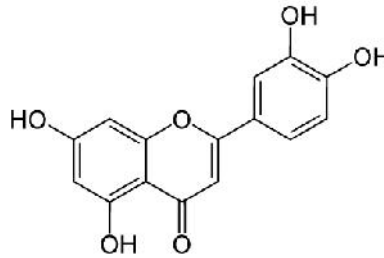
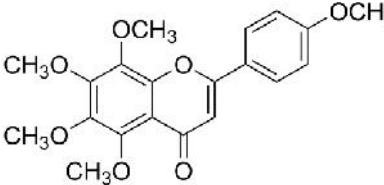

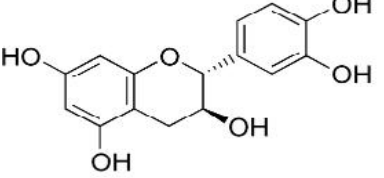
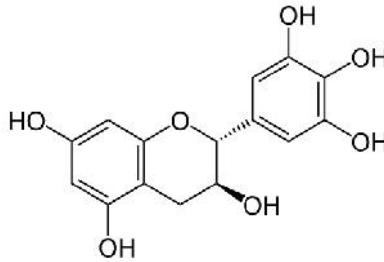
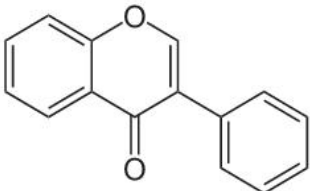
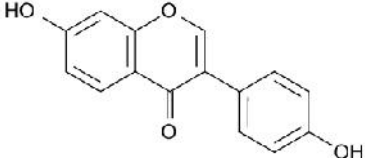
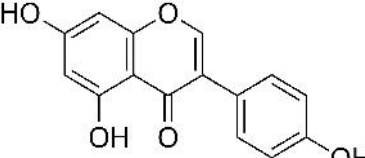
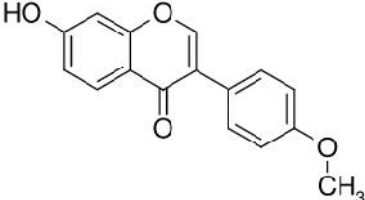
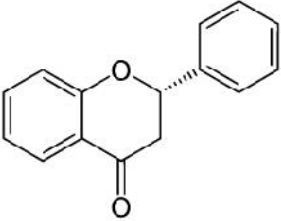
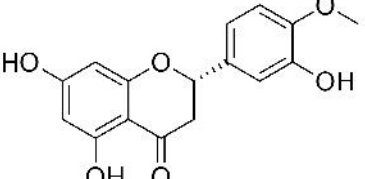
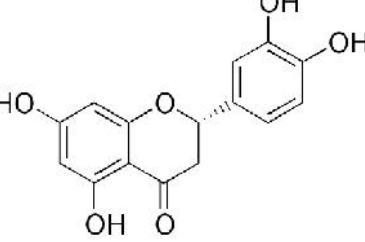
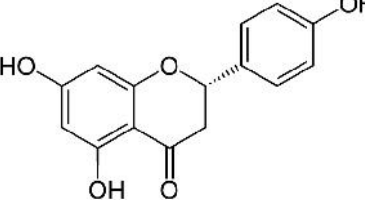


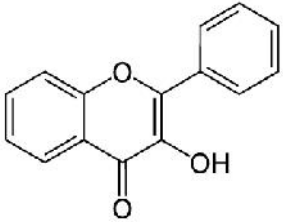
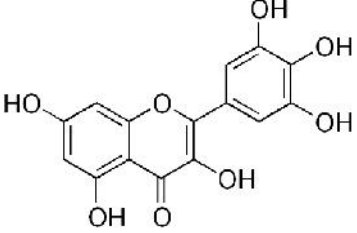
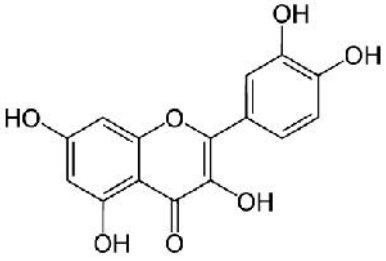
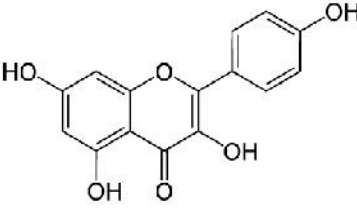
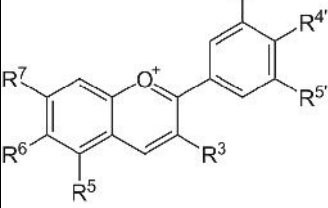
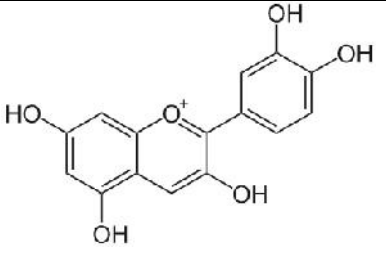
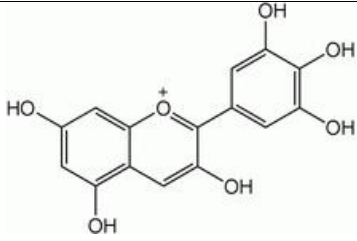
Fig. 1 Structura chimică de bază a flavonoidelor

Cele cinci clase principale ale flavonoidelor sunt: flavonele, izoflavonele, flavanoli, flavanonele, flavonoli și antocianidinele. Tabelul 1 prezintă principalele clase de flavonoide, structura chimică de bază, exemple de compuși flavonoidici și sursele lor alimentare.

Tabelul 1 Principalele clase de flavonoide, structura chimic  
 de baz , exemple de compu i flavonoidici i sursele lor alimentare

Clasa de flavonoide	Structura chimic de baz	Exemple de compu i flavonoidici		Surse alimentare
Flavone		Apigenina		p trunjel, cimbru, țelină, mușețel, ardei iute  [20, 33,34]
		Luteolina		
		Tangeritina		
Flavanoli		Catechina		cacao, struguri, fructe de padure, mere, ceai verde, ulei de argan, banane  [35-37]
		Galo- catechina		

Izoflavone		Daidzeina		fasole, soia, trifoi roșu, cafea  [38-40]
		Genisteina		
		Formononetina		
Flavanone		Hesperetina		portocale, grapefruit, lămâi, măceș, roșii  [41-43]
		Eriodictiol		
		Naringenina		

Flavonoli		Miricetina		ceap , varz , broccoli, mere, fructe de p dure, struguri, semințe  [44-47]
		Quercetina		
		Kaempferol		
Antocianidine		Cianidina		fructe de p dure ro ii, struguri ro ii, vin ro u  [48-50]
		Delfinidina		

## I.2. Efectele farmacologice ale flavonoidelor

Literatura de specialitate furnizează o cantitate importantă de informații cu privire la proprietățile terapeutice ale flavonoidelor. Studiile efectuate de-a lungul vremii au arătat că flavonoidele prezintă numeroase



proprietăți farmacologice precum: antiproliferativă [5-9], antioxidant [10-13], antimicrobian [14-19] antiinflamatorie [9,18,20-23], antialergic [24-26], acțiunea de scavenger față de radicalii liberi [27] etc. Prin urmare dezvoltarea și obținerea atât a flavonoidelor naturale cât și a celor de sinteză a devenit o preocupare din ce în ce mai intensă datorită potențialului lor în prevenirea și tratarea multor afecțiuni dintre care cel mai important este cancerul [28,51].

## CAPITOLUL II

### METODE ANALITICE ȘI COMPUTAȚIONALE UTILIZATE ÎN STUDIUL COMPUȘILOR FLAVONOIDICI

#### II.1. Spectroscopia în Infraroșu

Spectroscopia în Infraroșu (IR) este o metodă uzuală aplicată în elucidarea structurii și identificarea unui compus chimic. Deci, principalul obiectiv al spectroscopiei IR constă în determinarea grupurilor funcționale ale unei probe prin absorbția de radiație IR la frecvențe caracteristice [52].

#### ***Spectrometre IR cu transformată Fourier***

Principalele componente ale spectrometrului FTIR sunt (Fig. 2): [53,54]:

1. *Sursa de radiație IR*- prin trecerea curentului electric generează un spectru larg de emisie filtrat cu ajutorul monocromatorului în domeniul infraroșu. Regiunea cea mai utilă din punct de vedere analitic este cuprinsă între  $300\text{ cm}^{-1}$  și  $4000\text{ cm}^{-1}$  ( $2,8 - 33\ \mu\text{m}$ ).

2. *Interferometrul* – fasciculul de radiație de la sursă după intrarea în interferometru iese cu o “codificare spectrală” urmând să se îndrepte către probă.

3. *Celula cu probă* – fasciculul de radiație intră în compartamentul cu probă de unde se transmite sau se reflectă de pe suprafața probei în funcție de tipul de analiză realizat.

4. *Detectorul* – măsoară intensitatea radiației prin diferite moduri de conversie a energiei radiante în impulsuri electrice. De exemplu, receptorii termici dau un semnal bazat pe modificarea unor proprietăți fizice

În urma efectului de încălzire produs de radiațiile IR. Această transformare prin absorbție a energiei radiante în energie termică. Celula dezvoltată în detector este apoi transformată în impuls electric.

5. *Partea electronică* - semnalul primit este digitalizat și trimis computerului unde are loc transformarea Fourier. Spectrul infraroșu final este apoi prezentat utilizatorului pentru interpretare.

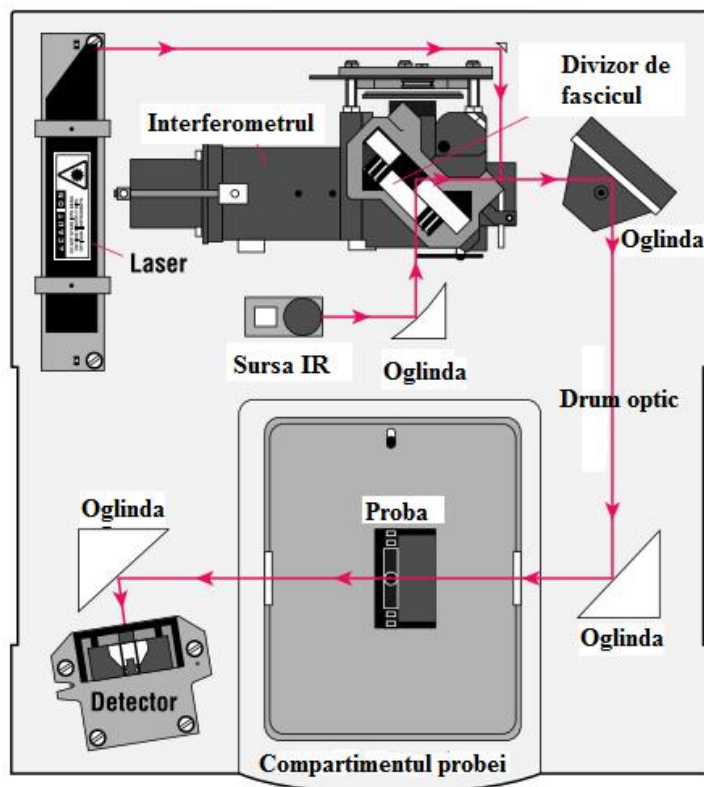


Fig. 2 Schema simplificată a spectrometrului FTIR [54]

### ***Spectroscopia FTIR prin reflexie totală atenuată (ATR-FTIR)***

Pe lângă metodele tradiționale FTIR prin transmisie, cum ar fi cele care presupun analiza substanțelor sub formă de pastile de KBr sau emulsii, tehnicile moderne bazate pe reflexie sunt folosite în prezent pe scară largă în studii de mediu, în industria farmaceutică sau în cea alimentară [55]. Una dintre aceste tehnici este spectroscopia prin *reflexie totală atenuată* (ATR-FTIR). Principiul acestei tehnici constă în trecerea radiației printr-o prismă adecvată la un unghi mai mare decât cel critic astfel încât reflexia internă să dezvolte o undă evanescentă la suprafața de

reflexie. Interacția acestei unde cu proba permite înregistrarea spectrului. Caracteristica principală a acestei tehnici este faptul că substanța de analizat este depusă pe suprafața unui cristal (Fig. 3). Cristalele folosite cel mai frecvent sunt cele din diamant, ZnSe sau Ge.

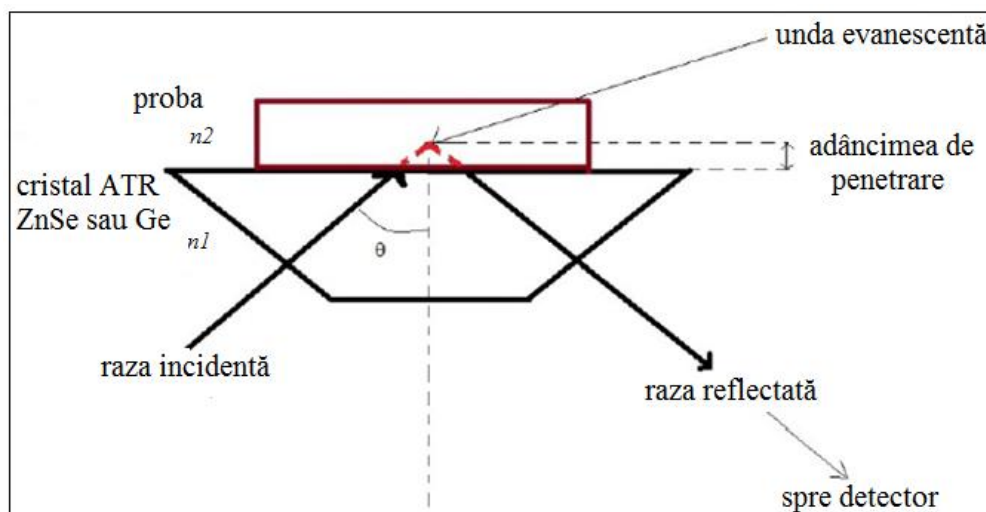


Fig. 3 Principiul ATR-FTIR

## II.2. Teoria funcționalei de densitate

Teoria funcționalei de densitate (Density Functional Theory - DFT) este o metodă cu un succes remarcabil în cercetare, folosită de mai bine de 20 de ani. Prin investigarea structurii electronice se înțelege cercetarea stării fundamentale a unui sistem molecular astfel: energia totală a unui sistem cuantic poate fi scrisă ca o funcțională de densitatea de sarcină, iar starea fundamentală a sistemului poate fi determinată prin minimizarea acestei funcționale [56,57]. Expresia care fundamentează teoria funcționalei de densitate (1) care spune că energia stării fundamentale este densitatea de sarcină corespunde minimului unei funcționale  $E[\dots(r)]$ , cu obligația ca densitatea de sarcină să fie dată de numărul corect de electroni,  $N$ :

$$\delta \left[ E[\dots(r)] - \lambda \left( \int \dots(r) dr - N \right) \right] = 0 \quad (1)$$

unde  $\lambda$  reprezintă potențialul electrochimic.

## CAPITOLUL III

### ANALIZA STRUCTURAL ȘI VIBRAȚIONALĂ A COMPUSULUI 3-(N,N-DIETILDITIOCARBAMAT)-2-(4- METOXIFENIL)CROMAN-4-ON

Capitolele III și IV ale acestui studiu cuprind analiza a doi compuși noi din clasa flavanonei, anume: 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on, prin spectroscopie vibrațională în asociere cu calcule teoretice folosind teoria funcționalei de densitate pentru optimizarea geometrică a structurii. În plus, a fost realizată o atribuire completă a tuturor benzilor de absorbție prezente în spectrul IR.

**III.1. Compararea structurii de raze X cu structura moleculară optimizată a compusului: 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on**

#### ***Detalii computaționale***

Investigarea teoretică a compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on (Fig. 4), din punct de vedere structural și vibrațional a fost realizată pentru faza gazoasă a acestuia cu ajutorul programului Gaussian 03 [58]. Calculele parametrilor geometrici (lungimea legăturii, unghiul dintre legături) și a frecvențele IR s-au efectuat folosind funcționala hibrid B3LYP împreună cu setul de bază 6-311G(d,p). Spectrul IR calculat nu are nicio frecvență imaginară. Prin urmare, geometria optimizată se află într-un minim local pe suprafața de energie potențială adică molecula optimizată are energie minimă.

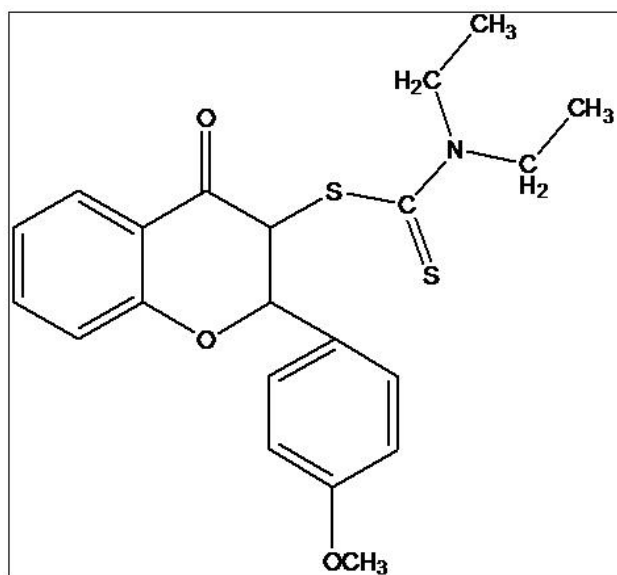


Fig. 4 Structura moleculară a compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

### Detalii experimentale

Flavanona studiată a fost obținută ca un amestec inseparabil de doi diastereoizomeri stabili și anume unul *anti* și unul *sin*, cu menționarea faptului că izomerul *anti* este majoritar. Acest fapt s-a obținut în urma analizei spectrelor NMR (rezonanță magnetică nucleară) [59]. Pentru a evalua parametrii structurii moleculare optimizate, s-a efectuat o comparație a structurii izomerului *anti* (izomer majoritar) cu structura XRD a aceluiași izomer înșă a unui compus analog (flavanona 6b) [59]. Comparația celor două structuri a fost realizată prin calcularea erorii medii practice (RMSE) dintre parametrii teoretici ai izomerului *anti* și parametrii corespunzători XRD ai analogului 6b:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_{theor}^i - y_{exp}^i)^2}{N}} \quad (2)$$

unde  $N$  reprezintă numărul total al parametrilor geometrici selectați pentru comparație,  $y_{exp}$  este valoarea parametrului geometric experimental și  $y_{theor}$  este valoarea parametrului geometric calculat.

## Rezultate și discuții

Structurile moleculare optimizate ale diastereoizomerilor compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on sunt prezentate în Fig. 5. Analizând structura moleculară optimizată a diastereoizomerului *anti* s-a remarcat o cvasiplaneitate a scheletului molecular croman-4-on cu excepția atomilor de carbon C7 și C8 (Fig. 5), care ies în afara planului în direcții opuse, fapt exemplificat prin valorile următoarelor unghiuri de torsiune:  $(C8-C9-C10-C11) = 3.62^\circ$ ,  $(C7-O12-C11-C10) = 22.81^\circ$ . În ceea ce privește orientarea catenelor laterale și anume substituenții metoxibenzen și dietilditiocarbamat, poziția lor în raport cu planul inelului benzopiran este aproximativ la  $90^\circ$  ( $(C9-C8-S18-C19) = 110.23^\circ$  și  $(C8-C7-C4-C5) = 60.9^\circ$ ). Cu alte cuvinte, catenele laterale menționate sunt orientate aproape paralel, între ele existând practic o respingere electrostatică [60].

Valorile parametrilor geometrici sunt prezentate în Tabelul 2, unde se poate vedea că diferența dintre valorile lungimii legăturilor obținute atât teoretic, prin metoda DFT/B3LYP/6-311G(d,p), cât și experimental, prin difractometria de raze X, este foarte mică, fapt confirmat de valoarea erorii RMS (RMSE= 0.00935). În ceea ce privește valorile unghiurilor dintre legături se poate că diferențele dintre valorile experimentale și teoretice sunt mici pentru majoritatea unghiurilor. Există două excepții, și anume unghiurile C21-N20-C19 și O32-C1-C6, care au diferențele de  $9.22^\circ$  și respectiv  $-5.31^\circ$  (Tabelul 2). Pe baza datelor din Tabelul 2 s-a calculat eroarea RMS și s-a obținut o valoare acceptabilă, și anume 2.463. Această ușoară discrepanță dintre rezultatele calculate și cele experimentale se datorează faptului că datele XRD au fost obținute pentru compusul analog în fază cristalină în timp ce calculele DFT au fost efectuate pentru compusul studiat în fază gazoasă (moleculă izolată).

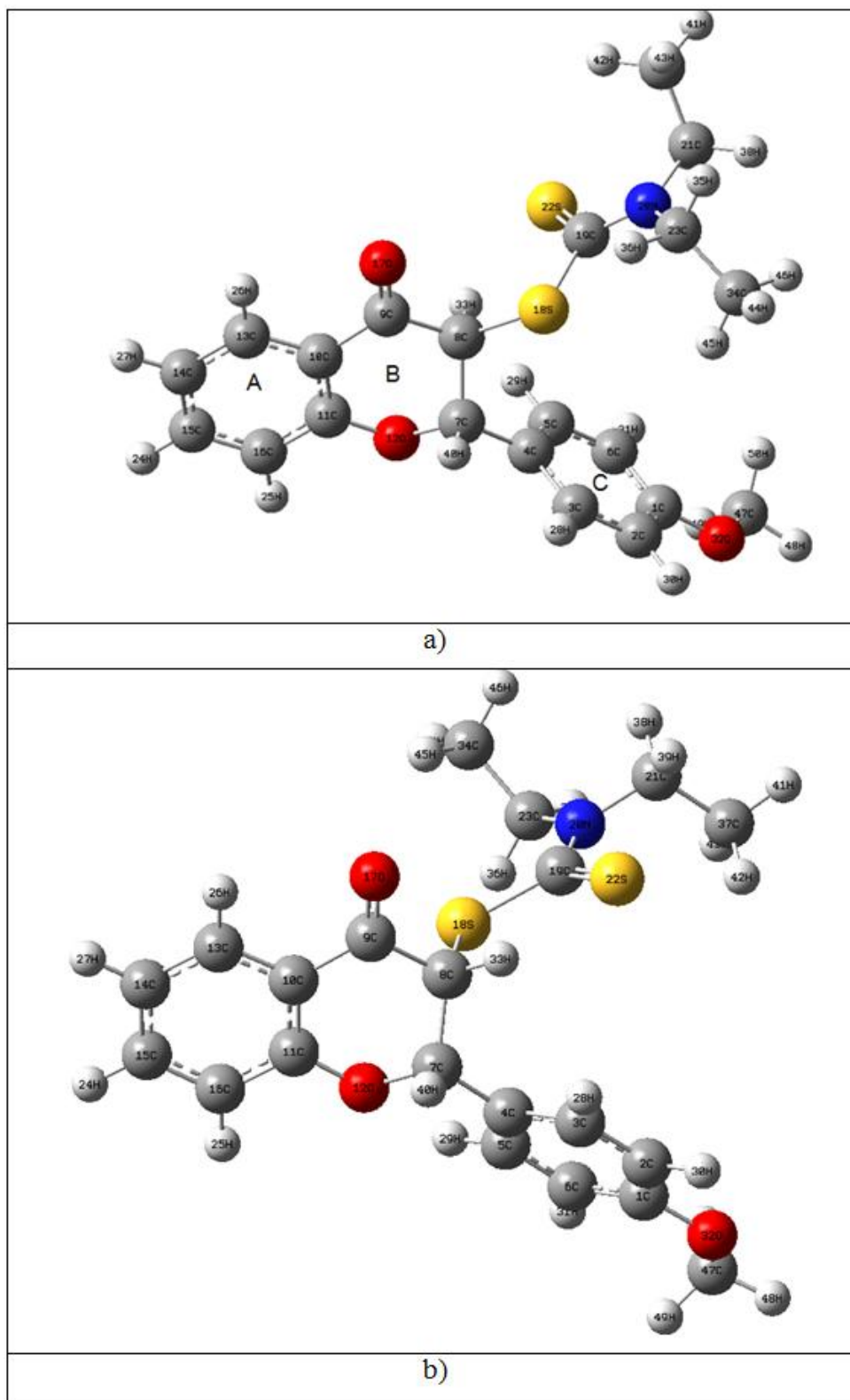


Fig. 5 Structurile moleculare optimizate ale diastereoizomerilor compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman- 4-on : a) izomerul *anti*; b) izomerul *sin*

Tabelul 2 Valorile parametrilor geometrici experimentali și teoretici ale izomerului anti a compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

Lungimea legăturilor (Å)	XRD <sup>[59]</sup>	B3LYP/6-311G(d,p)	Unghiurile dintre legături (°)	XRD	B3LYP/6-311G(d,p)
C2 - C1	1.395	1.3995			
C3 - C2	1.3939	1.3863			
C4 - C3	1.3915	1.3987			
C5 - C4	1.3946	1.3942	C3-C2-C1	119.37	119.98
C6 - C5	1.3861	1.3927	C4-C3-C2	121.05	121.17
C7 - C4	1.5072	1.5065	C5-C4-C3	118.88	118.36
C8 - C7	1.5391	1.5452	C6-C5-C4	120.73	121.22
C9 - C8	1.5266	1.5371	C7-C4-C3	121.19	120.33
C10 - C9	1.4727	1.4814	C8-C7-C4	113.57	115.96
C11 - C10	1.3968	1.4040	C9-C8-C7	110.76	110.87
O12 - C11	1.3651	1.3589	C10-C9-C8	114.34	114.04
C13 - C10	1.4064	1.4038	C11-C10-C9	120.33	120.55
C14 - C13	1.3792	1.3836	O12-C11-C10	122.71	122.47
C15 - C14	1.4005	1.4014	C13-C10-C9	120.55	120.18
C16 - C15	1.3809	1.3868	C14-C13-C10	120.52	120.72
O17 - C9	1.2176	1.2114	C15-C14-C13	119.52	119.41
S18 - C8	1.7995	1.8169	C16-C15-C14	121.03	120.90
C19 - S18	1.7852	1.8117	O17-C9-C8	122.71	123.00
N20 - C19	1.3337	1.3491	S18-C8-C7	109.43	112.10
C21 - N20	1.4728	1.4749	C19-S18 -C8	103.01	103.49
S22 - C19	1.6704	1.6745	N20-C19-S18	112.74	112.58



C23 - N20	1.4744	1.4740	C21-N20-C19	126.08	120.77
O32 - C1	1.3667	1.3621	S22-C19-S18	122.94	123.35
C34 - C23	1.5171	1.5309	C23-N20-C19	122.8	124.14
C37 - C21	1.5178	1.5287	O32-C1-C6	115.48	124.70
C47 - O32	1.4309	1.4213	C47-O32-C1	116.81	118.56

### III.2. Comparația spectrului IR teoretic cu cel experimental al compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

#### **Detalii experimentale**

Spectrul FTIR al compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on a fost înregistrat pentru faza solidă, în regiunea spectrală 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ , folosind spectrometrul FTIR Brucker Tensor 27 echipat cu un dispozitiv ATR (cristal Ge-ATR) care lucrează prin reflexie totală atenuată. Spectrul a fost înregistrat la temperatura camerei, prin coadiția unui număr de 32 de scanări efectuate la o rezoluție spectrală de 2.0  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Detalii computaționale**

Spectrul vibrațional teoretic al izomerului majoritar *anti* a fost analizat din punct de vedere al atribuirii benzilor de absorbție utilizând analiza distribuției energiei potențiale cu ajutorul programului *Veda 4* [61]. Natura modurilor normale de vibrație a fost identificată folosind opțiunea de animație oferită de programul *GaussView 5.09* [62]. Înainte de a compara frecvențele vibraționale calculate cu cele corespondente obținute experimental, primele au fost pre-procesate utilizând un factor de scalare de 0.9668 [63].

#### **Rezultate și discuții**

În Fig. 6 sunt prezentate spectrele IR calculate ale diastereoizomerilor (*sin* și *anti*) și spectrul FTIR al compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on [64]. O primă observație

cu privire la aceste spectre este faptul că spectrele IR calculate simulează destul de bine spectrul IR experimental. Diferențele mici care pot fi observate în privința intensității și/sau poziției benzilor de absorbție se datorează faptului că spectrul experimental a fost înregistrat pentru faza solidă a compusului studiat în timp ce spectrul teoretic a fost calculat pentru faza gazoasă. De asemenea, aceste diferențe provin și din faptul că frecvențele de vibrație au fost calculate folosind un model simplificat și anume oscilatorul armonic.

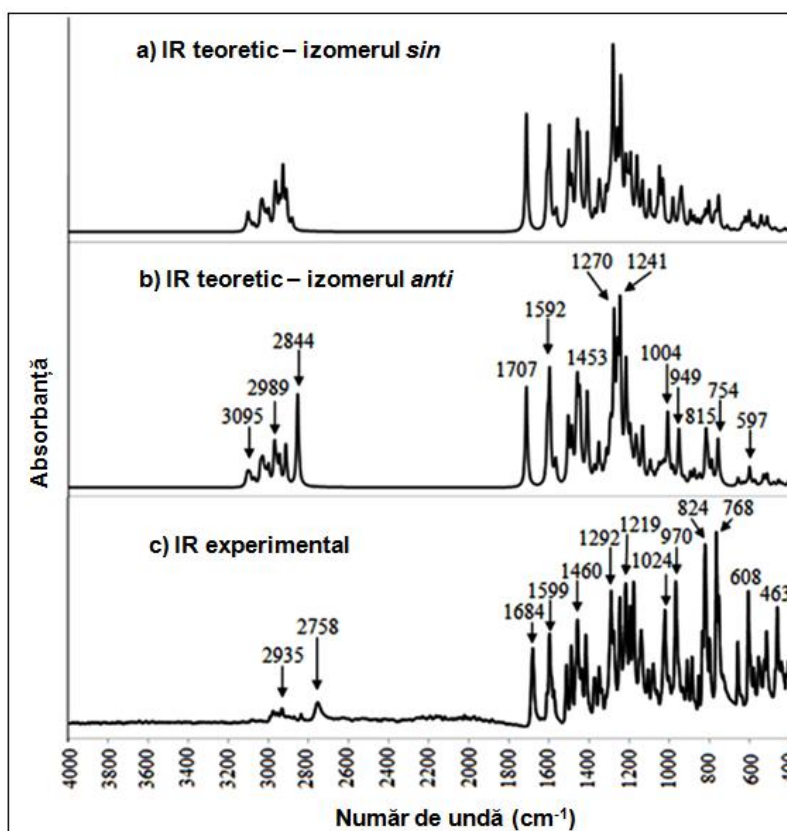


Fig. 6 Spectrele IR teoretic (scalat) și experimental ale compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on. a) spectrul IR teoretic al izomerului *sin*; b) spectrul IR teoretic al izomerului *anti*; c) spectrul experimental

### III.3. Atribuirea modurilor normale de vibrație utilizând teoria PED

O atribuire detaliată a modurilor vibraționale pentru compusul investigat (3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on) este

prezentat în Tabelul 3. Aceste atribuiri indic faptul că în regiunea spectrală 3100 cm<sup>-1</sup> și 2800 cm<sup>-1</sup> există doar moduri vibraționale pure (necombinate) în timp ce în regiunea amprentă majoritatea modurilor normale sunt mixte [65,66].

*Tabelul 3 Intensitatea absorbțiilor IR teoretice, numerele de undă IR teoretice, scalate și experimentale și atribuirea PED a modurilor vibraționale pentru 3- (N, N-dietilditiocarbamat) -2- (4-metoxifenil) croman-4-on*

Nr. mod	Intensitate IR <sub>theor</sub>	$\bar{\epsilon}_{\text{theor}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\bar{\epsilon}_{\text{scalat}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\bar{\epsilon}_{\text{exp}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuirea modurilor vibraționale prin analiza PED (%)
1.	4.99	3209	3103		<sup>s</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (C5, C6) (87)
2.	14.68	3201	<b>3095</b>	<b>3086</b>	<sup>s</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (C13, C14, C15, C16) (90)
3.	5.63	3197	3091		<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (C13, C14, C15, C16) (91)
4.	5.32	3194	3088		<sup>s</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (C2, C3) (90)
5.	8.45	3190	3084		<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (C5, C6) (84)
6.	11.17	3185	<b>3079</b>	<b>3074</b>	<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (C13, C14, C15, C16) (96)
7.	4.93	3170	3064		<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (C13, C14, C15, C16) (89)
8.	9.93	3163	3058		<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (C2, C3) (93)
9.	27.08	3134	3030		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C47-H <sub>3</sub> ) (92)
10.	16.27	3127	3023		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C37-H <sub>3</sub> , C21-H <sub>2</sub> ) (90)
11.	24.67	3121	<b>3018</b>	<b>2978</b>	<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C34-H <sub>3</sub> , C23-H <sub>2</sub> ) (87)
12.	12.44	3117	3013		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C37-H <sub>3</sub> , C21-H <sub>2</sub> ) (93)
13.	17.61	3105	3002		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C34-H <sub>3</sub> , C23-H <sub>2</sub> ) (91)
14.	24.35	3092	<b>2989</b>	<b>2955</b>	<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C34-H <sub>3</sub> , C23-H <sub>2</sub> , C37-H <sub>3</sub> , C21-H <sub>2</sub> ) (87)
15.	6.06	3091	2988		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C34-H <sub>3</sub> , C23-H <sub>2</sub> , C37-H <sub>3</sub> , C21-H <sub>2</sub> ) (88)
16.	39.14	3061	<b>2960</b>	<b>2935</b>	<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C47-H <sub>3</sub> ) (100)
17.	27.68	3060	2958		<sup>s</sup> (CH) <sub>al</sub> (C23-H <sub>2</sub> , C21-H <sub>2</sub> ) (86)
18.	26.12	3050	2949		<sup>s</sup> (CH) <sub>al</sub> (C23-H <sub>2</sub> , C21-H <sub>2</sub> ) (87)
19.	19.13	3036	2935		<sup>s</sup> (CH) <sub>al</sub> (C34-H <sub>3</sub> ) (95)
20.	26.53	3034	<b>2933</b>	<b>2872</b>	<sup>s</sup> (CH) <sub>al</sub> (C37-H <sub>3</sub> ) (96)
21.	13.23	3005	2905		(CH) (C7-H <sub>40</sub> ) (98)
22.	54.77	3003	<b>2903</b>	<b>2839</b>	<sup>s</sup> (CH) <sub>al</sub> (C47-H <sub>3</sub> ) (92)
23.	152.58	2942	<b>2844</b>	<b>2758</b>	(CH) (C8-H <sub>33</sub> ) (98)
24.	164.37	1766	<b>1707</b>	<b>1684</b>	(C=O) (C9=O <sub>17</sub> ) (90)
25.	87.09	1657	1602		(CC) <sub>ar, ring C</sub> (63)
26.	170.48	1646	<b>1592</b>	<b>1599</b>	(CC) <sub>ar, ring A</sub> (66)
27.	7.17	1621	1567		(CC) <sub>ar, ring C</sub> (65)
28.	34.92	1615	1561		(CC) <sub>ar, ring A</sub> (68)
29.	105.79	1550	<b>1499</b>	<b>1514</b>	(CH) <sub>ar, ring C</sub> (40) + (C-O) (C1-O <sub>32</sub> ) (18)
30.	80.26	1531	<b>1481</b>	<b>1491</b>	<sup>sc</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>al</sub> (H <sub>35</sub> -C <sub>23</sub> -H <sub>36</sub> ) (78)

31.	23.2	1509	1458		$^{out}(CH)_{al}$ (C37-H <sub>3</sub> , C34-H <sub>3</sub> ) (73)
32.	30.31	1506	1456		$^{out}(CH)_{al}$ (C47-H <sub>3</sub> ) (87)
33.	6.97	1504	1454		$^{out}(CH)_{al}$ (C37-H <sub>3</sub> , C34-H <sub>3</sub> ) (67) + (HCCN) (15)
34.	108.33	1503	<b>1453</b>	<b>1460</b>	$^{sc}(CH)_{ar, ring A}$ (57)
35.	0.65	1495	1445		$^{out}(CH)_{al}$ (C37-H <sub>3</sub> , C34-H <sub>3</sub> ) (80)
36.	12.09	1493	1443		$^{out}(CH)_{al}$ (C34-H <sub>3</sub> , C37-H <sub>3</sub> ) (84)
37.	7.56	1492	1442		$^{out}(CH)_{al}$ (C47-H <sub>3</sub> ) (94)
38.	93.64	1491	<b>1442</b>	<b>1439</b>	(CC) <sub>ar, ring A</sub> (42) + (CH) <sub>ar, ring A</sub> (33)
39.	15.33	1488	1439		$^{out}(CH)_{al}$ (C34-H <sub>3</sub> , C37-H <sub>3</sub> ) (87)
40.	8.05	1478	1429		$^{out}(CH)_{al, umbrella}$ (C47-H <sub>3</sub> ) (82)
41.	11.53	1459	1410		(CC) <sub>ar, ring C</sub> (44) + $^{sc}(CH)_{ar, ring C}$ (24)
42.	143.12	1452	<b>1404</b>	<b>1418</b>	$^{tw}(CH_2)_{al}$ (H38-C21-H39) (46) + (CN) (C19-N) (31)
43.	19.21	1417	1370		$^{out}(CH)_{al, umbrella}$ (C37-H <sub>3</sub> , C34-H <sub>3</sub> ) (91)
44.	6.81	1413	1366		$^{out}(CH)_{al, umbrella}$ (C37-H <sub>3</sub> , C34-H <sub>3</sub> ) (93)
45.	49.25	1394	<b>1348</b>	<b>1352</b>	$^{tw}(HC-N-CH)$ (H39-C21-N-C23-H36) (73)
46.	14.63	1392	1346		(HCO) (H40-C7-O12-C8) (53)
47.	10.92	1381	1335		$^{out}(HCN)$ (H-C21-N) (73)
48.	12.5	1365	1320		$^{sc}(HCO)$ (H40-C7-O12) (78)
49.	41.01	1354	1309		(CC) <sub>ar, ring A</sub> (78)
50.	33.54	1337	1293		(CC) <sub>ar, ring C</sub> (42) + $^{rock}(CH)_{ar, ring C}$ (32)
51.	17.68	1335	1290		$^{sc}(HCN)$ (HC21N, HC23N) (72)
52.	50.01	1330	1286		$^{rock}(CH)_{ar, ring C}$ (28) + (CC) <sub>ar, ring C</sub> (22)
53.	248.88	1314	<b>1270</b>	<b>1292</b>	$^{rock}(CH)_{ar, ring A}$ (45)
54.	160.44	1297	<b>1254</b>	<b>1248</b>	$^{tw}(CH_2)_{al}$ (H38-C21-H39) (29) + (CN) (C19N) (21) + (HCCN) (H44-C34-C23-N20) (20)
55.	259.88	1284	<b>1241</b>	<b>1219</b>	$^{as}(C-O-CH_3)$ (C1-O32-C47) (54)
56.	168.49	1254	<b>1213</b>	<b>1200</b>	$^{as}(C-O-C)$ (C7-O12-C11) (30)
57.	34.08	1248	1207		$^{sc}(HCC)$ (H33-C8-C9) (44)
58.	45.97	1234	<b>1193</b>	<b>1180</b>	(CC) (C4-C7) (35)
59.	29.42	1230	1189		(CC) (C4-C7) (32)
60.	18.2	1220	1180		(CC) (C4-C7) (26)
61.	4.49	1205	1165		$^{sc}(HCO)$ (H-C47-O32) (79)
62.	50.29	1203	<b>1163</b>	<b>1142</b>	$^{sc}(HCO)$ (H48-C47-O32) (66)
63.	35.17	1196	1156		$^{sc}(HCS)$ (H33-C8-S18) (62)
64.	32.77	1171	1132		$^{sc}(HCC)_{ar, ring A}$ (65)
65.	1.75	1170	1131		$^{sc}(HCO)$ (H49-C47-O32) (92)
66.	59.88	1168	<b>1129</b>	<b>1109</b>	(HCCN) (H-C37-C21-N20) (36) + (CN) (C19-N) (16)
67.	11.7	1136	1098		$^{sc}(CH)_{ar, ring C}$ (57) + (CC) <sub>ar, ring C</sub> (22)
68.	31.37	1128	1091		$^{sc}(CH)_{ar, ring A}$ (44)
69.	11.26	1114	1077		(HCCN) (H-C37-C21-N20, H-C34-C23-N20) (52)

70.	15.8	1096	1060		(HCCN) (H-C37-C21-N20, H-C34-C23-N20)(48)
71.	27.02	1083	1047		(HCCN) (H-C37-C21-N20, H-C34-C23-N20) (24)
72.	19.75	1071	1036		(CC) (C7-C8) (55)
73.	20.82	1061	1026		<sup>s</sup> (C-O-CH <sub>3</sub> ) (C1-O32-C47) (51)
74.	9.47	1056	1021		(CC) <sub>ar, ring A</sub> (28)
75.	115.91	1039	<b>1004</b>	<b>1024</b>	(CC) (ring breathing mode) (42)
76.	7.69	1027	993		<sup>sc</sup> (CCC) <sub>ar, ring C</sub> (73)
77.	23.17	1012	978		(CC) <sub>al</sub> (C23-C34, C21-C37) (75)
78.	0.83	1001	967		(HCCH) <sub>ar, ring A</sub> (91)
79.	9.83	984	951		(HCCH) <sub>ar, ring A</sub> (78)
80.	55.17	982	<b>949</b>	<b>970</b>	<sup>as</sup> (C-O-C) (C7-O12-C11) (54)
81.	30.61	979	948		(C-O) (C7-O12) (56)
82.	0.95	967	935		(HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (81)
83.	10.42	953	922		(HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (78)
84.	20.89	922	<b>892</b>	<b>912</b>	(CC) <sub>al</sub> (C23-C34, C21-C37) (61)
85.	24.34	902	<b>872</b>	<b>889</b>	(CC) (ring breathing mode) (31)
86.	5.55	883	854		(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (55)
87.	14.94	874	845		<sup>out</sup> (CCC) <sub>ar, ring C</sub> (24)
88.	57.6	843	<b>815</b>	<b>824</b>	(HCCO) <sub>ar, ring B</sub> (21)
89.	28.2	840	813		(HCCO) (H33-C8-C7-O12) (52)
90.	31.55	833	805		(C-S) (C19-S18) (34)
91.	2.5	824	796		(HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (92)
92.	35.55	812	785		(C-S) (C8-S18) (51)
93.	1.52	793	767		(HCCN) (H-C34-C23-N20) (67)
94.	59.6	780	<b>754</b>	<b>768</b>	(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (butterfly mode) (56)
95.	16.56	779	753		(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (butterfly mode) (68)
96.	3.19	766	740		(C-S) (C8-S18) (43)
97.	2.78	758	733		(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (53)
98.	0.83	743	718		(CCCC) <sub>ar, ring C</sub> (81)
99.	14.22	677	<b>655</b>	<b>660</b>	(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (33) + <sup>sc</sup> (CCO) (C10-C9-O17) (22)
100.	6.66	652	630		(CCC) <sub>ar, ring C</sub> (76)
101.	4.37	634	613		<sup>sc</sup> (CCO) (C8-C9-O17) (51)
102.	31.51	618	<b>597</b>	<b>608</b>	(CCC) <sub>ar, ring A</sub> (62)
103.	4.58	594	574		<sup>sc</sup> (CCO) (C10-C11-O12) (25)
104.	6.62	590	570		<sup>out</sup> (CCN) (C37-C21-N, C34-C23-N) (23) + <sup>out</sup> (SNSC) (23)
105.	2.71	566	547		<sup>s</sup> (C-S) (C19-S) (44)
106.	9.13	547	529		<sup>sc</sup> (C-O-CH <sub>3</sub> ) (C1-O32-C47) (52)
107.	9.69	545	527		(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (61)
108.	19.97	528	<b>510</b>	<b>517</b>	(CCOC) (C6-C1-O32-C5) (62)

109.	3.31	497	480		<sup>sc</sup> (CCO) (C6-C1-O32) (41)
110.	4.73	491	475		<sup>out</sup> (SNSC) (33)
111.	11.1	468	<b>453</b>	<b>463</b>	(CSC) (23)
112.	5.27	450	435		<sup>sc</sup> (CCO) (C10-C11-O12) (44)
113.	1.77	441	426		<sup>s</sup> (C-S) (C19-S18) (16)
114.	0.63	426	411		(CCCC) <sub>ar, ring C</sub> (81)
115.	8.74	417	403		<sup>sc</sup> (CSC) (C19-S18-C8) (29) + (CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (22)
116.	12.3	393	<b>380</b>	<b>409</b>	<sup>out</sup> (NCS) (N-C19-S18) (28)
117.	0.35	351	339		<sup>sc</sup> (SCS) (S18-C19-S22) (65)
118.	6.21	333	322		<sup>out</sup> (CNC) (C19-N-C21) (31)
119.	8.19	310	300		<sup>sc</sup> (CCO) (C6-C1-O32) (66)
120.	0.6	307	297		(CCN) (C37-C21-N, C34-C23-N) (69)
121.	2.83	280	270		<sup>sc</sup> (COC) (C1-O32-C47) (39)
122.	1.43	256	248		(CCCO) (CCC <sub>ring A</sub> -O12) (49) + <sup>sc</sup> (COC) (C1-O32-C47) (26)
123.	3.75	245	237		(HCOC) (H-C47-O32-C1) (52)
124.	0.16	243	235		(CCC) <sub>ar, ring A</sub> (19)
125.	0.72	228	221		(HCCN) (H-C34-C23-N) (60)
126.	0.2	221	214		(HCCN) (H-C37-C21-N) (81)
127.	0.23	203	197		(HCOC) (H-C47-O32-C1) (17)
128.	2	189	183		<sup>sc</sup> (CCS) (C9-C8-S18) (29)
129.	0.97	161	156		(CCCO) (C3-C2-C1-O32) (31) + (CCOC) (C6-C1-O32-C47) (16)
130.	0.72	149	144		(COCC) (C7-O12-C11-C10) (19)
131.	0.29	135	130		<sup>out</sup> (CCN) (61)
132.	2.15	130	125		<sup>sc</sup> (COC) (C47-O32-C1) (18) + <sup>out</sup> (CCC) <sub>ar, ring A</sub> (18)
133.	0.76	112	108		(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (44)
134.	0.16	99	95		(CNCC) (C21-N-C23-C34) (56)
135.	1.85	92	89		(CCOC) (C6-C1-O32-C47) (54)
136.	0.69	85	82		(CNCC) (C19-N20-C21-C37) (48)
137.	0.71	66	64		(CNCS) (C21-N20-C19-S22) (69)
138.	0.74	49	47		(COCC) (C47-O32-C1-C6) (48)
139.	1.32	38	37		<sup>out</sup> (CCC) <sub>ar, ring A</sub> (46) + <sup>out</sup> (CCO) (C8-C9-O17) (17)
140.	1.81	33	32		(CCCS) (C10-C9-C8-S18) (61)
141.	1.01	29	28		(CCCO) (CCC <sub>ring C</sub> -O32) (68)
142.	1.41	21	20		(CCCS) (C4-C7-C8-S18) (66)
143.	0.03	15	15		(CCCS) (C4-C7-C8-S18) (61)

Abrevieri: *v* - vibrație de valență, *r* - vibrație de deformare în plan, <sup>out</sup> - vibrație de deformare în afara planului, *sc* - vibrație de forfecare, *rock* - vibrație de balansare; *tw* - vibrație de răsucire, *t* - torsiune, *ar* - aromatic, *al* - alifatic, *s* - simetrice; *as* - asimetrice, Procentele PED mai mici de 15% nu sunt luate în considerare.

## CAPITOLUL IV

### ANALIZA STRUCTURAL ȘI VIBRAȚIONALĂ A COMPUSULUI 3-(N-MORFOLINIL DITIOCARBAMAT)-2-(4- METOXIFENIL)CROMAN-4-ON

**IV.1. Comparația structurii de raze X cu structura moleculară optimizată a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on**

#### ***Detalii experimentale***

Acest compus a fost obținut ca un amestec inseparabil de doi diastereoizomeri stabili, izomerul *anti* și izomerul *sin*, cu mențiunea că izomerul *anti* se găsește într-o proporție mai mare, fapt arătat de datele NMR [59]. În urma obținerii fazei cristaline a acestui compus, s-a putut realiza analiza XRD.

#### ***Detalii computaționale***

Investigarea teoretică a izomerului *anti* al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on (Fig. 7) din punct de vedere structural și vibrațional a fost realizată pentru faza gazoasă a acestuia cu ajutorul programului Gaussian 03 [58]. Geometria moleculară, energiile și frecvențele vibraționale au fost calculate folosind funcționalele hibride B3LYP, BPE1PBE (PBE0), CAM-B3LYP și B97X-D cu setul de bază 6-311G(d,p).

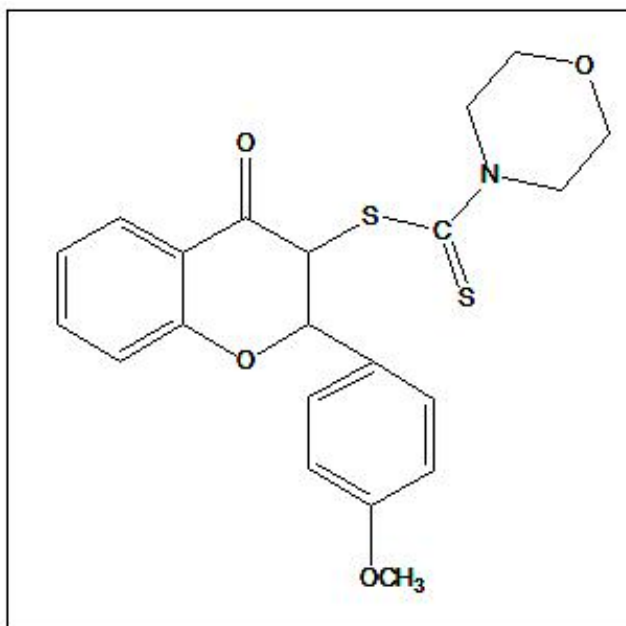


Fig. 7 Structura moleculară a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

### **Rezultate și discuții**

Comparația dintre rezultatele obținute în urma optimizării DFT, folosind cele patru funcționale hibride, cu rezultatele obținute prin tehnica XRD ale izomerului *anti* s-a realizat folosind eroarea medie pătratică (RMSE). Pentru a putea face o analiză comparativă mai sugestivă a rezultatelor obținute s-a reprezentat grafic eroarea RMS totală vs. funcționala folosită (Fig. 8). Așa cum se poate vedea în Fig. 8, cel mai bun rezultat s-a obținut prin metoda B3LYP/6-311G(d,p). În acest caz geometriile moleculare optimizate au valorile cele mai apropiate de geometriile XRD, valoarea erorii RMS fiind cea mai mică (3.872) [67].

Structura izomerului *anti* al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on este prezentată în Fig. 9. Se poate remarca o cvasiplanaritate a structurii de bază, croman-4-on (inelele A și B), exceptând cei doi atomi de carbon C2 și C4, care ies din planul structurii de bază cu  $3.86^\circ$  și respectiv cu  $22.69^\circ$  în sensuri opuse. Cu privire la catenele laterale, metoxifenil și N-morfolinil ditiocarbamat, orientările acestora în raport cu structura de bază, croman-4-on, sunt aproximativ la  $90^\circ$  ( $(C6-C4-S19-C18) = 115.86^\circ$  și  $(C4-C2-C35-C43) =$



117.77°). Cu alte cuvinte, putem spune că aceste catene sunt orientate aproape paralel între ele, fiind într-o repulsie electrostatică. Structura izomerului *sin* a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on este prezentat în Fig. 10. Pentru a face dovada din punct de vedere teoretic a existenței acestui izomer, s-a calculat diferența de energie liberă Gibbs dintre diastereoizomerii *anti* și *sin* și s-a obținut o valoare mai mică de 3 kcal/mol și anume  $G = 1,35$  kcal/mol. De asemenea, s-a calculat procentul fiecărui izomer, folosind distribuția Boltzmann, obținându-se astfel 90.8% pentru izomerul *anti* și 9.2% pentru izomerul *sin*.

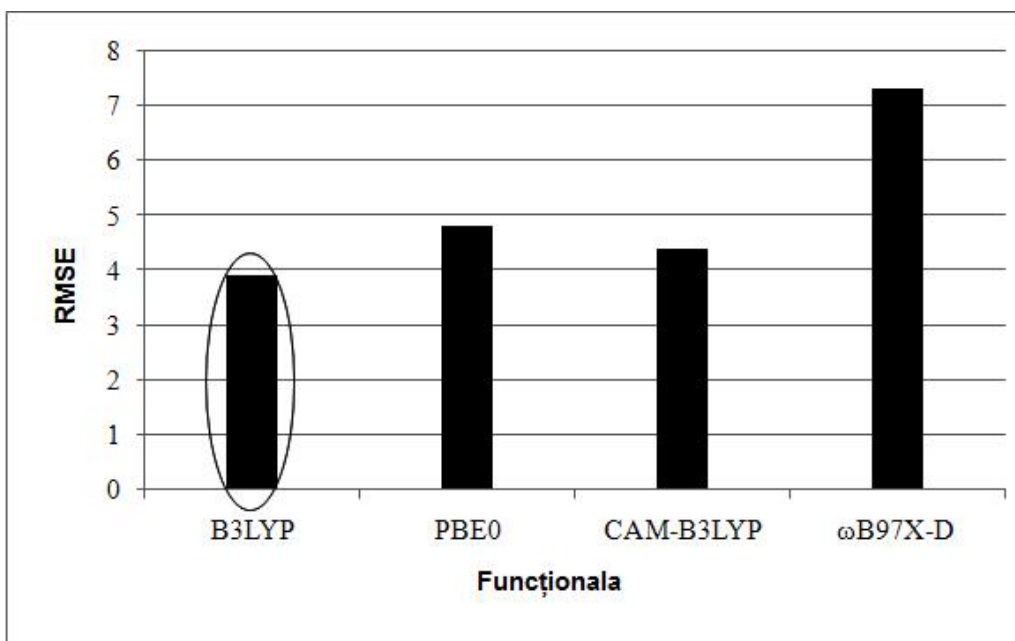


Fig. 8 Eroarea medie pătratică totală vs. funcționala folosită

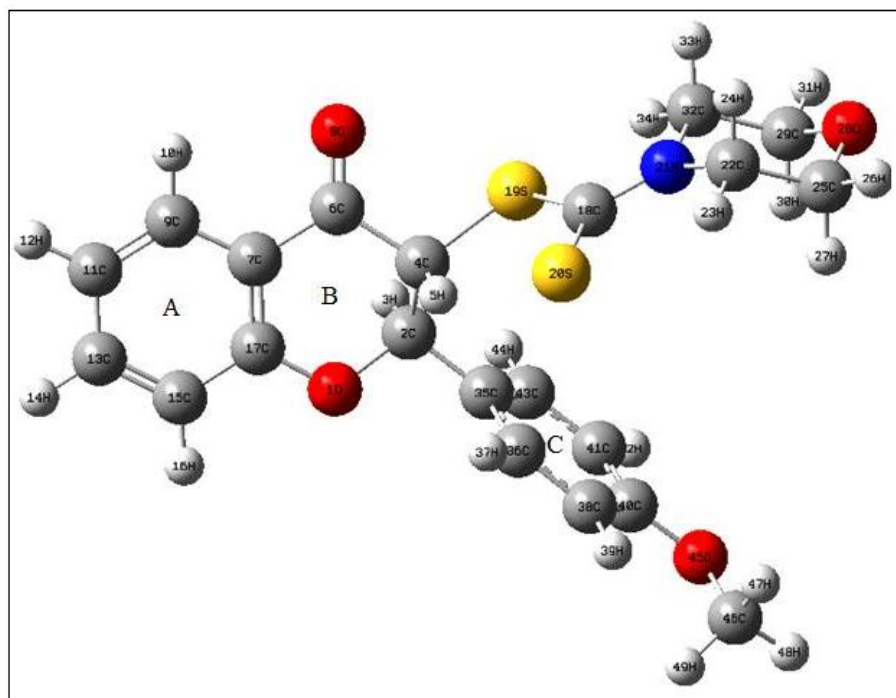


Fig. 9 Structura molecular optimizat prin metoda B3LYP/6-311G(d,p) a izomerul *anti* a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

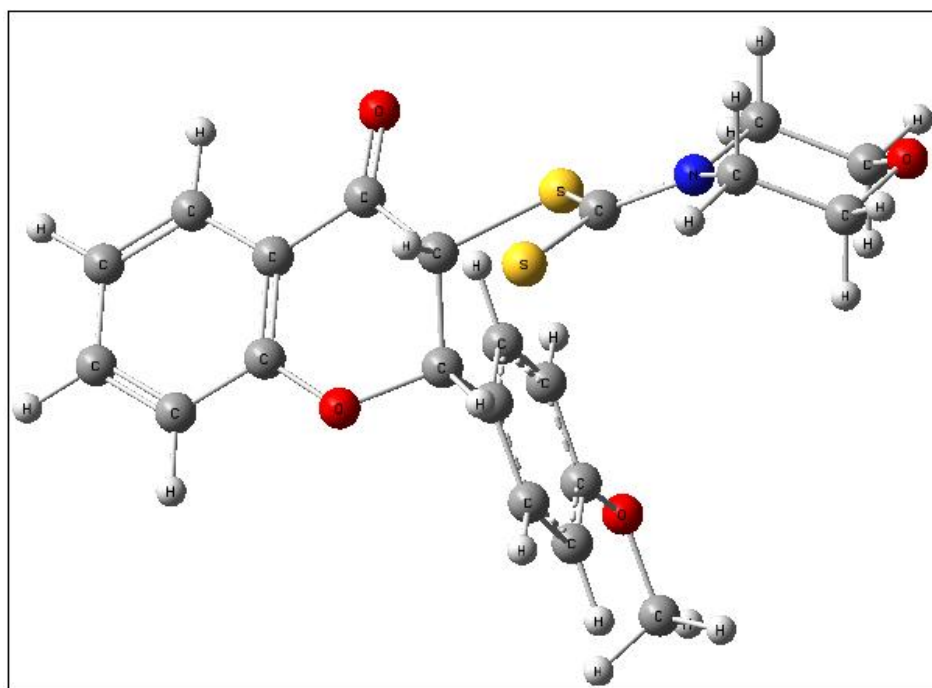


Fig. 10 Structura molecular optimizat prin metoda B3LYP/6-311G(d,p) a izomerul *sin* a compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

## IV.2. Comparația spectrului IR teoretic cu cel experimental al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

### **Detalii experimentale**

Spectrul FTIR al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on a fost înregistrat pentru faza solidă, în regiunea spectrală  $4000-400\text{ cm}^{-1}$ , folosind spectrometrul FTIR Brucker Tensor 27 echipat cu dispozitivul ATR (cristal Ge-ATR). Spectrul a fost înregistrat la temperatura camerei, prin co-adăuția unui număr de 32 de scanări efectuate cu o rezoluție spectrală de  $2.0\text{ cm}^{-1}$ .

### **Detalii computaționale**

Spectrele vibraționale teoretice ale diastereoizomerilor compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on au fost calculate după ce a avut loc, în prealabil, procesul de optimizare al compusului prin metoda cuantică DFT/B3LYP/6-311G(d,p) utilizând programul Gaussian 03 [58].

### **Rezultate și discuții**

În Fig. 11 sunt prezentate spectrele IR calculate ale celor doi izomeri (*sin* și *anti*) și spectrul IR experimental al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on. Se observă o bună similitudine a acestor spectre.

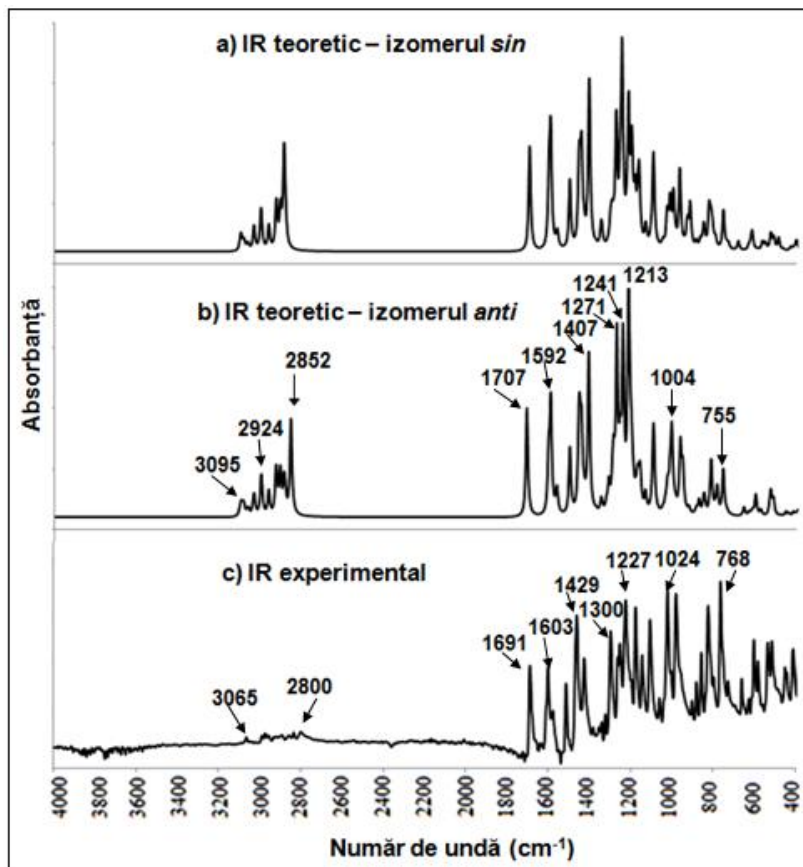


Fig. 11 Spectrele IR teoretic (scalat) și experimental ale compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on . a) spectrul IR teoretic a izomerului *sin*; b) spectrul IR teoretic a izomerului *anti*; c) spectrul IR experimental

### IV.3. Atribuirea modurilor normale de vibrație utilizând teoria PED

Compusului studiat, 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on, i s-a întocmit o atribuire detaliată a tuturor modurilor vibraționale, acestea fiind în număr de 132. Atribuirea detaliată a celor 132 moduri de vibrație este prezentată în Tabelul 4. Aceste atribuiri indic faptul că în regiunea spectrală (3100 - 2800)  $\text{cm}^{-1}$  există doar moduri vibraționale necuplate (pure), în timp ce în regiunea amprentă majoritatea modurilor normale sunt mixte [68].

Tabelul 4 Intensitatea absorbțiilor IR teoretice, numerele de undă IR teoretice, scalate și experimentale și atribuirea PED a modurilor vibraționale pentru 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

Nr. mod	Intensitate IR <sub>theor</sub>	$\bar{\epsilon}_{\text{theor}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\bar{\epsilon}_{\text{scalat}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\bar{\epsilon}_{\text{exp}}$ (cm <sup>-1</sup> )	Atribuirea modurilor vibraționale prin analiza PED (%)
1.	4.97	3209	3102		(CH) <sub>ar, ring C</sub> (C36, C38) (85)
2.	14.55	3201	<b>3095</b>	<b>3065</b>	<sup>s</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (96)
3.	5.72	3197	3091		<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (86)
4.	5.27	3193	3087		<sup>s</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (C41) (90)
5.	8	3188	3082		(CH) <sub>ar, ring C</sub> (C36, C38) (83)
6.	10.09	3185	3079		<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (90)
7.	5.19	3169	<b>3064</b>	<b>2989</b>	<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (85)
8.	9.56	3163	<b>3058</b>	<b>2974</b>	<sup>as</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (93)
9.	9.78	3139	<b>3035</b>	<b>2959</b>	<sup>as</sup> (CH) (C22-H <sub>2</sub> ) (85)
10.	3.68	3137	3033		<sup>as</sup> (CH) (C22-H <sub>2</sub> , C32-H <sub>2</sub> ) (84)
11.	25.98	3134	3030		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C46-H <sub>3</sub> ) (92)
12.	36.51	3100	2997		(CH)(C25-H <sub>2</sub> ) (88)
13.	32.38	3097	2994		(CH) (C29-H <sub>2</sub> ) (88)
14.	38.47	3061	2960		<sup>as</sup> (CH) <sub>al</sub> (C46-H <sub>3</sub> ) (100)
15.	62.96	3025	<b>2924</b>	<b>2897</b>	(CH) (C22-H <sub>2</sub> , C32-H <sub>2</sub> ) (79)
16.	17.71	3019	2919		(CH) (C22-H <sub>2</sub> , C32-H <sub>2</sub> ) (78)
17.	13.18	3005	<b>2905</b>	<b>2858</b>	(CH) (C2-H <sub>3</sub> ) (98)
18.	54.37	3002	2903		<sup>s</sup> (CH) <sub>al</sub> (C46-H <sub>3</sub> ) (92)
19.	44.44	2985	<b>2886</b>	<b>2835</b>	(CH) (C25-H <sub>2</sub> ) (86)
20.	24.17	2979	2880		(CH)(C29-H <sub>2</sub> ) (86)
21.	151.21	2950	<b>2852</b>	<b>2800</b>	(CH) (C4-H <sub>5</sub> ) (98)
22.	171.36	1766	<b>1707</b>	<b>1691</b>	(C=O) (C6=O <sub>8</sub> ) (89)
23.	85.24	1657	<b>1602</b>	<b>1612</b>	(CC) <sub>ar, ring C</sub> (55)
24.	171.99	1646	<b>1592</b>	<b>1603</b>	(CC) <sub>ar, ring A</sub> (55)
25.	6.13	1621	1567		(CC) <sub>ar, ring C</sub> (50)
26.	35.48	1615	<b>1561</b>	<b>1580</b>	(CC) <sub>ar, ring A</sub> (49)
27.	104.16	1550	<b>1499</b>	<b>1516</b>	(CH) <sub>ar, ring C</sub> (47) + (C-O) (C40-O <sub>45</sub> ) (12)
28.	34.7	1506	1456		<sup>out</sup> (CH) (55) + (HCOC) (23)
29.	107.26	1504	<b>1454</b>	<b>1472</b>	(CH) <sub>ar, ring A</sub> (57)
30.	3.73	1500	1450		(CH <sub>2</sub> ) (morfolinil ring) (70)
31.	49.27	1498	1448		(CH <sub>2</sub> ) (morfolinil ring) (57)
32.	7.62	1493	1443		<sup>sc</sup> (CH) <sub>al</sub> (C46-H <sub>2</sub> ) (55) + (HCOC) (18)
33.	96.42	1491	<b>1442</b>	<b>1464</b>	<sup>sc</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (44) + (CC) <sub>ring B</sub> (28)

34.	0.82	1487	1438		(CH <sub>2</sub> ) <sub>(morfolinil ring)</sub> (83)
35.	9.19	1479	1430		<sup>out</sup> (CH) <sub>al, umbrella</sub> (C46-H <sub>3</sub> ) (86)
36.	6.95	1475	1426		(CH <sub>2</sub> ) <sub>(morfolinil ring)</sub> (79)
37.	13.15	1459	1410		(CH) <sub>ar, ring C</sub> (25)
38.	243.34	1455	<b>1407</b>	<b>1429</b>	(CN) (41) + (CH <sub>2</sub> ) <sub>(morfolinil ring)</sub> (18)
39.	3.03	1420	1373		(HCOC) (H-C29-O28-C25) (59)
40.	5.36	1394	1348		(HCNC) (H-C18-N21-C32) (54)
41.	15.21	1392	1346		(HCOC) (H-C2-O1-C17) (34) + (CC) <sub>ar, ring C</sub> (15)
42.	3.64	1387	1341		(HCOC) (H-C29-O28-C25) (57)
43.	12.37	1367	1321		<sup>sc</sup> (HCO) (H3-C2-O1) (60) + (HCOC) (H-C2-O1-C17) (15)
44.	3.03	1359	1314		(HCNC) (H-C18-N21-C32) (51)
45.	40.46	1354	<b>1309</b>	<b>1344</b>	(CC) <sub>ar, ring A</sub> (71)
46.	37.08	1337	1292		(CC) <sub>ar, ring C</sub> (30) + (HCC) <sub>ar, ring C</sub> (33)
47.	18.08	1331	1287		<sup>sc</sup> (HCO) (H-C-O28) (70)
48.	47.31	1330	1286		<sup>sc</sup> (HCC) <sub>ar, ring C</sub> (36)
49.	266.66	1314	<b>1271</b>	<b>1300</b>	<sup>out</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (28) + (CC) <sub>ring B</sub> (19)
50.	76.36	1298	<b>1255</b>	<b>1267</b>	<sup>sc</sup> (HCO) (H-C-O28) (45)
51.	263.92	1284	<b>1241</b>	<b>1256</b>	<sup>as</sup> (C-O) (C40-O45-C46) (52)
52.	122.22	1257	1216		<sup>out</sup> (HCN) (H-C22-N21) (44)
53.	228.75	1254	<b>1213</b>	<b>1227</b>	<sup>as</sup> (C-O) (C40-O45-C46) (27)
54.	48.29	1245	1204		(HCSC) (H5-C4-S19-C18) (19)
55.	50.28	1240	1199		<sup>sc</sup> (HCO) (H-C-O28) (67)
56.	18.2	1232	1192		<sup>as</sup> (CC) (C2-C35) (31)
57.	14.88	1220	1179		(HCSC) (H5-C4-S19-C18) (21)
58.	40.1	1211	<b>1171</b>	<b>1178</b>	(HCS)(H5-C4-S19) (25) + (CN) (C32-N21) (20)
59.	9.67	1205	1165		(HCOC) (H-C46-O45-C40) (60)
60.	30.34	1200	1161		(HCS)(H5-C4-S19) (41) + (CN) (17)
61.	34.75	1196	1156		<sup>sc</sup> (HCS) (H5-C4-S19) (55)
62.	26.67	1171	<b>1132</b>	<b>1148</b>	<sup>sc</sup> (CH) <sub>ar, ring A</sub> (65)
63.	1.1	1171	1132		(HCOC) (H-C40-O45-C46) (36)
64.	12.11	1136	1099		<sup>sc</sup> (CH) <sub>ar, ring C</sub> (55)
65.	67.81	1132	<b>1094</b>	<b>1109</b>	(C-O) (C25-O28, C29-O28) (63)
66.	36.84	1129	1092		(CCOC) (C22-C51-O28-C29) (21)
67.	36.49	1129	1091		<sup>as</sup> (CC) (C6-C7) (19) + <sup>sc</sup> (CH) <sub>ring B</sub> (16)
68.	5.83	1083	1047		(HCOC) (HC25O28C29) (37) + <sup>out</sup> (HCO) (HC25O28) (44)
69.	12.84	1071	1035		<sup>as</sup> (CC) (C2-C4) (42) + (CO) (C46-O45) (16)
70.	31.16	1061	<b>1026</b>	<b>1043</b>	(CO) (C46-O45) (46)

71.	13.56	1056	1021		(CC) <sub>ar, ring A</sub> (29)
72.	47.7	1047	1013		(CO) (C25-C28) (17) + (CCN) <sub>morfolinil ring</sub> (17)
73.	119.42	1039	<b>1004</b>	<b>1024</b>	(CCO) (C4-C2-O1) (19)+ (CC) <sub>ar, ring A</sub> (15)
74.	10.67	1027	993		(CCC) <sub>ar, ring C</sub> (59)
75.	6.27	1018	984		(CC) <sub>(ring breathing mode)</sub> (47)
76.	2.01	1002	969		(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (72)
77.	102.89	996	<b>963</b>	<b>984</b>	(C=S) (C18=S20) (48)
78.	22.42	985	952		(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (53) + (C-O) (C2-O1) (17)
79.	44.98	983	<b>950</b>	<b>962</b>	(C-O) (C2-O1) (36) + (HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (24)
80.	1.03	967	935		(HCCC) <sub>ar, ring C (butterfly mode)</sub> (77)
81.	9.12	953	921		(HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (63) + <sup>out</sup> (OCCC) (O1-C2-C35-C) (20)
82.	9.16	916	886		(OCC) <sub>morfolinil ring</sub> (15)
83.	22.11	902	<b>872</b>	<b>885</b>	(CCC) <sub>ar, ring A</sub> (16)
84.	3.78	884	854		(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (52)
85.	15.83	878	<b>849</b>	<b>860</b>	(CO) (C25-O28) (48)
86.	17.02	875	846		(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> 15
87.	5.76	850	822		(HCNC) (H-C-N21-C18) (39)
88.	76.25	841	<b>813</b>	<b>827</b>	(CCC) <sub>ar, ring C</sub> (41)
89.	3.69	823	796		(HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (84)
90.	6.7	817	790		(C-N) (C21-C22)(47)
91.	71.58	781	<b>755</b>	<b>768</b>	(HCCC) <sub>ar, ring A</sub> (78)
92.	2.62	759	733		(CCCC) <sub>ring B</sub> (37)
93.	0.65	742	717		(CCCC) <sub>ring B</sub> (53) + ((HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (24)
94.	13.89	677	<b>654</b>	<b>665</b>	(OCCC) (O8-C6-C4-C2) (17)
95.	6.16	652	630		(CCC) <sub>ar, ring C</sub> (50)
96.	2.59	638	617		<sup>out</sup> (NCCC) (N21C32C29) (19) + (HCOC) <sub>morfolinil ring</sub> (16)
97.	33.33	618	<b>597</b>	<b>606</b>	(CCC) <sub>ar, ring A</sub> (35)
98.	9.29	592	572		(CCO) <sub>ring B</sub> (17) + <sup>s</sup> (C-S) (S19-C4) (17)
99.	6.96	548	530		(CCC) <sub>ar, ring C</sub> (17) + (CCC) <sub>ring B</sub> (16)
100.	6.1	545	527		(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (34) + (CCC) <sub>ar, ring A</sub> (17)
101.	7.93	543	525		(SNSC) (S20-N21-S19-C18) (62)
102.	22.42	541	<b>523</b>	<b>540</b>	(COC) (C25-O28-C29) (24) + <sup>s</sup> (C-S) (C18-S19) (16)
103.	23.96	529	<b>511</b>	<b>519</b>	(OCCC) (O45-C40-C38-C41) (38) + (HCCC) <sub>ar, ring C (butterfly mode)</sub> (15)
104.	0.36	480	464		<sup>sc</sup> (CCN) <sub>morfolinil ring</sub> (24) + <sup>out</sup> (CNC) (C22-N21-C32) (17)
105.	7.44	466	450		(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (16)

106.	4.23	450	435	<sup>sc</sup> (CCO) (C4-C2-O1) (31)
107.	6.46	428	414	(CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (24)
108.	0.52	426	411	(CCCC) <sub>ar, ring C</sub> (65) + (HCCC) <sub>ar, ring C</sub> (17)
109.	3.39	416	402	(HCNC) (H-C22-N21-C18) (20)
110.	3.89	394	381	(SC) (S20-C18-S19) (16)
111.	2.11	330	319	(SCS) (S19-C18-S20) (20)
112.	6.14	310	299	<sup>sc</sup> (CCC) (C6-C7-C9) (39)
113.	13.93	297	287	(SCS) (S19-C18-S20) (22) + (NCCC) (16)
114.	7.87	283	274	(SCS) (S19-C18-S20) (16) + (HCOC) (H-C-O28-C) (15)
115.	1.35	277	268	(CCS) (C2-C4-S19) (20)
116.	1.27	256	247	(CCCO) <sub>ring B</sub> (41)
117.	1.17	246	238	(HCOC) (H-C46-O45-C40) (38)
118.	2.89	212	205	(NCCO) <sub>morfolinil ring</sub> (18)
119.	2.76	195	188	(CCS) (C6-C4-S19) (15)
120.	1.15	169	163	<sup>sc</sup> (CCS) (C6-C4-S19) (24) + (CCCC) <sub>ar, ring C</sub> (19)
121.	1.1	135	130	<sup>out</sup> (NCS) (N21-C18-S19) (17)
122.	0.64	126	122	<sup>out</sup> (CCC) <sub>ar, ring A</sub> (31)
123.	1.27	98	95	(CSC) (C4-S19-C18) (28) + (CCCC) <sub>ar, ring A</sub> (16)
124.	1.35	94	91	(COCC) (C46-O45-C40-C38) (54)
125.	2.34	64	62	(CNCC) (C18-N21-C22-C25) (67)
126.	0.49	48	46	(COCC) (C17-O1-C2-C35) (25)
127.	2.17	43	41	(CNCC) (C18-N21-C32-C29) (41) + (CCSC) (C2-C4-S19-C18) (16)
128.	0.27	38	37	(CCSC) (C2-C4-S19-C18) (44)
129.	0.74	31	30	(CCCO) (C-C35-C2-O1) (52)
130.	1.16	29	28	(COCC) (C17-O1-C2-C35) (51) + (CCC) <sub>ar, ring A</sub> (17)
131.	0.48	17	16	(CNCC) (C18-N21-C-C) (51)
132.	0.12	6	6	(CCSC) (C-C4-S19-C18) (77)

Abrevieri: *v* - vibrație de valență, *v* - vibrație de deformare în plan, <sup>out</sup> - vibrație de deformare în afara planului, *sc* - vibrație de forfecare, *rock* - vibrație de balansare; *tw* - vibrație de răsucire, *t* - torsiune, *ar* - aromatic, *al* - alifatic, *s* - simetrice; *as* - asimetrice, Procentele PED mai mici de 15% nu sunt luate în considerare.



## CAPITOLUL V

### CALCULUL PARAMETRILOR MOLECULARI AI COMPUȘILOR 3-(N,N-DIETILDITIOCARBAMAT)-2-(4- METOXIFENIL)CROMAN-4-ON ȘI 3-(N-MORFOLINIL DITIOCARBAMAT)-2-(4-METOXIFENIL)CROMAN-4-ON

Potențialul chimic al compușilor 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on a fost evaluat prin calcularea unor descriptori moleculari care caracterizează hidrofobicitatea, hidrofilicitatea, efectul steric și interacțiunile electronice dintre flavanonele studiate și receptorii lor biologici. Energiile orbitalilor moleculari de frontieră, HOMO și LUMO, precum și diferența dintre ele ( $E_{\text{gap}}$ ) au fost folosite pentru a caracteriza moleculele din punct de vedere al stabilității/reactivității lor chimice. Deopotrivă, s-a calculat și harta potențialului electrostatic molecular (MEP) în vederea identificării părților structurale, care pot interacționa cu speciile moleculare electrophile/nucleofile.

#### ***V.1. Detalii computaționale***

Pentru flavanonele investigate în acest studiu s-au calculat următorii parametri moleculari: coeficientul de partiție octanol/apă (LogP), factorul de hidrofilicitate ( $H_y$ ), aria suprafeței accesibile solventului (SASA), aria suprafeței polare folosind contribuții polare ale N, O, S (TPSA), masa moleculară (MW), volumul molecular ( $V$ ), refractivitatea molară Ghose-Crippen (AMR), numărul de donori de legături de hidrogen (HBD) și numărul de acceptori de legături de hidrogen (HBA). Calculul descriptorilor enumerați mai sus s-a efectuat cu ajutorul programelor HyperChem 8.0.3 [69] și Dragon 5.5. [70]. Parametrii electronici precum momentul de dipol (DM), energiile orbitalilor moleculari de frontieră:  $E_{\text{LUMO}}$  (energia celui mai jos orbital molecular liber) și  $E_{\text{HOMO}}$  (energia celui mai înalt orbital molecular ocupat) au fost obținuți din fișierul *.log*, fișier rezultat în urma optimizării structurilor moleculare cu programul Gaussian 03 [58]. În plus, pentru a obține o imagine completă asupra potențialului chimic compușilor, au fost

calculați și următorii parametri: duritatea chimică sau rigiditatea chimică ( $\chi$ ), flexibilitatea chimică ( $\sigma$ ), electronegativitatea ( $\chi$ ), indicele de electrofilicitate ( $\chi^+$ ).

Orbitalii moleculare de frontieră HOMO și LUMO sunt caracteristici importante care indică modul în care o moleculă interacționează cu alte specii chimice. Orbitalul molecular HOMO acționează ca donator de electroni în timp ce orbitalul LUMO acționează ca acceptor de electroni. Energia  $E_{\text{gap}}$ , obținută ca diferență dintre energia orbitalului LUMO și energia orbitalului HOMO, caracterizează stabilitatea/reactivitatea chimică moleculară fiind deci o măsură a conductivității electronice. Din acest motiv,  $E_{\text{gap}}$  aceasta poate fi considerat un parametru critic pentru evaluarea proprietăților electrice de transport molecular.

Potențialul electrostatic molecular (MEP) oferă informații în ceea ce privește efectul electrostatic net produs într-un punct din vecinătatea moleculei de către distribuția totală de sarcină a moleculei, adică de electroni și nuclee. Potențialul electrostatic molecular este corelat cu momentul de dipol, electronegativitatea, sarcina parțială și reactivitatea chimică a moleculei. Diagrama MEP tridimensională ilustrează polaritatea relativă a moleculei și este foarte utilă pentru identificarea situs-urilor unde pot să apară atacuri electrophile/nucleofile [71]. Pentru cei doi compuși investigați în acest studiu, s-a determinat potențialul electrostatic molecular prin metoda cuantică B3LYP/6-311G(d,p), în scopul de a investiga zonele reactive prezente în hărțile MEP ale moleculelor. Orbitalii moleculare de frontieră și harta potențialului electrostatic molecular au fost generate cu ajutorul programului Avogadro [72].

## V.2. Rezultate și discuții

### V.2.1. Descriptori moleculari

Importanța descriptorilor moleculari este dovedită prin largă lor aplicabilitate în numeroase domenii de cercetare cum ar fi: fizica, chimia, biologia moleculară, medicina etc. [73-75]. Descriptorii moleculari enumerați în paragraful anterior caracterizează trei tipuri de interacțiuni ce apar între molecule și receptorii lor biologici, și anume: interacțiuni sterice (MW,

SASA, V, AMR, TPSA), interacțiuni hidrofobe/hidrofilice (LogP, Hy) și interacțiuni electronice (DM, IE, EA,  $\sigma$ ,  $\pi$ ,  $\delta$ ).

Regulile lui Lipinski numite în "Regula celor cinci" (Ro5) sunt acele condiții preliminare pe care trebuie să le îndeplinească un compus chimic pentru a putea fi un candidat la "funcția" de medicament. Cele patru condiții ale lui Lipinski [76] sunt: valoarea numărului de donori de legături de hidrogen trebuie să fie mai mic sau egal cu 5 (HBD ≤ 5), valoarea numărului de acceptori de legături de hidrogen, trebuie să fie mai mic sau egal cu 10 (HBA ≤ 10), masa moleculară să fie mai mic sau egal cu 500 u.a.m. (MW ≤ 500) și valoarea coeficientului de partiție octanol/ap să fie mai mic sau egal cu 5 (LogP ≤ 5). În general, se consideră un compus chimic îndeplinește totuși regulile lui Lipinski chiar dacă încalcă una din reguli, celelalte trei fiind îndeplinite.

În cazul compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on, valorile descriptorilor moleculari amintiți mai sus pentru ambii izomeri respectă toate criteriile lui Lipinski (vezi Tabelul 5) cu excepția parametrului LogP care este ușor mai mare decât 5 și anume, LogP = 5.274. Menționăm însă că în cazul compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on, toate valorile descriptorilor moleculari îndeplinesc regulile lui Lipinski (vezi Tabelul 6).

Tabelul 5 Parametrii moleculari ai diastereoizomerilor compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on calculați prin metoda cuantică DFT/B3LYP/6-311G(d,p)

Descriptorul molecular	Izomerul anti	Izomerul sin
<b>MW</b> (a.m.u.)	<b>401.59</b>	<b>401.59</b>
SASA ( $\text{Å}^2$ )	645.6	645.6
V ( $\text{Å}^3$ )	1116.93	1118.43
AMR ( $\text{Å}^3$ )	114.77	114.77
TPSA ( $\text{Å}^2$ )	96.16	96.16
<b>LogP</b>	<b>5.274</b>	<b>5.274</b>
Hy (eV)	-0.769	-0.769
<b>HBD</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>HBA</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

Tabelul 6 Parametrii moleculari ai diastereoizomerilor compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on calculați prin metoda cuantică

*DFT/B3LYP/6-311G(d,p)*

Descriptorul molecular	izomerul anti	izomerul sin
<b>MW</b> (a.m.u.)	<b>415.57</b>	<b>415.57</b>
SASA (Å <sup>2</sup> )	630.47	633.59
V (Å <sup>3</sup> )	1103.89	1104.52
AMR (Å <sup>3</sup> )	114.354	114.354
TPSA (Å <sup>2</sup> )	105.39	105.39
<b>LogP</b>	<b>4.264</b>	<b>4.264</b>
Hy (eV)	-0.742	-0.742
<b>HBD</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>HBA</b>	<b>7</b>	<b>7</b>

Un alt criteriu preliminar folosit pentru testarea compuşilor chimici în scopul proiectării de medicamente noi sunt indicii "drug-like" GVW (Ghose-Viswanadhan-Wendoloski). Dacă un compus are valoarea 1 pentru unul din indicii GVW înseamnă că acel compus are anse să fie medicament în timp ce valoarea 0 indică o probabilitate nulă [77]. Valorile acestor indici pentru compușii investigați sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7 Indicii drug-like Ghose-Viswanadhan-Wendoloski ai compuşilor 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

Indice "drug-like" GVW	3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on	3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on
<i>drug-like (80%)</i>	1	1
<i>anti-inflamator (80%)</i>	0	1
<i>antipsihotic (80%)</i>	0	1
<i>antipsihotic (50%)</i>	0	1
<i>antihipertensiv (80%)</i>	0	1
<i>antineoplasic (80%)</i>	0	1
<i>anti-infecțios (80%)</i>	0	1
<i>antidepresiv (80%)</i>	0	0

Analizând rezultatele indicilor GVW (Tabelul 7) pentru compuşii investigați se observă că 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-

metoxifenil)croman-4-on are valoarea 1 pentru toți indicii exceptând pe cel antidepresiv. În plus, tot pentru acest compus se constată că există un singur indice GVW (50%) cu valoarea 1 și anume indicele antipsihotic. Prin urmare compusul 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on are proprietăți terapeutice și cercetarea/testarea lui ulterioară este necesară.

Pentru interpretarea valorilor descriptorilor moleculari ai celor doi compuși investigați, s-a realizat o comparație cu descriptorii moleculari ai alte flavanone și anume naringenina [78]. Acest compus are un nivel ridicat de reactivitate, activitatea sa farmacologică fiind semnificativă [79,80]. Tabelele 8 și 9 indică faptul că energia  $E_{\text{gap}}$ , energia de ionizare, electronegativitatea, duritatea chimică și indicele de electrofilicitate ale compușilor analizați sunt mai mari (4.23 eV, 5.96 eV, 3.84 eV, 2.11 eV și respectiv 3.49 eV pentru compusul 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 4.06 eV, 5.86 eV, 3.83 eV, 2.03 eV și 3.61 eV pentru 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on) decât valorile obținute pentru naringenină (0.31 eV, 0.34 eV, 0.18 eV, 0.15 eV și respectiv 0.10 eV). Deci compușii analizați în acest studiu sunt mai puțin reactivi decât naringenina. Totuși valorile parametrilor moleculari enumerați mai sus îi încadrează în categoria compușilor cu activitate chimică medie. În plus, comparând valorile energiei  $E_{\text{gap}}$  și a indicelui de electrofilicitate ale celor doi compuși (Tabelele 8 și 9) remarcăm faptul că 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on (4.06 și 3.61 eV) este mai reactiv decât compusul 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on (4.23 și 3.49 eV), deoarece valorile descriptorilor menționați sunt mai mici în cazul primului compus.

*Tabelul 8 Parametrii chimici ai diastereoizomerilor compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on calculați prin metoda cuantică DFT/B3LYP/6-311G(d,p)*

Parametrul chimic	Izomerul anti	Izomerul sin
DM (debye)	3.56	5.75
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-5.96	-5.96
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-1.73	-1.73
$E_{\text{gap}}$ (eV)	4.23	4.23
IE (eV)	5.96	5.96

EA (eV)	1.73	1.73
(eV)	2.11	2.03
(eV)	0.24	0.246
(eV)	3.84	3.90
(eV)	3.49	3.75

*Tabelul 9 Parametrii chimici ai diastereoizomerilor compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on calculați prin metoda cuantică DFT/B3LYP/6-311G(d,p)*

Parametrii chimici	Izomerul anti	Izomerul sin
DM (debye)	3.15	3.80
E <sub>HOMO</sub> (eV)	-5.86	-5.54
E <sub>LUMO</sub> (eV)	-1.80	-1.74
E <sub>gap</sub> (eV)	4.06	3.80
IE (eV)	5.86	5.54
EA (eV)	1.80	1.74
(eV)	2.03	1.9
(eV)	0.25	0.26
(eV)	3.83	3.64
(eV)	3.61	3.49

În cazul compușilor 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on lipsa dublei legături dintre atomii de carbon din pozițiile 2 și 3 conduce la o limitare a conjugării asupra întregii molecule și astfel distribuția de sarcină a orbitalilor moleculari HOMO și LUMO (Fig. 12 și 13) apare puternic separat pe grupul ditiocarbamat și respectiv, pe inelul benzopiran.

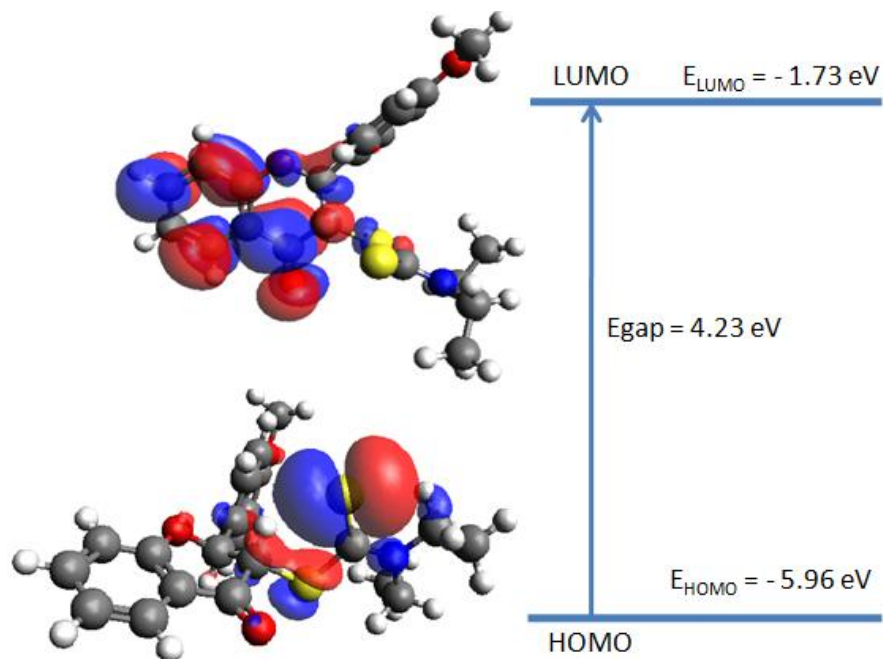


Fig. 12 Orbitalii moleculare HOMO și LUMO ai izomerului *anti* ai compusului 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

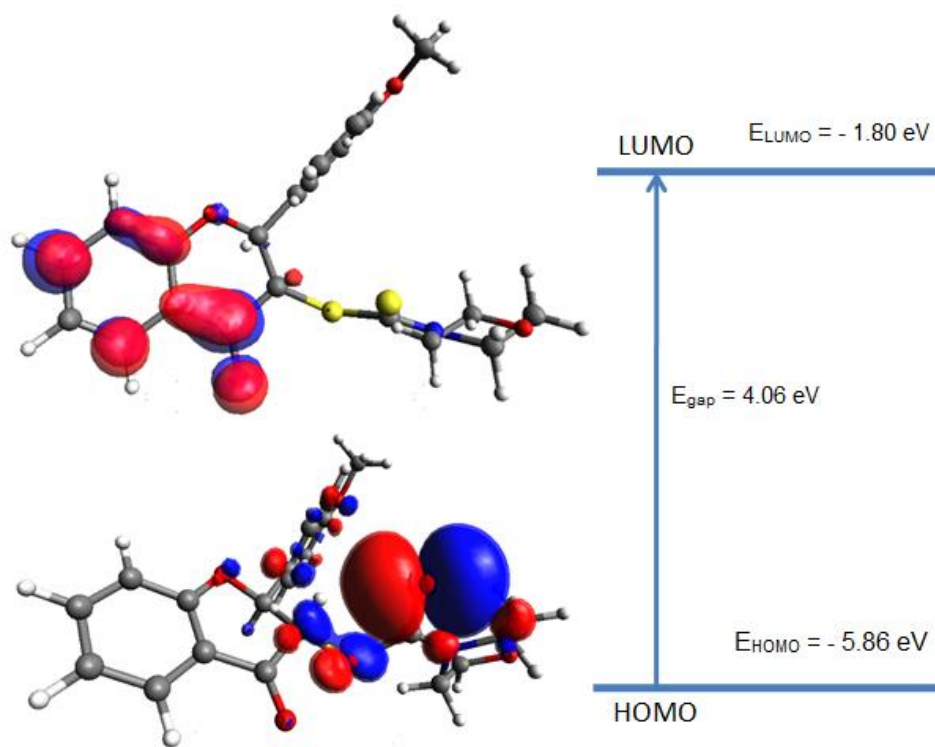


Fig. 13 Orbitalii moleculare HOMO și LUMO ai izomerului *anti* ai compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

### V.2.2. Harta potențialului electrostatic molecular

Pentru a identifica situs-urile reactive sensibile la atacul electrofil/nucleofil, au fost calculate hărțile MEP (Fig. 14 și 15) pentru structurile optimizate ale compuşilor investigați. Regiunile cu cel mai mare potențial electrostatic negativ sunt colorate în roșu, cele cu cel mai mare potențial electrostatic pozitiv în albastru. Regiunile cu potențial zero sunt reprezentate în culoarea verde. Potențialul electrostatic crește în următoarea ordine: roșu < portocaliu < galben < verde < albastru [81].

Harta potențialului electrostatic molecular al izomerului *anti* al compusului 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on (Fig. 15) prezintă patru situs-uri posibile pentru atacul electrofil, și anume cu unul mai mult decât compusul 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on (Fig. 14). Acest situs este localizat în jurul atomului de oxigen din gruparea morfolinil. În consecință, putem spune că 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on este mai sensibil la atacul electrofil decât 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on.

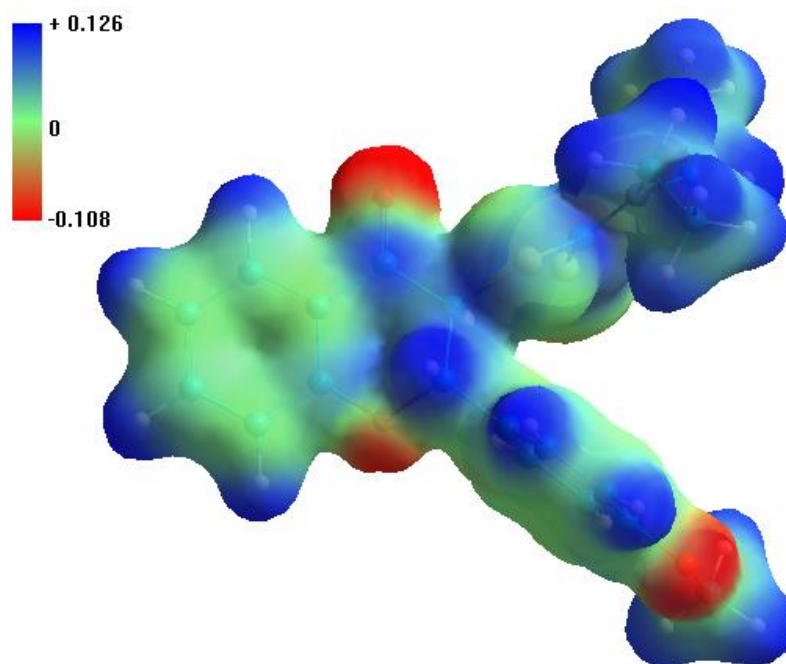


Fig. 14 Harta potențialului electrostatic molecular a izomerului *anti* 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on



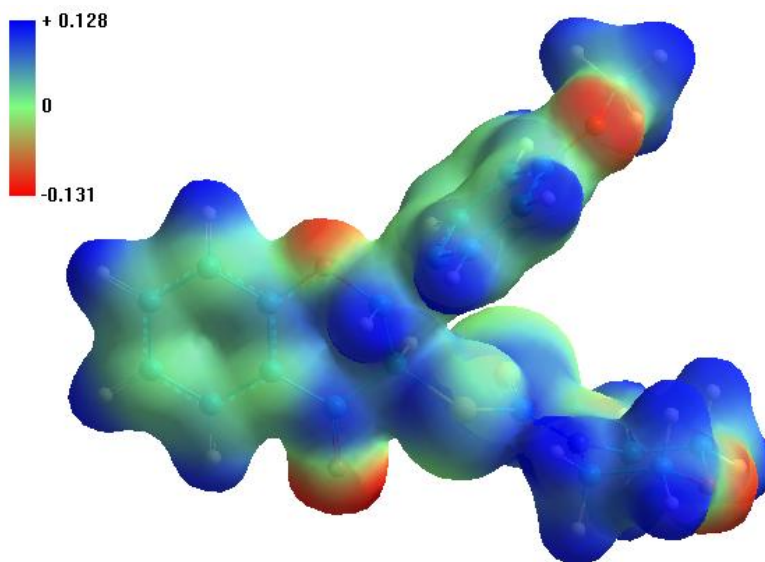


Fig. 15 Harta potențialului electrostatic molecular a izomerului *anti* 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on

## CAPITOLUL VI

### CONSTRUIREA UNUI MODEL QSAR UTILIZÂND UN SET DE FLAVONOIDE CU PROPRIETĂȚI ANTICANCER

Modelul QSAR descrie modul în care activitatea biologică a unor compuși depinde de descriptorii moleculari ce caracterizează structura chimică a compușilor respectivi [82]. Un pas important în construirea unui astfel de model este găsirea acelor descriptori moleculari care caracterizează cel mai bine legătura activității biologice cu structura chimică a moleculelor. Scopul acestui studiu a fost de a identifica și optimiza relația dintre activitatea anti-invazivă și parametrii QSAR ai unui set de flavonoide utilizând *funcția Fisher*, analiza componentelor principale (PCA) și regresia liniară multiplă (MLR).

#### **VI.1. Detalii experimentale**

##### **VI.1.1. Compușii din baza de date și descriptorii QSAR**

Baza de date utilizată în acest studiu este compusă din 22 de flavonoide cu activitate anti-proliferativă împotriva carcinomului colorectal

uman HT-29 [83]. Activitatea anti-proliferativă este cuantificată pe baza activității  $EC_{50}$  [84] care indică potențialul farmacologic și reprezintă concentrația molară a unui agonist care produce 50% din efectul inhibitor maxim posibil [85]. Compușii flavonoidici din baza de date au fost împărțiți în două clase în funcție de intensitatea activității antiproliferative astfel clasa A formată din 12 flavonoide cu activitate anti-invazivă intens ( $EC_{50} < 100 \mu M$ ) și clasa LA formată din 10 flavonoide cu activitate anti-invazivă redusă ( $100 \mu M < EC_{50} < 200 \mu M$ ). Geometriile structurilor moleculare ale compușilor flavonoidici au fost optimizate prin metoda semi-empirică AM1 bazată pe algoritmul Polak-Ribiere folosind programul *HyperChem 8.03* [69]. Descriptorii moleculari teoretici au fost calculați pentru structurile moleculare optimizate utilizând opțiunea *QSAR Properties* a programului *HyperChem 8.03*.

Un număr total de 18 descriptorii moleculari QSAR au fost obținuți pentru fiecare compus flavonoidic. Paisprezece dintre ei au fost obținuți în mod direct, și anume: aria suprafeței Van der Waals a moleculei ( $S_{av}$ ), aria suprafeței accesibile solventului ( $S_{aa}$ ), volumul molecular ( $Vol$ ), energia de hidratare ( $HE$ ), coeficientul de partiție între octanol și apă ( $LogP$ ), refractivitatea molară ( $MR$ ), polarizabilitatea moleculară ( $Pol$ ), energia celui mai jos orbital molecular liber ( $E_{LUMO}$ ) și energia celui mai înalt orbital molecular ocupat ( $E_{HOMO}$ ), momentul de dipol ( $DM$ ), energia minimă ( $E_{min}$ ), energia totală ( $E_t$ ), căldura de formare ( $DHF$ ) și energia electronică ( $E_e$ ), iar patru descriptorii (afinitatea electronică ( $EA$ ), duritatea chimică ( $\chi$ ), electronegativitatea Mulliken ( $\chi$ ) și energia  $gap$  ( $E_{gap}$ )), au fost calculați prin intermediu unor formule din cei precedenți.

## **VI.2. Rezultate și discuții**

### **VI.2.1. Descriptorii QSAR cu puterea de discriminare cea mai mare**

Au fost realizate mai multe modele PCA utilizând diferite combinații a celor șapte descriptorii selectați ( $E_{LUMO}$ ,  $E_{HOMO}$ ,  $E_{gap}$ ,  $DM$ ,  $EN$ ,  $S_{aa}$  și  $LogP$ ). Un model PCA eficient în discriminarea dintre flavonoidele active și cele mai puțin active ar trebui să utilizeze drept date de intrare cât mai puțini descriptorii și un număr cât mai mic de componente principale. Cel mai

performant model PCA a fost obținut utilizând cinci descriptori moleculari:  $E_{\text{HOMO}}$ , DM, LogP,  $\sigma$  și Saa [86,87].

Așa cum se observă din Fig. 16 componenta principală PC1 asigură o discriminare foarte bună a flavonoidelor în funcție de intensitatea activității biologice. Flavonoidele care formează clasa A sunt caracterizate prin scoruri PC1 pozitive, iar cele care aparțin clasei LA au scoruri PC1 negative. Acesta este un rezultat bun ținând seama de faptul, că PC1 și PC2 reprezintă 42.84% respectiv 28.85% din varianța totală, varianța explicată cumulată fiind 71.69%.

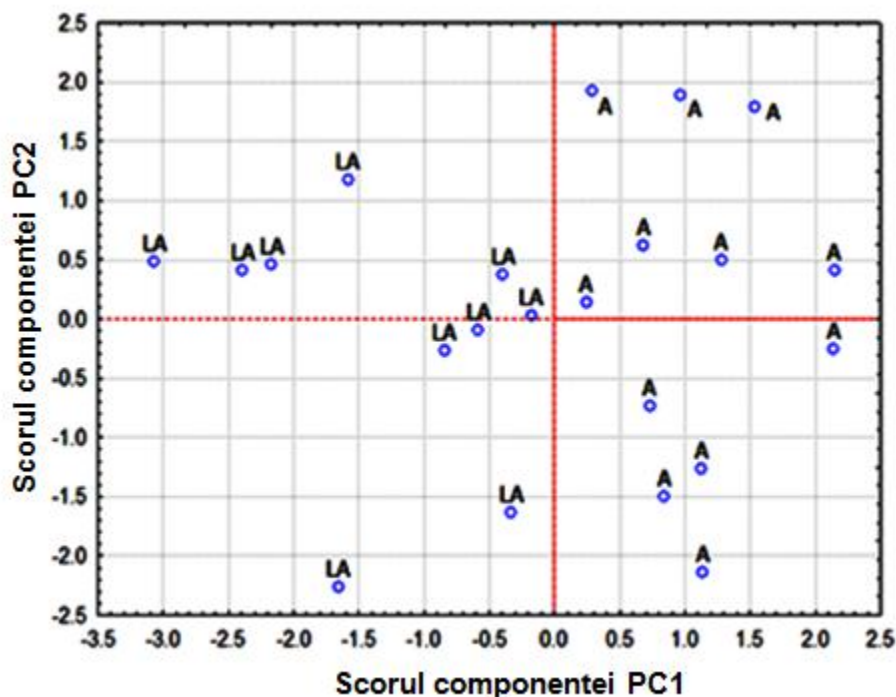


Fig. 16 Scorul componentei PC2 în funcție de scorul componentei PC1

### VI.2.2. Descriptorii QSAR cu putere de modelare cea mai mare

Analiza MLR a fost efectuată cu scopul identificării celui mai bun model QSAR folosind cinci descriptori moleculari drept variabile predictor. Procedura standard de regresie s-a aplicat introducând în model, în mod simultan toate variabilele predictor. Modelul MLR cel mai semnificativ a reținut doar patru descriptori moleculari din cei cinci și anume: Vol, LogP,  $E_{\text{HOMO}}$  și DM. Descriptorul molecular  $E_{\text{LUMO}}$  nu s-a dovedit a fi un predictor semnificativ în acest model și astfel a fost eliminat. O privire de ansamblu

asupra modelului MLR este dat de coeficientul de corelație  $R$ , de pătratul valorii lui  $R$  și de valoarea ajustată a pătratului lui  $R$ , care au următoarele valori: 0.813, 0.661 și, respectiv 0.582. Aceste valori sunt acceptabile, combinația ponderată a descriptorilor moleculari fiind explicată în procent de 66,1% din varianța lui  $\text{Log}(EC_{50})$ . Valoarea lui  $p$  este de 0.0006, fiind astfel mai mică decât pragul de semnificație de 0,05. În ceea ce privește determinarea coliniarității predictorilor, s-a obținut un factor foarte bun de inflație a varianței, adică  $VIF = 2.95$ , care este mult mai mic decât valoarea de prag de 10 [88].

Analiza MLR generează o ecuație utilă care poate fi utilizată în estimarea valorilor  $\text{Log}(EC_{50})$  ale flavonoidelor pe baza acestor parametri. Ecuația obținută, pentru  $\text{Log}(EC_{50})$  este:

$$\text{Log}(EC_{50}) = 1.978 - 0.115\text{Vol} - 0.095\text{LogP} - 0.139E_{\text{HOMO}} + 0.079\text{DM} \quad (3)$$

$N = 22$ ,  $R = 0.813$ ,  $p = 0.0006$ ,  $F_{4,22} = 8.3$

Valorile estimate pentru  $\text{Log}(EC_{50})$  au fost obținute utilizând metoda de *validare încrucișată* (cross-validation). Fig. 17 prezintă corelația dintre valorile estimate și cele experimentale pentru  $\text{Log}(EC_{50})$ . Corelația este destul de bună, punctele asociate compușilor fiind situate de-a lungul diagonalei. De asemenea, ecuația (3) indică faptul că modelul rezultat depinde de patru descriptori semnificativi ce caracterizează cele trei tipuri de interacțiuni care apar între compușii chimici și receptorii lor biologici și anume: interacțiunea hidrofobă ( $\text{LogP}$ ), interacțiunea sterică ( $\text{Vol}$ ) și interacțiunea electronică ( $E_{\text{HOMO}}$  și  $\text{DM}$ ).

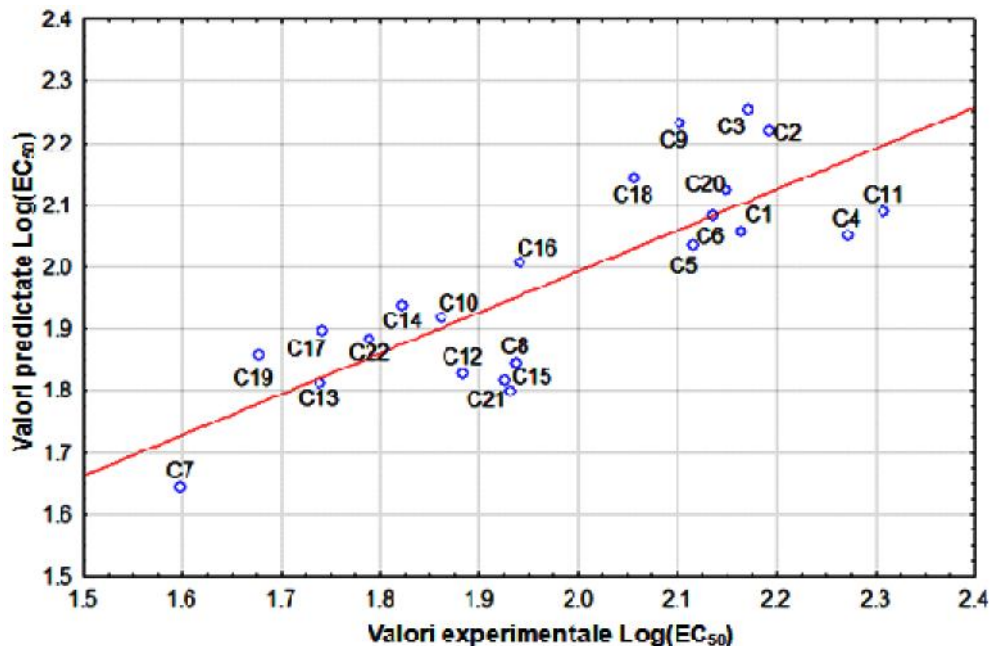


Fig. 17 Valorile estimate ale Log(EC<sub>50</sub>) în funcție de cele experimentale

## CAPITOLUL VII CONCLUZII

În capitolele III și IV au fost investigate structurile moleculare și modurile vibraționale ale doi compuși noi de sinteză și anume: 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on. Analiza vibrațională a fost realizată pentru starea fundamentală folosind spectroscopia ATR-FTIR și modelarea teoretică DFT prin metoda B3LYP/6-311G (d,p). Parametrii geometrici (lungimea legăturilor și unghiurile dintre legături) calculați pentru flavanonele studiate sunt în concordanță cu datele cristalografice. În ce privește numerele de undă teoretice, acestea sunt în concordanță cu numerele de undă experimentale precum și cu cele raportate în studiile de specialitate. De asemenea s-a realizat o atribuire detaliată a celor 132 și respectiv 143 de moduri normale de vibrație ale celor două flavanone folosind analiza distribuției energiei potențiale.

În capitoul V s-au calculat principalii descriptori moleculari ce caracterizează interacțiunile hidrofobe/hidrofile, sterice și electronice dintre compușii analizați: 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-

on și 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on și receptorii lor biologici. Ambii compuși analizați au o activitate chimică mai slabă decât a naringeninei, o flavanon cu un nivel ridicat de reactivitate. Valorile parametrilor electronici indică o activitate chimică semnificativă a compușilor investigați, 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on fiind însă mai reactiv decât 3-(N,N-dietilditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on, fapt confirmat și în urma analizei hărții potențialului electrostatic molecular. Ambii compuși îndeplinesc regulile extinse ale lui Lipinski privind biodisponibilitatea și absorbția medicamentului. În plus, compusul 3-(N-morfolinil ditiocarbamat)-2-(4-metoxifenil)croman-4-on prezintă potențiale propriety terapeutice în urma evaluării indicilor GVW și astfel a fost acceptat, după o serie de teste preliminare, pentru a fi testat pe o linie de 60 de celule canceroase la Institutul Național de Cancer din S.U.A.

În capitolul VI s-a arătat faptul că îmbinarea analizei în componente principale cu funcția Fisher este o metodă foarte utilă ce poate fi aplicată pentru atribuirea identității de clasă a flavonoidelor în funcție de intensitatea activității lor anti-proliferative. Modelul construit pe baza tehnicii regresiei liniare multiple (MLR) a explicat faptul că putem estima valorile  $EC_{50}$  dacă cunoaștem următorii parametri QSAR:  $E_{HOMO}$ , DM, LogP și Vol. De asemenea modelul MLR ne ajută la estimarea cantitativă a activității anti-invasive a noi flavonoide pe baza parametrilor lor QSAR.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIV

- [1] L. Bravo, Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance, *Nutrition Reviews*, 56 (11) (1998) 317-333;
- [2] I. Urquiaga, F. Leighton, Plant Polyphenol Antioxidants and Oxidative Stress, *Biological Research*, 33 (2) (2000) 55-64;
- [3] C.A. Rice-Evans, L. Packer, *Flavonoids in Health and Disease, Second Edition*, CRC Press, 2003, New York, ISBN 9780824742348;
- [4] P.F. Pinheiro, G.C. Justino, *Structural Analysis of Flavonoids and Related Compounds – A Review, of Spectroscopic Applications*, 33-56,

Phytochemicals – A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health, Edited by Venketeshwer Rao, 2012, Croatia, ISBN 978-953-51-0296-0;

[5] M.J. Kim, Y.J. Kim, H.J. Park, J.H. Chung, K.H. Leem, H.K. Kim, Apoptotic effect of red wine polyphenols on human colon cancer SNU-C4 cells, *Food and Chemical Toxicology*, 44 (6) (2006) 898-902;

[6] S. Petti, C. Scully, *Polyphenols, oral health and disease: A review*, *Journal of Dentistry*, 37 (6) (2009) 413-423;

[7] H. Bennani, A. Drissi, F. Giton, L. Kheuang, J. Fiet MD, A. Adlouni, *Antiproliferative effect of polyphenols and sterols of virgin argan oil on human prostate cancer cell lines*, *Cancer Detection and Prevention*, 31 (1) (2007) 64-69;

[8] A. Cilla, A. González-Sarrías, F.A. Tomás-Barberán, J.C. Espín, R. Barberá, *Availability of polyphenols in fruit beverages subjected to in vitro gastrointestinal digestion and their effects on proliferation, cell-cycle and apoptosis in human colon cancer Caco-2 cells*, *Food Chemistry*, 114 (3) (2009) 813-820;

[9] A.S.N. Formagio, C.A.L. Kassuya, F. Formagio Neto, C.R.F. Volobuff, E.K.K. Iriguchi, M. do C. Vieira, M.A. Foglio, *The flavonoid content and antiproliferative, hypoglycaemic, anti-inflammatory and free radical scavenging activities of Annona dioica St. Hill*, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13 (14) (2013) 1-8;

[10] G.K.B. Lopes, H.M. Schulman, M. Hermes-Lima, *Polyphenol tannic acid inhibits hydroxyl radical formation from Fenton reaction by complexing ferrous ions*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1472 (1-2) (1999) 142-152;

[11] I.K. Lee, Y.S. Kim, Y.W. Jang, J.Y. Jung, B.S. Yum, *New antioxidant polyphenols from the medicinal mushroom Inonotus obliquus*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (24) (2007) 6678-6681;

- [12] J. Sun, J. Yao, S. Huang, X. Long, J. Wang, E. García-García, *Antioxidant activity of polyphenol and anthocyanin extracts from fruits of Kadsura coccinea (Lem.) A.C. Smith*, Food Chemistry, 117 (2) (2009) 276-281;
- [13] D. Amic, D. Davidovic-Amic, D. Beslo, V. Rastija, B. Lucic, N. Trinajstić, *SAR and QSAR of the Antioxidant Activity of Flavonoids*, Current Medicinal Chemistry, 14 (7) (2007) 827-845;
- [14] D.D. Orhan, B. Ozcelik, S. Ozgen, F. Ergun, *Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids*, Microbiological Research, 165 (6) (2010) 496-504;
- [15] T.P. Tim Cushnie, A.J. Lamb, *Review Antimicrobial activity of flavonoids*, International Journal of Antimicrobial Agents 26 (5) (2005), 343-356;
- [16] E. Hirose, M. Matsushima, K. Takagi, Y. Ota, K. Ishigami, T. Hirayama, Y. Hayashi, T. Nakamura, N. Hashimoto, K. Imaizumi, K. Baba, Y. Hasegawa, T. Kawabe, *Involvement of Heme Oxygenase-1 in Kaempferol-Induced Anti-Allergic Actions in RBL-2H3 Cells*, Inflammation, 32 (2) (2009) 99-107;
- [17] A.J. Vlietinck, L. Van Hoof, J. Totté, A. Lasure, D.V. Berghe, P.C. Rwangabo, J. Mvukiyumwami, *Screening of hundred Rwandese medicinal plants for antimicrobial and antiviral properties*, Journal of Ethnopharmacology, 46 (1) (1995) 31-47;
- [18] A.R. Tapas, D.M. Sakarkar, R.B. Kakde, *Flavonoids as Nutraceuticals: A Review*, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 7 (3) (2008) 1089-1099;
- [19] B.S. Vatkar, A.S. Pratapwar, A.R. Tapas, S.R. Butle, B. Tiwari, *Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Flavanone Derivatives*, International Journal of ChemTech Research, 2 (1) (2010) 504-508;



- [20] J.M. Patel, *A review of potential health benefits of flavonoids*, Lethbridge Undergraduate Research Journal, 3 (2) (2008) 1-5;
- [21] T. Guardia, A.E. Rotelli, A.O. Juarez, L.E. Pelzer, *Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat*, Farmaco (Società chimica italiana: 1989), 56 (9) (2001) 683-687;
- [22] W.M. Loke, J.M. Proudfoot, S. Stewart, A.J. McKinley, P.W. Needs, P.A. Kroon, J.M. Hodgson, K. D. Croft, *Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: Lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity*, Biochemical Pharmacology, 75 (5) (2008) 1045-1053;
- [23] A.G. Lafuente, E. Guillamon, A. Villares, M.A. Rostagno, J.A. Martinez, *Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease*, Inflammation Research, 58 (9) (2009) 537-552;
- [24] G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, F. Capasso, *Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs*, Life Sciences, 65 (4) (1999) 337-353;
- [25] G.F. Passos, E.S. Fernandes, F.M. da Cunha, J. Ferreira, L.F. Pianowski, M.M. Campos, J.B. Calixto, *Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from Cordia verbenacea*, Journal of Ethnopharmacology, 110 (2) (2007) 323-333;
- [26] T. Hirano, S. Higa, J. Arimitsu, T. Naka, Y. Shima, S. Ohshima, M. Fujimoto, T. Yamadori, I. Kawase, Toshio Tanaka, *Flavonoids such as Luteolin, Fisetin and Apigenin Are Inhibitors of Interleukin-4 and Interleukin-13 Production by Activated Human Basophils*, International Archives of Allergy Immunology, 134 (2) (2004) 135-140;
- [27] C. Yuting, Z. Rongliang, J. Zhongjian, J. Yong, *Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants*, Free Radical Biology and Medicine, 9 (1) (1990) 19-21;

- [28] E. Szliszka, E. Kostrzewa-Susłow, J. Bronikowska, D. Jaworska, T. Janeczko, Z.P. Czuba, W. Krol, *Synthetic Flavanones Augment the Anticancer Effect of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)*, *Molecules*, 17 (10) (2012) 11693-11711;
- [29] K. Roy, S. Kar, R.N. Das, *A Primer on QSAR/QSPR Modeling Fundamental Concepts*, Springer Briefs in Molecular Science, 2015, India, ISBN 9783319172811;
- [30] C. Nantasenamat, C. Isarankura-Na-Ayudhya, T. Naenna, V. Prachayasittikul, *Review article: A practical overview of quantitative structure-activity relationship*, *EXCLI Journal*, 8 (2009) 74-88, ISSN 1611-2156;
- [31] J.P.J. Marais, B. Deavours, R.A. Dixon, D. Ferreira, Chapter 1: *The stereochemistry of flavonoids*, *The Science of Flavonoids*, Edited by Erich Grotewold, Springer, Ohio 43210, 2006, USA;
- [32] S. Kumar, A.K. Pandey, *Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview*, *The Scientific World Journal*, 2013 (2013) 11-12;
- [33] \*\*\* <http://medicalxpress.com/news/2013-05-compound-mediterranean-diet-cancer-cells.html>
- [34] M. Venigalla, E. Gyengesi, G. Münch, *Curcumin and Apigenin – novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer’s disease*, *Neural Regeneration Research*, 10 (8) (2015) 1181-1185;
- [35] C. Kwik-Urbe, R.M. Bektash, *Cocoa flavanols - measurement, bioavailability and bioactivity*, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17 (Suppl 1) (2008) 280–283;
- [36] Z. Charrouf, D. Guillaume, *Phenols and polyphenols from Argania spinosa*, *American Journal of Food Technology*, 2 (7) (2007) 679-683;
- [37] S. Someya, Y. Yoshiki, K. Okubo, *Antioxidant compounds from bananas (Musa cavendish)*, *Food Chemistry*, 79 (3) (2002) 351-354;

- [38] L. Coward, N.C. Barnes, K.D.R. Setchell, S. Barnes, *Genistein, daidzein, and their O-glycoside conjugates: Antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 41 (11) (1993) 1961-1967;
- [39] P.B. Kaufman, J.A. Duke, H. Brielmann, J. Boik, J.E. Hoyt, *A Comparative Survey of Leguminous Plants as Sources of the Isoflavones, Genistein and Daidzein: Implications for Human Nutrition and Health*, The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 3 (1) (1997) 7-12;
- [40] S. Medjakovic, A. Jungbauer, *Red clover isoflavones biochanin A and formononetin are potent ligands of the human aryl hydrocarbon receptor*, The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 108 (1-2) (2008) 171-177;
- [41] E. Hvattum, *Determination of phenolic compounds in rose hip (Rosa canina) using liquid chromatography coupled to electrospray ionisation tandem mass spectrometry and diode-array detection*, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 16 (7) (2002) 655-662;
- [42] I. Erlund, E. Meririnne, G. Alfthan, A. Aro, *Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice*, Journal of Nutrition, 131 (2) (2001) 235-241;
- [43] R. Bugianesi, G. Catasta, P. Spigno, A. D'Uva, G. Maiani, *Naringenin from cooked tomato paste is bioavailable in men*, Journal of Nutrition, 132 (11) (2002) 3349-3352;
- [44] J.A. Ross, C.M. Kasum, *Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety*, Annual Review of Nutrition 22 (2002) 19-34;
- [45] A. Basli, S. Soulet, N. Chaher, J.M. Mérillon, M. Chibane, J.P. Monti, T. Richard, *Wine polyphenols: potential agents in neuroprotection-Review Article*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2012 (2012) 1-14;

- [46] U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.0. Nutrient Data Laboratory Home Page: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/ flav>
- [47] R.J. Nijveldt, E. van Nood, D.E.C. van Hoorn, P.G. Boelens, K. van Norren, P.A.M. van Leeuwen, *Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications*, American Journal of Clinical Nutrition, 74 (4) (2001) 418-425;
- [48] \*\*\* <http://www.phytochemicals.info/phytochemicals/cyanidin.php>
- [49] F. Afaq, D.N. Syed, A. Malik, N. Hadi, S. Sarfaraz, M.H. Kweon, N. Khan, M.A. Zaid, H. Mukhtar, *Delphinidin, an anthocyanidin in pigmented fruits and vegetables, protects human HaCaT keratinocytes and mouse skin against UVB-mediated oxidative stress and apoptosis*, Journal of Investigative Dermatology, 127 (1) (2007) 222-232;
- [50] G.R. Beecher, *Overview of Dietary Flavonoids: Nomenclature, Occurrence and Intake*, The Journal of Nutrition, 133 (10) (2003), 3248S-3254S;
- [51] **N. Paduraru**, S. Gosav, M. Praisler, Pharmacological Action of Flavonoids – An Overview, Annals of “Dunarea de Jos” University of Galati, Mathematics, physics, theoretical mechanics, FASCICLE II, YEAR VI (XXXVII), 1 (2014) 63-73, (**indexat BDI**);
- [52] M. Praisler, S. Gosav, **N. Paduraru**, A. Stoica Mândru, Spectroscopia în infraroșu/Infrared Spectroscopy, Tehnici instrumentale pentru investigații de mediu- Ghid metodologic/ Instrumental Techniques for Environmental Investigations – Methodological Guide (editie bilingvă), Editor A. Ene, Tehnopress, 2015, Iași, ISBN 978-606-687-233-1;
- [53] P.I. Haris, D. Chapman, *The conformational analysis of peptides using fourier transform IR spectroscopy*, Biopolymers, 37 (4) (1995) 251-263;
- [54] \*\*\* [http://www.niu.edu/analyticallab/\\_pdf/ftir/FTIRintro.pdf](http://www.niu.edu/analyticallab/_pdf/ftir/FTIRintro.pdf)

- [55] C.M. Simonescu, *Application of FTIR Spectroscopy in Environmental Studies*, Advanced Aspects of Spectroscopy, Edited by Muhammad Akhyar Farrukh, 2012, ISBN 978-953-51-0715-6;
- [56] K. Burke, *Perspective on density functional theory*, The Journal of Chemical Physics, 136 (15) (2012) 1509011-1509019;
- [57] N. Troullier, J.L. Martins, *Efficient Pseudopotentials for Plane-Wave Calculations. II. Operators for Fast Iterative Diagonalization*, Physical Review B, 43 (11) (1991) 8861-8869;
- [58] Gaussian 03W software, Gaussian Inc., USA, 2003.
- [59] L.G. Bahrin, P.G. Jones, H. Hopf, *Tricyclic flavonoids with 1,3-dithiolium substructure* Beilstein, Journal of Organic Chemistry, 8 (2012) 1999-2003;
- [60] **N. Paduraru**, S. Gosav, M. Praisler, Theoretical Vibrational Analysis of a Novel Flavanone based on Potential Energy Distribution Theory, Buletinul Institutului Politehnic din Iasi, Sectia Matematica, Mecanica teoretica, Fizica, Tomul LXI (LXV), Fasc. 4 (2015) 45-54 (**indexat BDI**);
- [61] M.H. Jamróz, Vibrational Energy Distribution Analysis: VEDA 4 Program, Warsaw, Poland 2004;
- [62] GaussView, Version 5.09, Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009;
- [63] R.D. Johnson, III (Ed.) NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database. National Institute of Standards and Technology, Aug 2005 (<http://srdata.nist.gov/cccbdb>);
- [64] S. Gosav, D. Maftai, **N. Paduraru**, M. L. Birsa, Vibrational spectroscopic studies on 3-(N,N-diethyldithiocarbamate)-2-(4-methoxyphenyl)chroman-4-one, 3EME Colloque Franco-Roumain de Chimie Medicinale, Iasi, Roumanie, 30-31 oct. 2014 (**prezentare poster**);

[65] S. Gosav, **N. Paduraru**, D. Maftai, M.L. Birsa, M. Praisler, *Quantum chemical study of a novel derivative of 3-substituted dithiocarbamic flavanone*, Colloquium Spectroscopicum Internationale XXXIX, 30 Aug – 3 Sept 2015, Figueira da Foz, Portugal (**prezentare oral** );

[66] **N. Paduraru**, S. Gosav, M. Praisler, Theoretical Vibrational Analysis of a Novel Flavanone based on Potential Energy Distribution Theory, Buletinul Institutului Politehnic din Iasi, Sectia Matematica, Mecanica teoretica, Fizica, Tomul LXI (LXV), Fasc. 4 (2015) 45-54 (**indexat BDI**);

[67] S. Gosav, **N. Paduraru**, M. Praisler, Comparison of DFT methods applied for the optimization of the molecular structure of 3-(N-morpholinyl carbodithioate)-2-(4-methoxyphenyl)chroman-4-one, Scientific Conference of Doctoral Schools from UDJ Galati, June 2-3, 2016, Romania (**prezentare oral** );

[68] **N. Paduraru**, S. Gosav, M. Praisler, Density functional computations of the vibrational spectrum and some molecular properties of 3-(N-morpholinyl carbodithioate)-2-(4-methoxyphenyl)chroman-4-one, Scientific Conference of Doctoral Schools from UDJ Galati, June 2-3, 2016, Romania (**prezentare oral** );

[69] Hyperchem software, Version 8.0.3. Hyper Co., USA, 2007;

[70] Dragon software, Evaluation Version 5.5. Talete Srl., Italy, 2007;

[71] S. Sebastian, S. Sylvestre, D. Jayarajan, M. Amalanathan, K. Oudayakumar, T. Gnanapoongothai, T. Jayavarthanam, *Molecular structure, Normal Coordinate Analysis, harmonic vibrational frequencies, Natural Bond Orbital, TD-DFT calculations and biological activity analysis of antioxidant drug 7-hydroxycoumarin*, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 101 (2013) 370-381;

[72] Program Compiling Avogadro on Linux 2012.  
<http://avogadro.openmolecules.org>;

- [73] M. Karelson, V.S. Lobanov, A.R. Katritzky, *Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies*, Chemical Reviews, 96 (3) (1996) 1027-1044;
- [74] S. Gosav, M. Praisler, D.O. Dorohoi, G. Popa, *Structure–activity correlations for illicit amphetamines using ANN and constitutional descriptors*, Talanta, 70 (5) (2006) 922-928;
- [75] S. Gosav, M. Praisler, D.O. Dorohoi, *ANN expert system screening for illicit amphetamines using molecular descriptors*, Journal of Molecular Structure, 834-836 (2007) 188-194;
- [76] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*, Advanced Drug Delivery Reviews, 23 (1-3) (1997) 3-25;
- [77] A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski, *A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases*, Journal of Combinatorial Chemistry, 1 (1) (1999) 55-68;
- [78] M. Rajendran, R. Ravichandran, D. Devapiriam, *Electronic description of few selected flavonoids by theoretical study*, International Journal of Computer Applications, 77 (4) (2013) 18-25;
- [79] B.Q. Lin, G.C.Y. Chiou, *Antioxidant activity of naringenin on various oxidants induced damages in ARPE-19 cells and HUVEC*, International Journal of Ophthalmology, 2 (2) (2009) 113-117;
- [80] M.S. Ahamad, S. Siddiqui, A. Jafri, S. Ahmad, M. Afzal, M. Arshad, *Induction of Apoptosis and Antiproliferative Activity of Naringenin in Human Epidermoid Carcinoma Cell through ROS Generation and Cell Cycle Arrest*, PLoS ONE 9 (10) (2014) 1-8;
- [81] S. Gosav, **N. Paduraru**, D. Maftai, M.L. Birsa, M. Praisler, *Quantum chemical study of a derivative of 3-substituted dithiocarbamic flavanone*,

Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 172 (2016) 115-125; (**indexat ISI, IF = 2,653**);

[82] C.B.R. Santos, J.B. Vieira, C.C. Lobato, L.I.S. Hage-Melim, R.N.P. Souto, C.S. Lima, E.V. M. Costa, D.S.B. Brasil, W.J.C. Macêdo, J.C.T. Carvalho, *A SAR and QSAR study of new artemisinin compounds with antimalarial activity*, *Molecules* 19 (1) (2014) 367-399;

[83] S. Gosav, **N. Paduraru**, M. Praisler, *QSAR model based on selected theoretical molecular descriptors for predicting the anticancer activity against HT-29 colon cancer cell of flavonoids*, 33rd European Congress on Molecular Spectroscopy EUCMOS 2016, 30 July – 4 August 2016, Szeged, Hungary (**prezentare poster**);

[84] S. Kuntz, U. Wenzel, H. Daniel, *Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines*, *European Journal of Nutrition*, 38 (3) (1999) 133-142;

[85] R.R. Neubig, M. Spedding, T. Kenakin, A. Christopoulos, *International union of pharmacology committee on receptor nomenclature and drug classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology*, *Pharmacological Reviews* 55 (4) (2003) 597-606;

[86] **N. Paduraru**, S. Gosav, M. Praisler, *Chemometric characterisation of some flavonoids active against HT-29 human cancer cells*, *Proceedings of IEEE Conference on e-Health and Bioengineering (EHB 2015) "Challenging Issues for Health and Biomedical Technologies"*, pp. 1-4. doi: 10.1109/EHB.2015.7391429, Published: 2015 ISBN 978-1-4673-7544-3 (**indexat ISI Proceedings**);

[87] **N. Paduraru**, S. Gosav, M. Praisler, *Chemometric characterisation of some flavonoids active against HT-29 human cancer cells*, 5-th edition of the *International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB 2015) - "Challenging Issues for Health and Biomedical Technologies"*, 19-21 November 2015, Iasi, Romania (**prezentare oral** );



[88] S. Gosav, **N. Paduraru**, M. Praisler, Modeling of Anticancer Activity of Flavonoids based on Multiple Linear Regression, Annals of “Dunarea de Jos” University of Galati, Mathematics, physics, theoretical mechanics, FASCICLE II, YEAR VII (XXXVIII) Nr. 2, 200-206, 2015 (**indexat BDI**);