



UNIVERSITATEA POLITEHNICA din BUCUREȘTI

Facultatea de Chimie Aplicată și Știința Materialelor

Departamentul de Chimie Anorganică, Chimie Fizică și Electrochimie

ȘCOALA DOCTORALĂ CHIMIE APLICATĂ ȘI ȘTIINȚA MATERIALELOR

Nr. Decizie CSUD..... din.....

TEZĂ DE DOCTORAT

EVALUARE DE PROPRIETĂȚI DIN CALCULE DE MECANICĂ CUANTICĂ PENTRU COMPUȘI AZULENICI

EVALUATION OF PROPERTIES FROM QUANTUM MECHANICAL CALCULATIONS FOR AZULENIC COMPOUNDS

Doctorand: Ing. Alina-Alexandra VASILE (CORBEI)

COMISIA DE DOCTORAT

Președinte	Prof. Emerit Dr. Ing. Teodor VIȘAN	de la	Universitatea Politehnica din București
Conducător de doctorat	Prof. Emerit Dr. Ing. Eleonora-Mihaela UNGUREANU	de la	Universitatea Politehnica din București
Referent	Prof. Emerit Dr. Ing. Olga IULIAN	de la	Universitatea Politehnica din București
Referent	Prof. Dr. Ing. Farm. Gabriela STANCIU	de la	Universitatea Ovidius Constanța
Referent	Dr. Ing. CS I Lucia PINTILIE	de la	Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Chimico-Farmaceutică, București

București
-2022-

CUPRINS

	Pag
LISTĂ DE NOTAȚII	5
DICȚIONAR SPECIFIC	7
MULȚUMIRI	8
INTRODUCERE	9
I. CERCETARE BIBLIOGRAFICĂ	
CAPITOLUL 1	14
DOMENII DE APLICARE A INSTRUMENTELOR CEMOINFORMATICE	
1.1. Importanța instrumentelor chemoinformaticice	14
1.2. Aplicațiile chemoinformaticii în chimia medicală	15
1.2.1. Proiectarea terapiei anticancer	15
1.2.2. Boala Parkinson	16
1.2.3. Boala Alzheimer	16
1.2.4. Agenți microbieni	16
1.3. Aplicațiile chemoinformaticii în identificarea și cuantificarea substanțelor de abuz	17
1.4. Aplicațiile chemoinformaticii în chimia alimentară	17
1.5. Screening-ul virtual al compușilor prin instrumente de chemoinformatică în laboratoarele de chimie	17
1.5.1. Introducere în domeniul screening-ului virtual	17
1.5.2. Modele teoretice și relații utilizate în screening-ul virtual	18
1.5.2.1. Parametri globali de reactivitate	18
1.5.2.2. Parametri de reactivitate locală	18
1.5.2.3. Potentiale redox	19
1.5.3. Concluzii referitoare la screening-ul virtual	19
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 1	20
CAPITOLUL 2	23
ANDOCAREA MOLECULARĂ CA INSTRUMENT ÎN PROIECTAREA RAȚIONALĂ A MEDICAMENTELOR	
2.1. Introducere în studiul andocării moleculare	23
2.2. Abordări și provocări în andocarea moleculară	24
2.2.1. Pregătirea ligandului	25
2.2.2. Pregătirea receptorului	25
2.2.3. Identificarea locului de legare	25
2.2.4. Alegerea algoritmului de andocare potrivit	25
2.2.5. Validarea andocării și analiza rezultatelor	26
2.3. Aplicații farmaceutice ale andocării moleculare	26
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 2	27
CAPITOLUL 3	29
DESCRIPTORI MOLECULARI PENTRU EVALUAREA PROPRIETĂȚILOR UNOR COMPUȘI ORGANICI TERAPEUTICI CONSACRAȚI	
3.1. Introducere în studiul descriptorilor moleculari	29
3.2. Instrumente pentru calculul de proprietăți ale compușilor organici terapeutici consacrați	30
3.2.1. Instrumente folosite în calculul proprietăților de predicție	30
3.2.2. Instrumente folosite în simularea andocării moleculare	30
3.3. Prezentarea calculului de proprietăți moleculare și a simulărilor de andocare pentru 3 compuși organici terapeutici consacrați	31
3.3.1. Proprietăți moleculare	31
3.3.1.1. Harta potențialului electrostatic	34
3.3.1.2. Harta potențialului de ionizare locală	35
3.3.1.3. Harta orbitalului molecular neocupat cu cea mai joasă energie	35
3.3.2. Simulări de andocare moleculară	36

3.4. Legături între descriptorii moleculari și proprietățile compușilor organici terapeutici consacrați	39
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 3	39
II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	
CAPITOLUL 4	42
DETALII DE CALCUL	
4.1. Detalii de calcul la caracterizarea <i>in silico</i> și evaluarea preliminară a unor 1,3,4-tiadiazoli azulenici	42
4.2. Detalii de calcul la evaluarea proprietăților unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one	51
4.3. Detalii de calcul la evaluarea proprietăților unor azulene substituie cu tiofen-vinil-piridină și furan-vinil-piridină	52
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 4	55
CAPITOLUL 5	57
CARACTERIZAREA IN SILICO PENTRU EVALUAREA PRELIMINARA A UNOR 1,3,4-TIADIAZOLI AZULENICI	
5.1. Studii de andocare realizate asupra unor 1,3,4-tiadiazoli azulenici	57
5.2. Protocolul de andocare moleculară pentru 1,3,4-tiadiazoli azulenici	59
5.3. Simulări de andocare moleculară pentru ligandul nativ și liganzi 1,3,4-tiadiazolici azulenici sintetizați	60
5.4. Concluzii privind simulările de andocare pentru pentru ligandul nativ și liganzi 1,3,4-tiadiazolici azulenici sintetizați	68
5.5. Calcule de mecanica cuantică pe derivați de 1,3,4-tiadiazoli azulenici cu aplicații electrochimice	68
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 5	72
EVALUAREA PROPRIETĂȚILOR UNOR (Z)-5-(AZULEN-1-ILMETILEN)-2-TIOXOTIAZOLIDIN-4-ONE FOLOSIND CALCULE DE MECANICĂ CUANTICĂ	
6.1. Proprietăți ale unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one	75
6.2. Detaliile procedurii de calcul	78
6.3. Rezultatele proprietăților calculate	79
6.3.1. Deplasări chimice NMR prezise și experimentale	79
6.3.2. Proprietăți moleculare și QSAR	82
6.3.3. Corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și datele experimentale	86
6.4. Discuții referitoare la predicțiile calculate	87
6.4.1. Predicții NMR	87
6.4.2. Predicții de proprietăți moleculare și QSAR	87
6.4.2.1. Rezultate obținute prin utilizarea diferitelor modele funcționale	87
6.4.2.2. Evidențierea variației proprietăților între structurile investigate	87
6.4.2.3. Corelația proprietăților moleculare și QSAR	88
6.4.2.4. Corelația parametrilor cuantici de reactivitate chimică	90
6.4.3. Corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculați prin DFT și potențialele de oxidare și reducere	92
6.5. Concluzii referitoare la calculele de mecanică cuantică pentru derivații de (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă	92
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 6	93
CAPITOLUL 7	96
EVALUAREA DE PROPRIETĂȚI PRIN CALCULE DE MECANICĂ CUANTICĂ PENTRU AZULENE SUBSTITUITE CU TIOFEN- VINIL-PIRIDINĂ SAU FURAN-VINIL-PIRIDINĂ	
7.1. Proprietăți ale unor azulene substituie cu tiofen-vinil-piridină sau furan-vinil-piridină	96

7.2. Detalii de calcul pentru azulenele substituie cu tiofen-vinil-piridină sau furan-vinil-piridină	98
7.2.1. Detalii de calcul pentru 2,6-bis((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-4-(5-isopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)piridină (S1)	98
7.2.2. Detalii de calcul pentru 2,5-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il)piridină (O2)	101
7.3. Rezultatele calculelor proprietăților azulenelor substituie cu furan-vinil-piridină (O1-O3) și tiofen-vinil-piridină (S1-S3)	104
7.3.1. Calcule ale proprietăților moleculare și QSAR	104
7.3.2. Corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și datele experimentale	108
7.3.3. Corelații între proprietățile moleculare și QSAR calculate prin DFT și potențialul de ionizare (<i>I</i>) și respectiv afinitatea electronică (<i>A</i>)	109
7.3.4. Corelația parametrilor cuantici de reactivitate chimică	110
7.4. Discuții referitoare la studiul proprietăților azulenelor substituie cu furan-vinil-piridină (O1-O3) și tiofen-vinil-piridină (S1-S3)	111
7.5. Concluzii privind proprietățile azulenelor substituie cu furan-vinil-piridină și tiofen-vinil-piridină rezultate din calculele de mecanică cuantică	114
Referințe bibliografice selective pentru Capitol 7	115
CONCLUZII	119
C1. CONCLUZII GENERALE	119
C2. CONTRIBUȚII ORIGINALE	119
C3. PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE ULTERIOARĂ	120
ANEXE	121
A.1. ARTICOLE PUBLICATE PE PARCURSUL TEZEI DE DOCTORAT	121
A.2. COMUNICĂRI ȘTIINȚIFICE PE PARCURSUL TEZEI DE DOCTORAT	121
LUCRĂRI PUBLICATE ÎN EXTENSO	122

INTRODUCERE

Nevoia constantă a oamenilor de știință din domeniul chimiei de a înțelege fenomene și procese complexe împreună cu progresele în tehnologia informației, au condus la dezvoltarea unei noi ramuri a chimiei – *chemoinformatica*. Aceasta are implicații puternice în științele vieții, precum biologia moleculară sau biochimia, cu interes major în medicină, farmacie și în industria chimică. Aplicațiile ei permit o proiectare structurală rațională și direcționarea sintezelor pentru a obține compuși sau materiale cu proprietăți îmbunătățite. Această disciplină acoperă un spectru larg de aspecte, cum ar fi: aplicațiile tehnologiei informaticii în chimie, implicând consultarea și arhivarea unor mari biblioteci de compuși (molecule mici și proteine care conțin proprietăți structurale și descriptori moleculari, spectre, date de cristalografie cu raze X, etc.), procesarea informației, exploatarea datelor chimice pe scară largă, instrumente de calcul pentru vizualizarea structurilor și interacțiunilor, modele de calcul (pentru prezicerea interacțiunilor, pentru a calcula proprietățile și bioactivitatea), metodologii de andocare moleculară și simulări dinamice, screening virtual, modelarea farmacoforilor, analiza similarității fragmentelor, estimarea proprietăților ADMET (absorbție, distribuție, metabolism, excreție și toxicitate), evaluarea toxicității, etc. Aceste aspecte sunt comune pentru domenii de interes deosebit și anume domeniul medical, farmaceutic și ingineria chimică care au ca scop principal îmbunătățirea calității vieții cu aplicații în proiectarea medicamentelor, dezvoltarea de noi strategii terapeutice și a unor noi instrumente analitice (electrozii modifi cați chimic). Etapa de indentificare a noilor agenți cu potențial în domeniile de interes este precedată de integrarea informațiilor chimice obținute, iar transformarea acestora implică modele matematice pentru realizarea, analiza și interpretarea datelor statistice.

Această teză de doctorat abordează elemente din *chemoinformatică* și se implică în construirea unor baze de date pentru compuși azulenici. Studiile originale întreprinse au implicat consultarea

bibliotecilor de compuși (molecule mici și proteine care conțin proprietăți structurale și descriptori moleculari, spectre, date de cristalografie cu raze X, etc.), procesarea informației, utilizarea instrumentelor de calcul pentru vizualizarea structurilor și interacțiunilor și folosirea de modele de calcul avansate pentru predicția de proprietăți. Scopul acestor studii a fost calculul de proprietăți cu ajutorul mecanicii cuantice și utilizarea metodologiilor de andocare moleculară. Acest scop a fost atins folosind tehnici de calcul și programe software specializate pentru caracterizarea *in silico* și evaluarea preliminară a unor 1,3,4-tiadiazoli, pentru evaluarea proprietăților unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one și a unor azulene substituie cu tiofen-vinil-piridină sau furan-vinil-piridină, cu perspective ulterioare pentru sinteza unor derivați cu proprietăți îmbunătățite (anticancerigene, cu absorbție bună la nivel gastro-intestinal și cerebral, etc.).

Aceste aspecte sunt comune pentru domenii de interes deosebit (medicină, farmacie și inginerie chimică) și au ca scop îmbunătățirea calității vieții prin aplicațiile lor în proiectarea medicamentelor, dezvoltarea de noi strategii terapeutice și realizarea de noi instrumente analitice (electrozii modificați chimic).

Comparativ cu metodele experimentale, predicțiile obținute prin aceste mijloace de lucru *in silico* contribuie la: reducerea timpului de lucru care este necesar pentru realizarea analizelor experimentale laborioase, reducerea costurilor de achiziție a reactivilor. Aceste abordări *in silico* sunt utilizate pentru predicții de proprietăți și au aplicații deosebit de importante, cum ar fi de exemplu, evaluarea similarității cu medicamentele și proiectarea de noi agenți cu potențial terapeutic, modelarea relațiilor cantitative structură-activitate (QSAR – quantitative structure-activity relationships) și structură-proprietate (QSPR – quantitative structure-property relationships), predicția potențialelor de oxido-reducere în vederea recunoașterii moleculare cu scopul de a crea noi structuri și de a face noi predicții.

În ultimii ani s-au dezvoltat noi metode electrochimice care utilizează senzori pentru detecția de metale bazate pe electrozi modificați chimic. În cadrul laboratorului de *Procese Electrochimice în Solvenți Organici (PESO)* din Universitatea POLITEHNICA din București (UPB) au fost inițiate și testate metode pentru detecția de metale grele bazate pe electrozi complexanți modificați cu azulene. Această teză de doctorat se înscrie în cadrul acestor preocupări legate de testarea de noi liganzi în vederea elaborării de electrozi complexanți. Teza a fost elaborată în cadrul laboratorului *PESO* din Departamentul de Chimie anorganică, chimie fizică și electrochimie din Facultatea de Inginerie Chimică și Biotehnologii din Universitatea Politehnica din București și în cadrul unor stagii de colaborare cu Institutul National de Cercetare-Dezvoltare Chimico-Farmaceutică, București.

Teza aduce contribuții originale legate de evaluarea de proprietăți din calcule de mecanică cuantică pentru 14 derivați de azulenă (**Tabel I.1**) sintetizați în ultimii ani în Centrul de Chimie Organică C. D. Nenițescu al Academiei Române în Colectivul de Cercetare inițiat de Dr. Alexandru C. Răzuș și coordonat de Dr. Liviu Bîrzan. În cadrul acestei teze s-au investigat 14 liganzi ale căror proprietăți au fost calculate folosind un software dedicat, pentru care s-a realizat și corelația datelor experimentale din literatură de specialitate cu datele obținute în urma folosirii instrumentelor chemoinformatică. Rezultatele obținute au confirmat capacitatea liganzilor testați de a complexa ioni de metale grele, în scopul folosirii lor pentru obținerea de noi senzori bazați pe electrozi modificați chimic. Folosind instrumentele de chemoinformatică a fost realizat și calculul de proprietăți moleculare și descriptori moleculari cu ajutorul a două tipuri de algoritmi hibridi pentru 3 liganzi 1,3,4-tiadiazolici și s-au realizat simulări de andocare moleculară ale acestor 3 liganzi investigați pe proteina țintă *ATPaza Topo IIa umană / AMP-PNP* pentru a se observa dacă aceștia prezintă proprietățile fizico-chimice cheie care să îi identifice ca fiind buni candidați ca medicamente. În paralel s-a evaluat și biodisponibilitatea orală

Această teză de doctorat prezintă studiile de evaluare a proprietăților moleculare și a parametrilor de reactivitate chimică prin calcule de mecanică cuantică pentru compuși pe bază de azulenă substituți și/sau nesubstituți. Aceste date au fost comparate cu datele obținute prin analize experimentale efectuate în cadrul colectivului laboratorului *PESO* cu scopul de a valida predicțiile obținute prin folosirea de instrumente de chemoinformatică cu datele experimentale.

Teza de doctorat conține 7 capitole și este structurată în două părți: CERCETARE BIBLIOGRAFICĂ și CONTRIBUȚII ORIGINALE.

CERCETAREA BIBLIOGRAFICĂ cuprinde 3 capitole :

Capitol 1. Domenii de aplicare a instrumentelor chemoinformatic;e;

Capitol 2. Andocarea moleculară ca instrument în proiectarea rațională a medicamentelor;

Capitol 3. Descriptori moleculari pentru evaluarea proprietăților unor compuși organici consacrați.

CONTRIBUȚIILE ORIGINALE cuprind 4 capitole direcționate către caracterizări *in silico* care urmăresc evaluarea de proprietăți prin calcule de mecanică cuantică pentru o serie de compuși derivați de azulenă cu perspectivă utilizării lor ulterioare în diverse domenii, cum fi realizarea de noi instrumente analitice (electrozi modificați chimic pentru detecția ionilor de metale grele din probe de apă) sau ca și potențiali candidați ca medicamente (3 capitole) și anume:

Capitol 4. Detalii de calcul;

Capitol 5. Caracterizarea *in silico* și evaluarea preliminară a unor 1,3,4-tiadiazoli azulenici

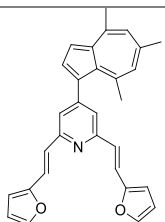
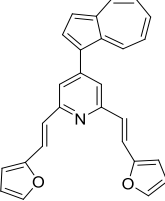
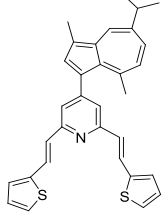
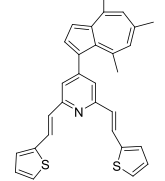
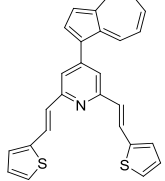
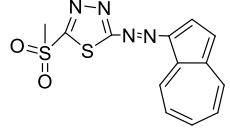
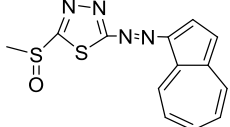
Capitol 6. Evaluarea proprietăților unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one folosind calcule de mecanică cuantică

Capitol 7. Evaluarea de proprietăți prin calcule de mecanică cuantică pentru azulene substituite cu tiofen- sau furan-vinil-piridină

Tabel I.1. Structurile ale derivaților azulenici investigați în teză

Nr. crt.	Tip de derivate	Denumire compus azulenici	Structura	Comunicare rezultate	
				Anexa nr.	Articol \ Poster nr.
1	1,3,4-tiadiazol	2-fenil-5-((4,6,8-trimetilazulen-1-il)diazenil) -1,3,4-tiadiazol (T1)		Anexa 1	Articol 1
				Anexa 2	Poster 5
2	1,3,4-tiadiazol	2-(azulen-1-il)diazenil)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (T2)		Anexa 1	Articol 1
				Anexa 2	Poster 5
3	1,3,4-tiadiazol	2-(azulen-1-il)diazenil)-5-(tiofen-2-il) -1,3,4-tiadiazol (T3)		Anexa 1	Articol 1
				Anexa 2	Poster 5
4	tioxotiazolidin-4-onă	(Z)-5-((5-izopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)metilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă (T1)		Anexa 1	Articol 3
5	tioxotiazolidin-4-onă	(Z)-5-((4,6,8-trimetilazulen-1-il)metilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă (T2)		Anexa 1	Articol 3
6	tioxotiazolidin-4-onă	(Z)-5-[(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă (T3)		Anexa 1	Articol 3
7	furan-vinil-piridină	2,6-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(5-izopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)piridină (O1)		Anexa 1	Articol 4
				Anexa 2	Poster 6

Continuare Tabel I.1.

Nr. crt.	Tip de derivate	Denumire compus azulenici	Structura	Comunicare rezultate	
				Anexa nr.	Articol \ Poster nr..
8	furan-vinil-piridină	2,6-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il)piridină (O2)		Anexa 1	Articol 4
9	furan-vinil-piridină	4-(azulen-1-il)-2,6-bis((e)-2-(furan-2-il)vinil)piridină (O3)		Anexa 1	Articol 4
10	tiofen-vinil-piridină	2,6-bis((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-4-(5-izopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)piridină (S1)		Anexa 1	Articol 2
				Anexa 2	Poster 3
11	tiofen-vinil-piridină	2,6-bis((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il)piridină (S2)		Anexa 1	Articol 4
12	tiofen-vinil-piridină	4-(azulen-1-il)-2,6-bis((e)-2-(tiofen-2-il)vinil)piridină (S3)		Anexa 1	Articol 4
13	1,3,4-tiadiazol	2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(methilsulfonyl)-1,3,4-tiadiazol (T4)		Anexa 2	Poster 4
14	1,3,4-tiadiazol	2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(methilsulfonyl)-1,3,4-tiadiazol (T5)		Anexa 2	Poster 4

Teza de doctorat se încheie cu concluziile generale, cu contribuțiile originale și cu perspectivele de dezvoltare ulterioară.

Cele mai bune rezultatele obținute în cadrul tezei au fost publicate în 3 articole științifice în reviste ISI (*University Politehnica of Bucharest Scientific Bulletin. Series B, Symmetry*) și comunicate la manifestări științifice internaționale și naționale (6 comunicări sub formă de poster).

La finalul tezei se găsesc anexate articolele publicate pe parcursul tezei de doctorat *in extenso*.

Capitolul 4. Detalii de calcul

4.1. Detalii de calcul la caracterizarea *in silico* și evaluarea preliminară a unor 1,3,4-tiadiazoli

Simulările de andocare moleculară au fost efectuate folosind *CLC Drug Discovery Workbench (Qiagen) Software* pe proteina țintă *Human Topo II α ATPase/ AMP-PNP* (ID PDB: 1ZXM) care conține ca și co-factor câte un ion de magneziu pe fiecare lanț, apă și ligandul nativ - esterul adenilat al acidului fosfoaminofosfonic co-cristalizat (ANP) la o rezoluție de 1,87 Å [1].

Structurile liganzilor investigați au fost generate cu *Spartan 16 Software*, Wavefunction Inc, SUA [2] și optimizate prin simulări de mecanică moleculară în câmpuri de forță (MMFF) [3] care au condus la stabilirea conformerilor cu cea mai mică energie pentru a-l alege pe cel mai stabil dintre toți conformerii. De exemplu în **Figura 4.1** este reprezentată structura chimică (a) și geometria minimizată cu etichetarea arbitrară a atomilor aleasă de software (b) pentru unul din compușii studiați, respectiv **T1**, reprezentările pentru ceilalți compuși (**T2**, **T3**, **T4**, **T5**) sunt realizate în același mod și se regăsesc în **Capitolul 5.2**.

Moleculile de apă și co-factorul existent (ionul magneziu) au fost îndepărtate înainte de andocare. Esterul adenilat al acidului fosfoaminofosfonic co-cristalizat (ANP) se mai numește și ligand nativ sau natural. S-a încercat reinserarea lui în complex prin reandocare, această etapă reprezentând o metoda de validare protocolului de andocare ales. În urma acestui procedeu s-a obținut o poziție de andocare similară cu cea a ligandului nativ. Astfel a fost validat protocolul de andocare ales. A fost indentificat *buzunarul de legare* pe lanțul A, la 159,23 Å² [4], ca fiind locul unde ligandul nativ interacționează cu proteina. Rezultatele sunt date în funcție de scorul de andocare (scorul de docking) și ca abatere medie pătratică (RMSD).

Calcululele proprietăților au fost efectuate folosind Teoria Funcțională a Densității (DFT) cu funcționalul hibrid *B3LYP* [5] cu setul de baze de polarizare 6-31G* [6] pentru o geometrie de echilibru în starea fundamentală. Descriptorii fizico-chimici au fost calculați cu *Spartan 16 Software*, Wavefunction Inc, SUA [2] și cu platforma online *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch>) [7].

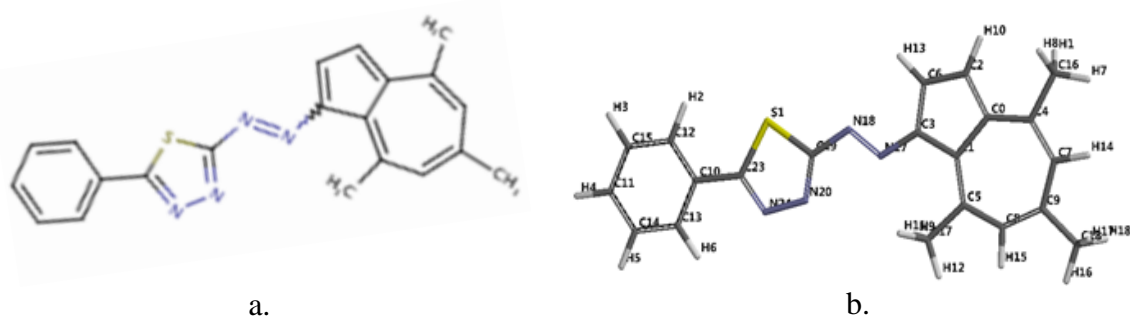


Figura 4.1. Structuri chimice (a) și geometrii optimizate 2D/etichetate (b) pentru compusul **T1** - ((azulen-1-il)diazenil)-1,3,4-tiadiazol obținute folosind *Spartan 14 Software*.

S-au calculat pentru compușii **T4** și **T5** [8] folosind *Spartan 14 Software*, Wavefunction Inc, SUA [2] următorii parametri prezentați în **Figura 4.2** și **4.3**.

4.2. Detalii de calcul la evaluarea proprietăților unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one

Calcululele au fost efectuate folosind *Spartan 14 Software* Wavefunction, Inc. Irvine CA USA [2]. Pentru geometria echilibrului la starea fundamentală în vid s-au efectuat o serie de calcule ale proprietăților moleculare și ale parametrilor chimici cuantici folosind Teoria Funcțională a Densității [10] cu următoarele două modele funcționale de densitate: funcționalul *B3LYP* (funcțional de schimb

hibrid de trei parametri al lui Becke, funcțional cu corelația Lee-Yang-Parr) [5] și setul de baze de polarizare 6-31G (d, p) [11] și funcțional de densitate $\omega B97XD$ cu setul de baze de polarizare 6-311++G (d,p), declarat anterior ca îmbunătățire apreciabilă față de alte funcționale empirice de densitate corectate cu dispersie [12]. Calculul *ab initio* al deplasărilor chimice NMR a fost realizat cu un indicator care include orbitali atomici (GIAO) [13]. Modelele funcționale de densitate utilizate de *Spartan 14 Software* au utilizat deplasări chimice ^{13}C [14] corectate empiric pentru a reduce erorile în comparație cu cele necorectate [15].

4.3. Detalii de calcul la evaluarea proprietăților pentru azulenele substituie cu tiofen-vinil-piridină și furan-vinil-piridină

Calculul proprietăților au fost realizate cu *Spartan 14 Software*, Wavefunction, Inc. Irvine CA, USA [2] pentru conformerii cu energia cea mai mică ai fiecărei structuri, în condiții de vid, la starea fundamentală folosind modele DFT [10]. Au fost utilizate două modele funcționale de densitate: *B3LYP* - funcțional de schimb hibrid cu trei parametri Becke cu funcționalitatea de corelație Lee-Yang-Parr [5] cu setul de bază 6-31G (d, p) [11, 16] și $\omega B97XD$ cu setul de bază 6-31+G (d, p) [12]. În acest studio [17] folosim notațiile *B3LYP* pentru *B3LYP/6-31G (d, p)* și $\omega B97XD$ pentru $\omega B97XD / 6-31+G (d, p)$.

Pentru unul compușii, 2,6-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il)piridină (**O2**) substituit cu furan-vinil-piridină se prezintă mai jos în **Figura 4.4** proprietățile moleculare și QSAR [18] în folosind *Spartan 14 Software*, Wavefunction Inc, SUA [2].

Referințe bibliografice selective Capitol 4

- [4] **A.-A. Vasile (Corbei)**, A. Stefaniu, L. Pintilie, G. Stanciu, E.-M. Ungureanu, *In silico* characterization and preliminary anticancer assessment of some 1,3,4-thiadiazoles, U.P.B. Sci. Bull., 2021, B, 83, 3,
- [8] **A.-A. Vasile (Corbei)**, V. Anastasoie, M. Cristea, E.-M. Ungureanu, A. Stefaaniu, Theoretical studies using quantum mechanical calculations for 1,3,4-thiadiazole derivatives with electrochemical applications, XXVIth International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics of the Bioelectrochemical Society on Bioelectrochemistry for improved Life Quality, 9-13th May 2021, Cluj Napoca, Romania
- [9] **A.-A. Vasile**, A. Stefaniu, O. Matica, E.-M. Ungureanu, Quantum reactivity parameters computations for electrochemical behavior assesement, International symposium “The environment and the industry” E-SIMI 2020, September 24-25, 2020.
- [15] **A.-A. Vasile (Corbei)**, E.-M. Ungureanu, G. Stanciu, M. Cristea, A. Stefaniu, Evaluation of (Z)-5-(Azulen-1-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4ones Properties Using Quantum Mechanical Calculations, *Symmetry*, 2021,13, 1462.
- [17] O. Ciocirlan, E.-M. Ungureanu, **A.-A. Vasile (Corbei)**, A. Stefaniu, Properties’ Assessment by Quantum Mechanical Calculations for Azulenes Substituted with Thiophen- or Furan-vinyl-pyridine, *Symmetry*, 2022, 14, 354.
- [18] **A.-A. Vasile**, G. Stanciu, E.-M. Ungureanu, A. Stefaniu, Global reactivity analysis from quantum parameters on 2,6-bis ((E)-2-(furan-2-yl)vinyl)-4-(4,6,8-trimethylaculen -1-yl)pyridine structure, IX International Scientific Conference Actual Problems of Solid State Physics, November 2021, Minsk, Belarus.

Capitolul 5. Caracterizarea *in silico* pentru evaluări preliminare ale unor 1,3,4 – tiadiazoli azulenici

5.1. Studii de andocare realizate asupra unor 1,3,4-tiadiazoli azulenici

Scopul acestui studiu a fost evaluarea potențialul antiproliferativ pentru trei derivați azulenici de 1,3,4-tiadiazol sintetizați și caracterizați în premieră în Centrul de Chimie Organică *CD Nenitescu*

al Academiei Române. Evaluarea s-a realizat prin abordarea andocării moleculare în cadrul unui stagiu doctoral efectuat la Institutul de Cercetare-Dezvoltare Chimico-Farmaceutică din București.

În acest context au fost stabilite posibile aplicații medicale prin evaluarea accelerată *in silico* folosind instrumente de calcul pentru identificarea interacțiunilor intra-moleculare și a afinității de legare a proteinei țintă *ATPazei Topo IIa umană / AMP-PNP* (cu structura prezentată în **Figura 5.1**) cu liganzii tiadiazolici.

Proteina țintă este cunoscută din numeroase studii realizate de-a lungul ultimilor ani și pentru capacitatea ei de a împiedica procesul proliferativ al tumorilor. Au fost evaluate, folosind software-uri dedicate, biodisponibilitatea orală și proprietățile fizico-chimice cheie pentru identificarea capacității liganzilor ca medicamente.

1,3,4-Tiadiazolii sunt heterociclici aromatici care conțin atomi de azot și sulf, recunoscuți pentru potențialele lor proprietăți biologice și farmacologice [1-3], care pot fi asociate cu structura. Mai mulți dintre derivații lor au prezentat activitate antimicrobiană (de exemplu 2-amino-1,3,4-tiadiazol) [4-7], antiinflamatorie [8], anticonvulsivantă [9,10], antituberculoză [11], sau activitate antiproliferativă [12, 13].

Pornind de la conceptul de calcul al schelelor locale de serii analogice [14], acest studiu și-a îndreptat atenția asupra unor derivați 1,3,4 – tiadiazolici, sintetizați recent și caracterizați [15] pentru evaluarea potențialului lor antiproliferativ. Aceasta s-a făcut prin urmărirea topoizomerazei II din ADN-ul uman și a altor ținte legate de apariția cancerului și reprezintă o abordare atractivă pentru proiectarea de noi agenți terapeutici anticancer [16].

ATPaza Topo IIa umană este o topoizomerază de tip II care este capabilă să taie lanțurile de helix elicoidal care formează ADN-ul. Complexul țintă format din proteina topoizomerază, co-cristalizatul ANP (**Figura 5.2**), ioni de magneziu și apa se găsește în *Protein Data Bank* cu ID: *1ZXM* [17]. Topoizomerazele sunt enzime care participă la supraîmpletirea ADN-ului, ajutând procesul de replicare prin faptul că sunt capabile să taie coloana fosfatidică pe care se construiește structura unică a ADN-ului. Această topoizomerază este constituită din 4 molecule pe fiecare din cele două lanțuri proteice, după cum urmează: Molecula 1 de pe lanțul A conține 373 resturi de aminoacizi și un număr de 2950 de atomi (1875 atomi de C, 499 atomi de N, 558 atomi de O și 18 atomi de S); Pe lanțul B molecula 1 este constituită din 378 resturi de aminoacizi și un număr de 2979 de atomi (1896 atomi de C, 502 atomi de N, 562 atomi de O și 19 atomi de S); Molecula 2 este reprezentată de câte un ion

de magneziu/lanț, ionul de magneziu fiind numit co-factor; Molecula 3 este esterul adenilat al acidului fosfoaminofosfonic co-cristalizat - $C_{10}H_{17}N_6O_{12}P_3$ (ANP), prezentat în **Figura 5.3**, care conține câte 1 reziduu de aminoacid și câte 31 atomi pe fiecare lanț (10 atomi de C, 6 atomi de N, 2 atomi de O și 3 atomi de P); Molecula 4 este apa și conține pe lanțul A 281 resturi de aminoacizi și 281 atomi de O și pe lanțul B 247 resturi de aminoacizi și 247 atomi de O [17]. Pentru a elimina posibilele interferențe care pot apărea pe parcursul procesului de andocare ionii de magneziu (co-factor) și apa au fost ignorate.

5.2. Protocolul de andocare moleculară pentru 1,3,4-tiadiazoli azulenici

Simulările de andocare moleculară au fost efectuate folosind *CLC Drug Discovery Workbench (Qiagen) Software* pe proteina țintă *Human Topo IIa ATPase/ AMP-PNP* (ID PDB: *1ZXM*) care conține ca și co-factor ioni de magneziu, apa și ligandul nativ ANP la o rezoluție de 1,87 Å [17].

Structurile liganzilor investigați 2-fenil-5-((4,6,8-trimetilazulen-1-il)diazenil)-1,3,4-tiadiazol (**T1**), 2-(azulen-1-il)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (**T2**) și 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-tiadiazol (**T3**) au fost generate cu *Spartan 16 Software*, Wavefunction Inc, SUA [18] și optimizate prin simulări de mecanică moleculară în câmpuri de forță (MMFF) [19] care au condus la stabilirea conformerilor cu cea mai mică energie, pentru a-l alege pe cel mai stabil dintre toți conformerii.

Structurile chimice sunt prezentate în **Figura 5.4**, iar geometriile minimizează cu etichetarea arbitrară a atomului aleasă de software se regăsesc în **Figura 5.5**.

Esterul adenilat al acidului fosfoaminofosfonic co-cristalizat (ANP) se mai numește și ligand nativ sau natural. S-a încercat reinsertarea lui în complex prin re-andocare, această etapă reprezentând o metoda de validare protocolului de andocare ales. În urma acestui procedeu s-a obținut o poziție de

andocare similară cu cea a ligandului nativ. Astfel a fost validat protocolul de andocare ales. A fost indentificat buzunarul de legare pe lanțul A, la $159,23 \text{ \AA}^2$, ca fiind locul unde ligandul nativ interacționează cu proteina. Rezultatele sunt date în funcție de scorul de andocare (scorul de docking și ca abatere medie pătratică (RMSD)).

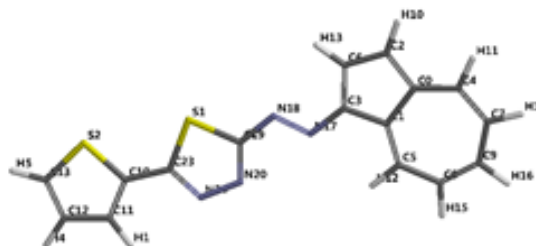
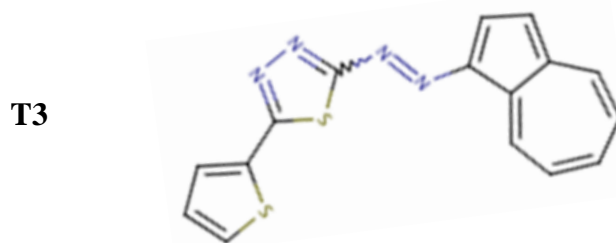
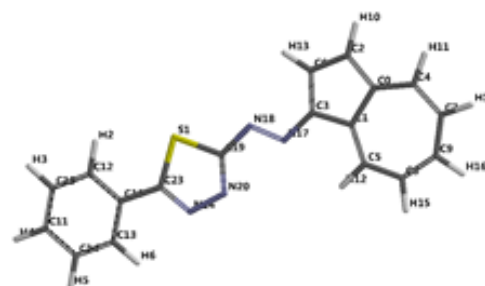
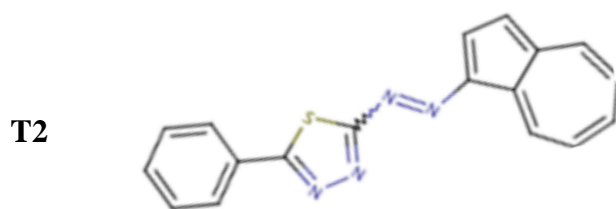
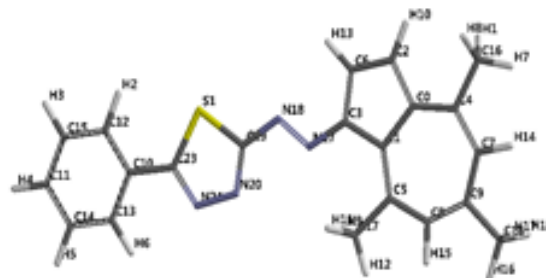
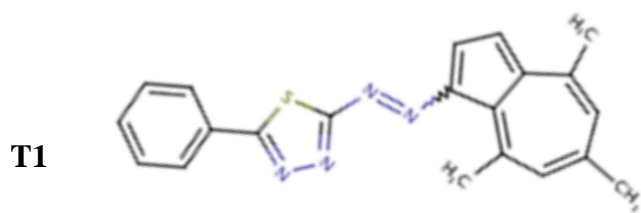


Figura 5.4. Structuri chimice pentru compușii **T1**, **T2** și **T3** pe baza geometriei optimizate în starea de echilibru obținute cu *Spartan 16 Software*.

Figura 5.5. Reprezentarea geometriilor optimizate cu etichetarea arbitrară aleasă de *Spartan 16 Software* pentru compușii **T1**, **T2** și **T3**.

5.3. Simulările de andocare pentru ligandul nativ și liganzii 1,3,4-tiadiazolici azulenici sintetizați

ANP a fost inițial ancorat în structura cristalină a *ATPazei umane Topo IIa / AMP-PNP (1ZXM)*, pentru a valida protocolul de andocare și au fost analizate interacțiunile sale cu proteina țintă.

După cum se consemnează în **Tabelul 5.1**, și se poate vedea în **Figura 5.6**, ligandul nativ formează 21 de interacțiuni prin legături de hidrogen (marcate cu linii albastre întrerupte) cu resturile de aminoacizi din lanțul A: LYS378, GLN376, ASN163, ARG162, GLY150, GLY161, ASN150, GLY150, GLY164, TYR165, GLY166, GLU87, SER148, SER149, ASP94, THR147, LYS168, ALA167, ILE88, ILE141, PHE142, ILE141, PHE142, ILE217, ASN120, THR215, ILE125, GLY124, LYS123, ALA92, ASN95, ARG98.

În **Figura 5.7**, este prezentată suprapunerea poziției de legare a ANP, obținută prin re-andocare. Așa cum este ilustrat în **Figura 5.8**, s-a constatat că toate structurile investigate au poziții de legare similare cu ligandul nativ, validând astfel metodologia de andocare utilizată. *Buzunarul de legare* este afișat ca sfere albastre în **Figura 5.9**.

În **Tabelul 5.1** se arată că ANP co-cristalizat interacționează prin legături de hidrogen convenționale prin numeroșii săi orbitali Osp^3 din hidroxilii liberi atașați la inelul de tetrahidrofuran cu SER149 și prin numeroșii săi orbitali Osp^2 ai restului său de acid fosfoaminofosfonic cu ALA167, LYS168, GLY166, ASP91, SER148 ASN150, GLY164, TYR165, GLN376, ASN163, ARG162, LYS378. Atomul de azot al grupării amino (N6) din derivatul purinei (adenina) formează legătură de hidrogen cu ASN150, iar azotul inclus în gruparea acidului fosfoaminofosfonic (N3B) este implicat în realizarea a trei legături de hidrogen cu atomul Nsp^2 din GLY164, ASN163 și ARG162. Scorul de andocare rezultat pentru ANP este -77,87 (RMSD = 0,82), sugerând o afinitate de legare foarte strânsă și stabilitatea complexului dintre ANP și ADN topoizomerază II și alfa izozimă.

După cum se poate vedea în **Tabelul 5.2**, liganzii investigați interacționează slab, formând două legături de hidrogen (**T1**) sau trei (**T2** și **T3**), cu restul de aminoacid SER149. **T1** interferează și cu lanțul B prin TYR34. Ligandul **T1** interacționează prin cei doi atomi de azot ai legăturii azo care leagă inelul azulenici și tiadiazolul (N17 și N18). **T2** formează trei legături de hidrogen cu SER149 și ASN150 prin cei doi atomi de azot (N20 și N24) ai heterociclului tiadiazolic. Simulările de andocare au avut ca rezultat un scor mai mic pentru **T2** (-58,26 față de -61,42 pentru **T1**), deși, aparent interacționează mai mult decât derivatul de azulenă substituit cu trimetil. În ceea ce privește compusul **T3**, acesta formează legături de hidrogen cu SER149 prin azotul dublei legături azo de lângă azulenă (N17) și cu LYS157 prin azotul tiadiazolului, rezultând un scor de andocare de -55,31. **Figurile 5.10-5.12** ilustrează interacțiunile intramoleculare în complexul rezultat din ADN topoizomeraza II - alfa izozima și liganzii investigați **T1-T3**.

Tabel 5.2. Rezultatele simulărilor de andocare pentru liganzii **T1-T3** pe fragmentul *IZZM*.

Tintă / Ligand Scor / RMSD	Grup de interacție	Legături de hidrogen / Lungimea legăturii(Å)
IZZM / T1 -61.42 / 0.06	Lanț A: PHE142, ILE125, ILE141, LYS168, ALA167, GLY166, ARG98, ASN91, ASN95, ASP94, THR159, GLN97, VAL158, LYS157, GLU155, ASN150, SER149, GLY164, SER148, THR147	N17 $sp^2 - O sp^3$ SER149: A / 2.561 N18 $sp^2 - O sp^3$ TYR34: B / 3.064
	Lanț B: ILE33, TYR34	
IZZM / T2 -58.26 / 0.02	Lanț A: ARG98, GLN97, ASN95, THR215, ASN120, ALA92, ASP94, ASN91, ILE217, THR159, VAL158, ALA167, PHE142, ILE141, ASN150, SER149, LYS157, ILE125	N20 $sp^2 - N sp^2$ ASN150 / 3.111 N20 $sp^2 - O sp^3$ SER149 / 2.762 N24 $sp^2 - O sp^3$ SER 149 / 3.015
	Lanț A: THR147, SER149, SER148, ASN150, LYS157, VAL158, THR159, GLN97, ASP94, ASN91, ASN95, ALA167, ARG98, LYS168, PHE142, ILE141	N17 $sp^2 - O sp^3$ SER149 / 3.142 N20 $sp^2 - O sp^3$ SER149 / 2.578 N24 $sp^2 - N sp^3$ LYS157 / 3.078
IZZM/ T3 -55.31 / 0.15	Lanț A: THR147, SER149, SER148, ASN150, LYS157, VAL158, THR159, GLN97, ASP94, ASN91, ASN95, ALA167, ARG98, LYS168, PHE142, ILE141	N17 $sp^2 - O sp^3$ SER149 / 3.142 N20 $sp^2 - O sp^3$ SER149 / 2.578 N24 $sp^2 - N sp^3$ LYS157 / 3.078
	Lanț B: TYR34	

Luând în considerare toate constatările menționate mai sus, se poate presupune că, dintre derivații 1,3,4 tiadiazolici selectați, ligandul **T1** prezintă scorul de andocare mai mare și, în consecință, o afinitate de legare mai puternică față de *ATPaza Topo IIa* umană. **T1** are potențialul antiproliferativ cel mai mare dintre liganzii investigați. Înlocuirea fenilului din tiadiazolul **T2** cu un tiofen în poziția 5 conduce la tiadiazolul **T3** care are un scor crescut (-58,26 pentru **T2** vs -55,31 pentru **T3**). Toate aceste observații pot fi utile pentru optimizarea ulterioară, prin proiectarea de analogi structurali hibridi și îmbunătățirea afinității de legare prin favorizarea interacțiunilor hidrofile.

Lipinski C.A. și colaboratorii [23, 24] au stabilit restricții pentru greutatea moleculară (MW – Molecular Weight ≤ 500 Da), numărul de donori de legături de hidrogen (HBD ≤ 5), numărul de acceptori de legături de hidrogen (HBA ≤ 10) și coeficientul de partiție octanol-apă ($\log P \leq 5$) pentru a evalua disponibilitatea orală a candidaților la obținerea de medicamente și farmacocinetica acestora. Veber și colaboratorii săi [25] au adăugat limitări suplimentare pentru aria suprafeței polare (PSA $\leq 140 \text{ \AA}^2$) și flexibilitatea moleculelor (nu mai mult de 10 legături flexibile) pentru a îmbunătăți predicțiile despre asemănarea cu medicamentele.

În **Tabelul 5.3** sunt enumerați descriptorii moleculari cheie, calculați pentru a evalua proprietăți de interes farmacologic: masa moleculară (MW), aria suprafeței polare (PSA), calculată cu *Spartan Software*, aria suprafeței polare topologice (TPSA – Topological Polar Surface Area), calculată cu platforma online *SwissADME*, precum și numărul de legături de hidrogen donoare (HBD) și acceptoare (HBA), coeficientul de partiție apă-octanol ($\log P$) calculat cu *CLC Drug Discovery Workbench Software* (Qiagen) și cu instrumentele *SwissADME*, numărul de legături flexibile (rb) și numărul de încălcări a *regulii lui 5* a lui Lipinski (RO5). În procedurile realizate cu *Spartan 16 Software*, $\log P$ este estimat în conformitate cu metoda lui Ghose, Pritchett și Crippen, 1988 [26]. Instrumentele *SwissADME* utilizează metoda atomistică implementată de Wildman S.A. și Crippen G.M., 1999 [27] pentru a calcula $\log P$ (numit în această metodă WLOGP). Valorile ariei suprafeței polare topologice (TPSA) sunt calculate din metoda Ertl P. și colaboratorii 2000 [28], cu instrumente de predicție *SwissADME*.

Tabelul 5.3. Descriptori moleculari calculați pentru predicția biodisponibilității orale (valorile care depășesc limitele stabilite pentru biodisponibilitatea orală sunt îngroșate).

Ligand	MW*	PSA*	TPSA*	HBD	HBA	logP	WLOGP	rb	RO5
ANP	502.16	-	311.36	5	18	-7.56	-2.37	8	2
T1	358.46	34.289	78.74	0	4	5.24	6.65	3	1
T2	316.38	36.099	78.74	0	4	5.49	5.73	3	1
T3	322.41	36.404	106.98	0	4	5.21	5.79	3	1

* Unități: MW – mol \cdot kg⁻¹; PSA and TPSA – \AA^2

După cum se observă în **Tabelul 5.3**, derivații 1,3,4-tiadiazolici investigați respectă toate restricțiile de proprietăți, cu excepția celei pentru $\log P$, care este mai mare de 5, sugerând un comportament foarte lipofil, cu o solubilitate în apă scăzută. În general, acest parametru servește la categorisirea compușilor pe baza solubilității în apă și a permeabilității prin membrană; valorile $\log P$ peste 5 sugerează o absorbție sau o permeabilitate scăzută. Acest aspect poate fi îmbunătățit prin optimizarea structurii unor astfel de liganzi care conțin și fragmente azulenă și fragmente de tiadiazol, pentru a crește hidrofilicitatea și a spori capacitatea lor de interacțiune; astfel, posibilitatea de a deveni biologic activ, poate fi realizată cu succes. ANP co-cristalizat prezintă 2 încălcări ale *regulii lui 5* a lui Lipinski, datorită masei sale moleculare, mai mari de 500 kg \cdot mol⁻¹ și a mai multor acceptori de legături de hidrogen (18 > 10). Structura sa este foarte hidrofilă (valoare $\log P$ negativă).

În proiectarea și dezvoltarea medicamentelor, o metodă intuitivă și rapidă de evaluare a absorbției gastro-intestinale pasive și la nivel cerebral, este metoda de permeație *Brain or Intestinal Estimated (OUL FIERT)* care calculează lipofilicitatea și polaritatea [29]. **Figura 5.13** reprezintă graficul a doi descriptori fizico-chimici, WLOGP-versus-TPSA, ca reprezentare de tip *OU FIERT*, permițând evaluarea absorbției gastrointestinale pasive (HIA – Human Gastrointestinal Absorption)

și a penetrării barierei hemato-encefalice (BBB – Blood-Brain-Barrier Penetration) în funcție de poziția moleculelor din grafic. **T2** se află în elipsă, indicând probabilitatea de a fi absorbit pasiv de tractul gastro-intestinal. **T1** și **T3** sunt reprezentate în zona cenușie, sugerând că aceste molecule nu sunt bine absorbite, nu sunt permeabile și nu trec bariera hemato-encefalică (BBB). **T1** (punctul colorat cu albastru) se estimează a fi substrat al glicoproteinei P (PGP+) și, prin urmare, este pompat activ la creier sau în lumenul gastro-intestinal. **T2** și **T3** (punctele colorate cu roșu) sunt prezise ca non-substrat al glicoproteinei P (PGP-). Deși foarte hidrofil (WLOGP = -2,37), ligandul nativ ANP este în afara razei de acțiune în graficul tip *ou fiert*, datorită valorii foarte mari a ariei suprafeței polare, mai mare decât valoarea maximă necesară ($311,36 \gg 140 \text{ \AA}^2$) [30].

5.4. Concluzii privind simulările de andocare pentru ligandul nativ și liganzii 1,3,4-tiadiazolici azulenici sintetizați

Abordările de andocare efectuate reprezintă o încercare de a evalua trei compuși hibridi, care conțin fragmente azulenă și tiadiazol cuplate printr-o legătură azo, în ceea ce privește potențialul lor de candidați la obținerea de medicamente cu activitate anti-proliferativă. Hidrofilicitatea slabă a moleculelor investigate are drept consecință probabilitatea unei absorbții slabe sau pasive la nivelul tractului gastro-intestinal. De asemenea, studiul duce la concluzia că **T1** și **T3** nu sunt permeabile pentru bariera hemato-encefalică. În ceea ce privește simularea de andocare moleculară, s-a observat un scor de andocare mai scăzut pentru structurile investigate decât pentru ligandul nativ. Ligandul **T1** prezintă un scor de andocare mai mare și o afinitate de legare mai puternică față de *ATPaza Topo IIa* umană. Toate aceste constatări reprezintă rezultate preliminare ale screening-ului, care sugerează că este obligatorie o optimizare structurală prealabilă, prin adăugarea de grupări hidrofile cum ar fi hidroxil, amino, sulfonil etc. pentru a crește echilibrul hidrofil-lipofil. Pornind de la rezultatele acestui screening computațional accelerat pot fi proiectați analogi structurali hibridi optimizați cu potențial antiproliferativ, pentru teste preclinice ulterioare [30].

5.5. Calcule de mecanica cuantică pe derivați de 1,3,4-tiadiazoli azulenici cu aplicații electrochimice

Studiile teoretice structurale au fost realizate asupra unor alți derivați azulenici: 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(metilsulfonil)-1,3,4-tiadiazol – **T4** și 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(metilsulfonil)-1,3,4-tiadiazol – **T5**, ale căror structuri chimice sunt reprezentate în **Figurile 5.14-5.15**.

Calculul proprietăților și descriptorilor moleculari din **Tabelul 5.4** a fost realizat prin calcule mecanice cuantice utilizând metoda DFT, cu *Spartan Software* [32], funcționalul hibrid *B3LYP* și setul de baze de polarizare 6-31 + G (d, p) [20].

Din calcul au rezultat proprietăți electronice detaliate și descriptori moleculari cheie care au fost folosiți pentru a evalua utilitatea potențială a compușilor studiați ca liganzi pentru recunoașterea metalelor grele. Pornind de la valorile energiilor orbitalilor moleculari HOMO și LUMO [15] s-au calculat parametrii de reactivitate cuantică, ale căror valori de regăsec în **Tabelul 5.5**.

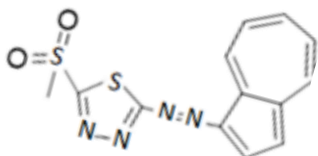


Figura 5.14. Structura chimică pentru compusul **T4**.

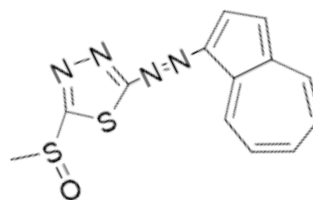


Figura 5.15. Structura chimică pentru compusul **T5**.

Reprezentările hărților de potențial electrostatic (EPM) (**Figura 5.16**) derivate din distribuția sarcinii electrice a structurilor investigate și diagrama orbitalilor moleculari de frontieră (**Figura 5.17**) și sunt folosite pentru a prezice reactivitatea globală [15, 33] și zonele nucleofile și respectiv electrofile probabile. Pe reprezentările EPM potențialul crește în ordinea: roșu < portocaliu < galben < verde < albastru. Culoarea indică valoarea potențialului electrostatic. Zonele roșii sugerează potențiale negative observate pe grupările sulfonil și sulfinil și pe atomii N-N ai inelului de tiadiazol, care este legat de poziția cea mai probabilă pentru un atac electrofil [31]. Culoarea spre albastru desemnează regiuni cu potențial pozitiv.

Au fost calculate sarcinile Mulliken (**Figura 5.18**) și centrii donori și acceptori de legături de hidrogen (**Figura 5.19**) și s-a realizat corelația dintre potențialele redox experimentale [15] și energiile calculate pentru orbitalii moleculari de frontieră (**Figura 5.20**) observându-se o corelație liniară foarte bună [31].

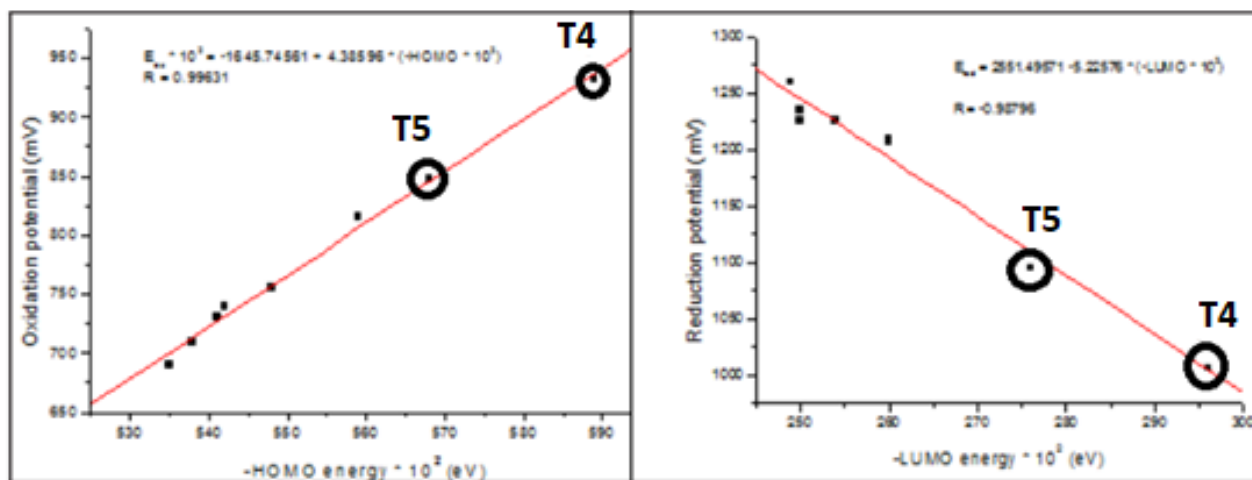


Figura 5.20. Corelația dintre potențialele redox experimentale și energiile calculate pentru orbitalii moleculari de frontieră pentru compușii **T4** și **T5** [31].

Studiul ale cărui rezultate sunt prezentate în acest Subcapitol 5.5 [31], împreună cu rezultatele parametrilor de reactivitate cuantică calculați oferă informații valoroase pentru investigații cu privire la aplicarea potențială a acestor compuși la obținerea de senzori pentru recunoașterea ionilor de metale grele.

Reactivitatea chimică și stabilitatea cinetică pentru compușii **T4** și **T5** (date de decalajul de energie al orbitalilor moleculari de frontieră) au valori apropiate datorită structurilor lor similare. Proprietățile lor electronice legate de distribuția sarcinilor (momentul de dipol și polarizabilitatea) variază astfel: **T4** > **T5**, fiind corelate și cu contribuția grupărilor sulfonil și sulfinil la aria suprafeței polare (PSA), care duc la variații de arie și volum (**Tabel 5.4**).

Au fost identificate diferențe ale valorilor minime ale potențialului electrostatic (MinELPot – Minimum Electrostatic Potential), cea mai negativă valoare fiind localizată pe atomii de oxigen ai grupărilor funcționale sulfonil și sulfinil [31].

Din datele electrochimice experimentale [15], s-au găsit corelații liniare (**Figura 5.20**) între potențialul de oxidare și energia HOMO calculată și potențialul de reducere și energia LUMO calculată (**Tabelul 5.5**).

Sarcinile atomice locale (analiza populației Mulliken – **Figura 5.18**) au fost evaluate prin calcule pe baza densității electronice locale.

Referințe bibliografice selective Capitol 5

[30]. **A.-A. Vasile (Corbei)**, A. Ștefaniu, L. Pintilie, G. Stanciu, E.-M. Ungureanu, In silico characterization and preliminary anticancer assessment of some 1,3,4-thiadiazoles, U.P.B. Sci. Bull., 2021, B, 83, 3.

[31] **A.-A. Vasile (Corbei)**, V. Anastasoae, E.-M. Ungureanu, A. Ștefaniu, Theoretical Studies Using Quantum Mechanical Calculations for 1,3,4-Thiadiazole Derivatives with Electrochemical Applications, XXVIth International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics BES (online), 9–13 Mai 2021, Cluj-Napoca, ROMANIA, Poster S2-P017.

Capitolul 6. Evaluarea proprietăților unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one folosind calcule de mecanică cuantică

6.1. Proprietăți ale unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4 one

Studiile anterioare efectuate în Laboratorul de *Procese electrochimice în solvenți organici (PESO)* din *Universitatea Politehnică din București* au corelat proprietăți electrochimice pentru diferiți compuși organici cu parametri structurali folosind calcule realizate prin DFT pentru a face un design rațional pentru noi materiale cu proprietăți electrochimice îmbunătățite [1-8]. Acestea se bazează pe legătura dintre nivelele energetice corespunzătoare orbitalului molecular ocupat cu cea mai înaltă energie (HOMO) sau orbitalului molecular neocupat cu cel mai scăzută energie (LUMO) și potențialul de oxidare și, respectiv, reducere electrochimică [9-11]. Alți cercetători, ca de exemplu D. Méndez-Hernández și colaboratorii lui [14], au identificat corelații liniare puternice ale energiilor HOMO/LUMO calculate cu metoda DFT folosind funcționalul hibrid *B3LYP/6-31G(d)* [12,13] și potențialele redox experimentale pentru hidrocarburi policiclice aromatice, evidențiind ideea că predicțiile rapide, de o bună acuratețe și cu un cost redus obținute prin folosirea *B3LYP/6-31G(d)* reprezintă o abordare de încredere pentru a fi aplicată și pe alte molecule pentru a le evalua proprietățile electrochimice. Un studiu computațional comparativ, care folosește diferite densități funcționale asupra molecule mici neutre la stare fundamentală, a arătat că folosirea funcționalului ω B97XD dă o performanță mai bună pentru energiile de atomizare și pentru predicțiile lungimii de legătură decât funcționalul *B3LYP* folosit în mod obișnuit [15].

Astfel de abordări asistate de calculator sunt alternative foarte bune pentru investigații laborioase. Echipa de cercetare a Laboratorului *PESO* este preocupată de alegerea unor liganzi specifici pentru construcția electrozilor modificați complexanți care pot fi utilizați ca senzori pentru o țintă specifică. Principalul interes al studiului descris de acest capitol a fost găsirea mai multor parametri care caracterizează cel mai bine un ligand dintre cei trei derivați de (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă care au fost folosiți pentru modificarea specifică a unui electrod de carbon vitros în vederea obținerii unei recunoașteri selective a ionilor de HMs. Acești derivați au fost raportați ca liganzi pentru HMs în sisteme eterogene bazate pe electrozi modificați chimic (CMEs – Chemically Modified Electrodes). S-a dovedit recent capacitatea lor selectivă de a coordina ionii HMs [16]. Calcule DFT au fost efectuate pentru a oferi detalii structurale precise și proprietăți de predicție prin abordare *in silico*, urmărindu-se a fi corelate cu comportamentul electrochimic și cu alte proprietăți ale liganzilor investigați.

Din datele publicate anterior rezultă faptul că dintre alți monomeri (pirol, tiofen ș.a.), azulena prezintă o energie scăzută de ionizare, o mobilitate mare a electronilor și o structură puțin simetrică, datorită structurii sale polarizate formate prin fuzionarea unui inel cu șapte atomi de carbon cu un inel cu cinci atomi de carbon. Acest lucru face din azulenă o structură foarte interesantă pentru sinteza de noi materiale avansate [17-20].

În acest capitol al tezei au fost efectuate calcule DFT pentru compuși azulenici a căror structură este ilustrată în **Figura 6.1**. Pentru a descrie diferențele structurale, părțile comune ale structurii acestor compuși sunt colorate asemănător, după cum urmează: roșu – inel azulenici cu șapte

atomi de carbon (I), albastru – inel azulenic cu cinci atomi de carbon (II), verde – ciclul de tiazolidină (III).

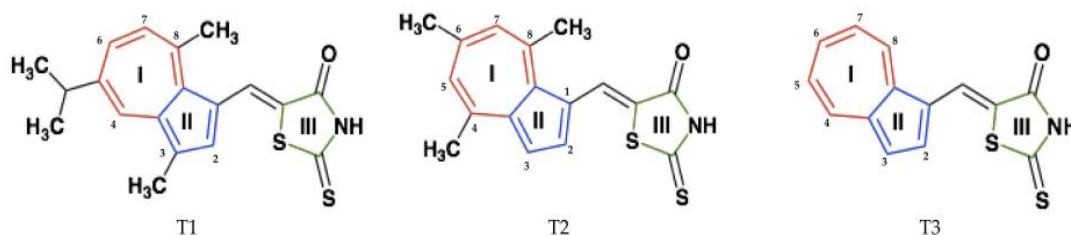


Figura 6.1. Structura compușilor investigați **T1-T3**.

Structurile liganzilor investigați conțin o parte de rodanină (III), cunoscută pentru proprietăți sale de complexare a HMs [21]. Derivații azulenici ai rodaninei pot fi utilizați în determinarea precisă a metalelor, în același mod în care *p*-etilaminofenilenrodanina a fost utilizată pentru determinarea precisă a ionilor de Cu, Ni, Fe și Zn [22], sau în același mod în care derivații de triarilamină ai rodaninei au fost utilizați ca senzori colorimetrici pentru detectarea de ioni de Ag(I) și Hg(II) [23].

A doua parte (I-II) distinctă a structuri liganzilor investigați din **Figura 6.1** este un fragment de azulenă substituit cu diferite grupări alchil (metil = Me, *i*-propil=*i*Pr): 3,8-Me₂-5-*i*Pr (**T1**), 4,6,8-Me₃ (**T2**) sau nesubstituit (**T3**). Acest fragment de azulenă poate servi ca unitate polimerizabilă pentru a obține electrozi modificați.

Grupările alchil induc un efect +*I* și măresc densitățile de electroni pe moleculă. În consecință, este de așteptat ca, compușii substituiți cu alchil, să fie mai ușor oxidați și mai greu de redus decât compusul nesubstituit, luat ca model (**T3**). Cu toate acestea, efectul steric al acestor grupări face ca reducerile să fie mai greu de anticipat.

Sistemul azulenic este mai stabil când este substituit simetric, dar devine foarte reactiv prin substituție nesimetrică, când simetria sistemului aromatic este perturbată de influența electronică a grupărilor alchil. Prin urmare, este de așteptat ca **T1** (substituit nesimetric) să reacționeze mai rapid decât **T2** (substituit simetric cu 4,6,8-Me₃) în ciuda volumului său mai mare.

Studiile anterioare au evidențiat capacitatea azulenelor de a fi imobilizate pe electrozi prin procedee de electropolimerizare, dacă pozițiile 1,3 sunt libere [24], sau prin stivuire- π (π -stacking) [25]. Pentru aplicațiile cu senzori, acest ultim procedeu este mai avantajos [25], deoarece numărul de unități de complexare inserate pe suprafața electrodului este crescut, ducând la a răspuns mai bun.

Liganzii **T1**, **T2** și **T3** au structuri polarizate (*push-pull*) care pot fi exploatate pentru a construi electrozi cu proprietăți de complexare. Acești compuși au fost caracterizați electrochimic și au fost raportate proprietățile lor de legare a metalelor [16]. Chiar dacă structurile lor sunt destul de asemănătoare, s-au găsit abilități de complexare diferite pentru electrozii modificați, obținuți pe baza lor. Aceste rezultate experimentale au determinat investigațiile asupra motivelor structurale pentru care comportamentul este atât de diferit. În continuare în acest capitol sunt prezentate rezultatele calculelor DFT și a unor proprietăți calculate care au fost comparate cu cele experimentale. Au fost realizate conexiuni cu rezultatele experimentale obținute în utilizarea electrozilor modificați pe baza acestor compuși în analiza HMs. **Tabelul 6.1** prezintă câteva proprietăți ale **T1-T3** și caracteristicile experimentale care s-au dovedit a fi diferite în utilizarea lor în pregătirea/caracterizarea electrozilor modificați și utilizarea pentru analiza ionilor de HMs din soluții apoase.

Monomerii (caracterizați în principal în **Tabelul 6.1**, liniile 1-4) au fost depuși cu succes pe electrozi de carbon vitros prin electropolimerizare directă la potențiale anodice în soluțiile milimolare ale fiecărui ligand. CMEs au fost testați apoi în soluții de ferocen în acetonitril care conține perclorat de tetrabutilamoniu (TBAP) 0,1 M ca electrolit suport (**Tabelul 6.1**, rândurile 5 și 6). S-au observat formări de filme pe suprafața electrozilor, care au avut loc în diferite intervale de concentrații ale monomerilor (linia 5). La transferul electrozilor modificați în soluții de ferocen a-au constatat modificări ale semnalului redox pentru ferocen de diferite amplitudini (linia 6). Aceste materiale au fost testate în analiza de HMs (**Tabelul 6.1**, rândurile 7-11). Au fost capabile să complexeze ionii HMs din soluții apoase [21, 27], dar parametrii pentru analiza lor au fost foarte diferiți (linia 7). Electrozii modificați cu **T1** au limite de detecție destul de ridicate (10^{-6} M pentru Pb, Cd, Cu și 10^{-4}

M pentru Hg). Electrozii modificați cu **T2** au prezentat un comportament intermediar, iar limitele lor de detecție sunt de aproximativ 10^{-7} M. Electrozii modificați cu **T3** au prezentat cea mai mare capacitate de complexare, prezentând cele mai mici limite de detecție (de exemplu $DL_{Pb} < 10^{-8}$ M).

Liniile 5 și 6 din **Tabelul 6.1** colectează caracteristicile formării și caracterizării filmului. Este de așteptat ca polimerizarea electrochimică a liganzilor azulenici de pe suprafața electrodului să fie intensificată de prezența grupărilor alchil, grefate pe fragmentul azulenici (aceste efecte se văd în valorile potențial primului pic de oxidare *Ea1* – linia 2 a **Tabelului 6.1**). Cu toate acestea, **T1** a format cu greu filme, în timp ce **T3** a format cu ușurință filme. **T2** a prezentat un comportament intermediar. Capacitatea de formare a filmului pare să fie în acord cu performanța analitică [17, 28], care este mai mare pentru **T3** (liniile 8-11).

Tabel 6.1. Parametrii experimentali legați de proprietățile ligandului (liniile 1-4), de formarea de filme (liniile 5-6), de analiza de HMs și limitele de detecție (DLs) pentru ionii diferitelor metale grele (liniile 7-11) pentru liganzii **T1-T3**.

Nr. Crt.	Ligand	T1	T2	T3
1	Proprietățile ligandului [Referință]	[45]	[40]	[46]
2	Ea1 (V) de la DPV 0.5 mM	0.373 V	0.473 V	0.541 V
3	Ec1 (V) de la DPV 0.5 mM	-1.543 V	-1.541	-1.528 V
4	Solubilitate	~ 1 mM	~ 2 mM	~1 mM
5	Formarea filmului [Referință]	Da, pentru [T1] = 0.5 mM [45]	Da, pentru [T2] = 0.5 mM [40]	Da, pentru [T3] = 0.25 mM [40]
6	Proba redox cu ferocen pe CMEs vs electrod gol (condiții de preparare) [Referință]	Scădere mica a curenților de pic ai ferocenului (CPE, scanări CV, 0.5 mM) [45]	Scădere vizibilă a curenților de pic ai ferocenului (CPE, scanări CV, 0.5 mM) [40]	Scădere vizibilă a curenților de pic ai ferocenului (CPE, scanări CV 0.25 mM) [46] -scădere mică a curenților de pic ai ferocenului (scanare, 1 mM) [35]
7	Analiza HMs* [Referință]	DLs mari [45]	DLs medii [40]	DLs scăzute [35]
8	DL_{Pb} (M)	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}
9	DL_{Cd} (M)	10^{-6}	10^{-7}	$8 \cdot 10^{-8}$
10	DL_{Cu} (M)	10^{-6}	$5 \cdot 10^{-7}$	$6 \cdot 10^{-7}$
11	DL_{Hg} (M)	10^{-4}	$5 \cdot 10^{-7}$	$6 \cdot 10^{-7}$

*DLs - limite de detecție pentru ionii de HMs - valorile obținute sunt mai mici decât cele marcate (liniile 8-11).

Este dificil de explicat/prevăzut comportamentul liganzilor la formarea de filme complexante doar prin analiza efectelor inductive ale substituenților asupra structurilor studiate [29], deoarece faptele investigate sunt destul de complexe implicând mai multe procese, așa cum se vede în **Tabelul 6.1** (polimerizarea ligandului, complexarea CMEs etc.). Cu toate acestea, structura ligandului este decisivă în toate aceste etape, iar raționalizarea acestor efecte structurale pe baza calculelor de mecanică cuantică a fost găsită ca o soluție favorabilă. Calcule similare pentru alte structuri sunt de

mare folos în reducerea numărului de experimente, ceea ce are un impact economic major în găsirea unei modalități de a anticipa structurile optime.

6.3. Rezultatele proprietăților calculate

Primul pas al calculului a constat în generarea structurilor 3D ale derivaților (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă și optimizarea geometriei acestora. Acest pas a avut ca scop stabilirea celui mai stabil conformer al fiecărui derivat, care are minimumul de energie dintre conformerii săi. Schemele de numerotare atomică pentru geometriile optimizate ale structurilor analizate sunt atribuite arbitrar de *Spartan 14 Software*. Lungimile legăturilor calculate în starea fundamentală și unghiurile, precum și unghiurile diedre precise pentru structurile studiate confirmă efectele electronice ale substituenților alchil asupra structurii azulenelor pentru conformerii optimizați ai moleculelor **T1-T3**. Calculele au fost făcute pentru fiecare structură pentru conformerii cu cea mai scăzută energie.

6.3.1. Deplasările chimice NMR precise și experimentale

S-a realizat calculul *ab initio* al deplasărilor chimice ^1H - și ^{13}C -NMR. S-au efectuat corelații între deplasările chimice precise și experimentale (găsite în [29]) pentru **T1-T3** pentru a verifica acuratețea predicțiilor pentru structurile investigate. Deplasările chimice ^1H - și ^{13}C -NMR sunt enumerate în **Tabelele 6.2-6.7**. Structurile fiecărui compus au fost introduse în capetele tabelelor folosind diferite notații care proveneau din funcționalul de calcul generat de software (unde compușii sunt notați A1, A2, A3) și din datele experimentale [29], (unde compușii corespunzători - B1, B2, B3 - sunt notați conform notațiilor IUPAC), astfel încât să fie în corespondență.

6.3.2. Proprietăți moleculare și QSAR

Tabelul 6.8 enumeră rezultatele calculelor DFT, descriind proprietățile QSAR ale liganzilor investigați folosind funcționale *B3LYP/6-31G (d,p)* și *ω B97XD/6-311++G (d, p)*.

Primele șapte rânduri din **Tabelul 6.8** afișează proprietățile moleculare calculate: greutatea moleculară (linia 1), energia (totală) (linia 2), energia de solvatare apoasă (Energia (aq) (linia 3)), energia de solvatare (linia 4), momentul de dipol (linia 5), energia orbitalului HOMO (linia 6), energia orbitalului LUMO (linia 7). Liniile 8-16 afișează proprietățile QSAR: aria (linia 8), volumul (linia 9), aria suprafeței polare (PSA) (linia 10), gradul de abatere de la forma sferică perfectă a moleculei (indice de ovalitate) (linia 11), polarizabilitate (linia 12), raportul de distribuție între mediile hidrofile și hidrofobe - coeficientul de partiție octanol-apă (LogP) (linia 13), numărul acceptorului de legături de hidrogen (HBA) (linia 14) și donor (HBD) (linia 15), valoare minimă de potențial electrostatic (MinElPot) (linia 16).

Distribuția densității orbitalilor moleculari de frontieră obținută prin calcul pentru structurile studiate este prezentată în **Figura 6.2**, împreună cu diagrama energetică și decalajele dintre HOMO și LUMO (ΔE). Acestea au fost calculate folosind nivelul funcțional de densitate *ω B97XD/6-311++G (d,p)*.

Pornind de la energiile E_{HOMO} și E_{LUMO} prezentate în **Tabelul 6.8**, au rezultat alți descriptori cuantici înrudiți. **Tabelul 6.9** prezintă formulele și valorile calculate pentru: decalajul de energie (ΔE), potențialul de ionizare (I), afinitatea electronică (A), electronegativitatea (χ), duritatea globală (η), proprietatea de a fi moale, care este inversa durității, moliciunea globală (σ) [37, 38] și indicele global de electrofilicitate (ω) [39] folosind funcționalele *B3LYP/6-31G (d,p)* și *ω B97XD/6-311++G (d,p)*. I și A au fost calculate prin aplicarea relațiilor propuse de Koopmans [40, 41]. Descriptorii de moliciune (σ) și duritate (η) derivați din Principiul lui Pearson pentru acizi și baze tari și slabe (HSAB - Hard And Soft Acid Bases) [42] și respectiv Principiul durității maxime (MHP - Maximum Hardness Principle) [43] descriu reactivitatea electronică și răspunsul la perturbații electronice [44]. Indicele global de electrofilicitate (ω), așa cum este definit de Parr R.G și colaboratorii [39], este o măsură a reactivității speciilor chimice în diferite medii (solvenți sau sisteme biologice).

Hărțile potențialului electrostatic (EPM) sunt prezentate în **Figura 6.3** Culoarea indică valoarea potențialului electrostatic. Zonele roșii sugerează potențiale negative, culoarea spre albastru desemnează regiuni cu potențial pozitiv. Potențialul crește în ordinea: roșu < portocaliu < galben < verde < albastru. Regiunile roșii sugerează locurile potențiale pentru complexarea ionilor HMs, unde sarcinile pozitive sunt cele mai susceptibile de a fi atrase.

Figura 6.4 prezintă hărțile potențialului de ionizare local (LIPM) obținute folosind funcționalul de densitate $\omega B97XD/6-311++G$ (d,p). Acestea dezvăluie regiunile din care electronii sunt îndepărtați cel mai ușor, indicând locurile cele mai susceptibile pentru atacul electrofil.

Tabel 6.8. Proprietățile moleculare prezise (liniile 1-7) și QSAR (liniile 8-16) ale **T1-T3** calculate folosind modele funcționale $B3LYP/6-31G$ (d,p) și respectiv $\omega B97XD/6-311++G$ (d,p).

Nr. Crt.	Ligand \ Parametru	Funcțional	T1	T2	T3
			C ₁₉ H ₁₉ NOS ₂	C ₁₇ H ₁₅ NOS ₂	C ₁₄ H ₉ NOS ₂
1	Greutate moleculară (g mol ⁻¹)		341.50	313.45	271.36
2	Energia (au)	<i>B3LYP</i>	-1661.81	-1583.18	-1465.24
		$\omega B97XD$	-1661.74	-1583.12	-1465.18
3	Energia (aq)	<i>B3LYP</i>	-1661.83	-1583.21	-1465.27
		$\omega B97XD$	-1661.76	-1583.14	-1465.20
4	Energia de Solvatare (kJ mol ⁻¹)	<i>B3LYP</i>	-54.10	-57.65	-61.34
		$\omega B97XD$	-51.67	-55.18	-59.49
5	Momentul de dipol (D)	<i>B3LYP</i>	9.04	8.87	7.83
		$\omega B97XD$	8.48	8.25	7.56
6	<i>E</i> HOMO (eV)	<i>B3LYP</i>	-5.51	-5.33	-5.48
		$\omega B97XD$	-7.13	-7.33	-7.44
7	<i>E</i> LUMO (eV)	<i>B3LYP</i>	-2.42	-2.42	-2.59
		$\omega B97XD$	-1.04	-1.03	-1.22
8	Arie (Å ²)	<i>B3LYP</i>	358.61	319.24	268.07
		$\omega B97XD$	356.23	317.64	266.35
9	Volum (Å ³)	<i>B3LYP</i>	344.19	307.28	254.25
		$\omega B97XD$	342.27	305.61	252.85
10	PSA (Å ²)	<i>B3LYP</i>	26.12	26.14	26.16
		$\omega B97XD$	26.01	26.03	26.00
11	Index de ovalitate	<i>B3LYP</i>	1.51	1.45	1.38
		$\omega B97XD$	1.51	1.45	1.38
12	Polarizabilitate (10 ⁻³⁰ m ³)	<i>B3LYP</i>	68.63	65.61	61.32
		$\omega B97XD$	67.70	64.68	60.41
13	LogP	<i>B3LYP</i>	2.56	1.81	1.29
		$\omega B97XD$	2.56	1.81	1.29
14	HBD	<i>B3LYP</i>	1	1	1
		$\omega B97XD$	1	1	1
15	HBA	<i>B3LYP</i>	4	4	4
		$\omega B97XD$	4	4	4
16	MinElPot (kJ mol ⁻¹)	<i>B3LYP</i>	-165.93	-163.84	-158.04
		$\omega B97XD$	-170.10	-167.14	-162.72

În reprezentarea hărților LUMO din **Figura 6.5**, valoarea absolută a lui LUMO este suprapusă pe densitatea de electroni pe suprafață (culoarea albastră arată valori mari ale LUMO și culoarea roșie valori mici), permițând anticiparea regiunilor supuse reactivității nucleofile.

Tabel 6.9. Parametrii de reactivitate chimică cuantică (în eV) pentru **T1-T3** obținuți folosind funcționalele *B3LYP/6-31G (d,p)* și *ωB97XD/6-311++G (d,p)**

Nr. Crt.	Ligand \ Parametru	T1		T2		T3	
		<i>B3LYP</i>	<i>ωB97XD</i>	<i>B3LYP</i>	<i>ωB97XD</i>	<i>B3LYP</i>	<i>ωB97XD</i>
1	$I = -E_{HOMO}$	5.21	7.13	5.33	7.33	5.48	7.44
2	$A = -E_{LUMO}$	2.42	1.04	2.42	1.03	2.59	1.22
3	ΔE (eV) = $I - A$	2.79	6.09	2.91	6.30	2.89	6.22
4	$\chi = (I + A)/2$	3.81	4.08	3.88	4.18	4.03	4.33
5	$\eta = (I - A)/2$	1.40	3.04	1.45	3.15	1.44	3.11
6	$\sigma = 1/\eta$	0.71	0.33	0.69	0.32	0.69	0.32
7	$\omega = \mu^2 / 2\eta$	5.18	2.74	5.19	2.77	5.64	3.01

*Graficele bazate pe densitatea electronică, obținute din calcule chimice cuantice, folosind nivelul funcțional *ωB97XD/6-311++G (d,p)* sunt prezentate în **Figurile 6.3-6.5**.

6.3.3. Corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și datele experimentale

Energiile calculate HOMO și LUMO (**Tabelul 6.8**, liniile 6 și, respectiv, 7) au fost reprezentate în raport cu potențialele de oxidare și reducere experimentale (**Tabelul 6.1**, liniile 2 și, respectiv, 3). Relațiile liniare obținute pentru potențialele de reducere și oxidare, precum și ecuațiile lor corespunzătoare sunt prezentate în **Tabelul 6.10**, folosind funcționalele *B3LYP* și *ωB97XD*.

Tabel 6.10. Relații liniare obținute pentru potențialele de oxidare și reducere ale liganzilor investigați și coeficientul lor de corelație (R^2) pentru calcule cu algoritmi *B3LYP* (*a) și *ωB97XD* (*b).

$y = a + b*x$	Funcțional	a	B	R^2
Potențial de oxidare (y în V) vs E_{HOMO} (x în eV)	<i>B3LYP</i>	-2.823	0.615	0.940
	<i>ωB97XD</i>	-3.457	0.537	0.994
Potențial de reducere (y în V) vs E_{LUMO} (x în eV)	<i>B3LYP</i>	-1.741	0.082	0.970
	<i>ωB97XD</i>	-1.620	0.075	0.943

6.4. Discuții referitoare la predicțiile calculate

6.4.1. Predicții NMR

Calculul *ab initio* al deplasărilor chimice NMR enumerate în **Tabelele 6.2-6.7** arată rezultate destul de bune pentru datele precise în comparație cu cele experimentale (preluate din [29]). Deasemenea, s-a găsit o concordanță bună între datele experimentale și cele calculate referitoare la $^1\text{H-NMR}$ și $^{13}\text{C-NMR}$ pentru structurile **T1-T3**, cu excepția atomului de H4 (hidrogenul grupării -NH din ciclul III). Lacunele observate se explică prin enolizarea protonilor datorată transferurilor intermoleculare de protoni din grupările -NH (-SH sau -OH). De asemenea, au apărut mici abateri de la deplasările experimentale din cauza prezenței solventului [66].

6.4.2. Predicții de proprietăți moleculare și QSAR

6.4.2.1. Rezultate obținute prin utilizarea diferitelor modele funcționale

Valorile calculate din **Tabelul 6.8** precise cu modele funcționale de densitate *B3LYP/6-31G (d, p)* și *ωB97XD/6-311++(d,p)* sunt *destul de apropiate* pentru energie (linia 2), energie (aq) (linia 3), energie de solvatare (linia 4), arie (linia 8), volum (linia 9) și PSA (linia 10). Valorile sunt egale pentru indicele de ovalitate (linia 11), LogP (linia 12), numărul de donori de legături de hidrogen (HBD) (linia 14) și numărul de acceptori de legături de hidrogen (HBA) (linia 15). Valorile identice

în ceea ce privește numărul de HBD și de HBA se datorează existenței aceleiași unități de complexare de 2-tioxotiazolidinonă. Principalele diferențe dintre metode sunt observate pentru momentul de dipol (linia 5), E_{HOMO} (linia 6), E_{LUMO} (linia 7), polarizabilitate (linia 12) și MinElPot (linia 16). Ambele modele conduc însă la valori care cresc sau descreșc în ordinea $\mathbf{T1} > \mathbf{T2} > \mathbf{T3}$, fiind corelate cu structura, așa cum s-a arătat anterior.

6.4.2.2. Evidențierea variației proprietăților între structurile investigate

Examinând valorile proprietăților date în **Tabelul 6.8** și ținând cont de modificările în structurile compușilor, principalele diferențe de mărime se observă pentru: momentul de dipol calculat (linia 5), indicele de ovalitate (linia 11), polarizabilitatea (linia 12), LogP (linia 12) și valorile minime ale potențialului electrostatic (linia 16). Momentul de dipol și polarizabilitatea scad așa cum era de așteptat, variind în ordinea: $\mathbf{T1} > \mathbf{T2} > \mathbf{T3}$. Momentul de dipol este mai mare pentru structura cu mai mulți substituenți alchil. Indicele de ovalitate variază în aceeași ordine, deoarece liniaritatea structurilor scade odată cu substituția, fiind raportată la suprafața moleculară (linia 8). Volumele van der Waals (linia 9) de asemenea, scad în aceeași ordine. Coeficientul de partiție (LogP) este parametrul care variază cel mai mult pentru aceste structuri, în aceeași ordine. Valorile obținute sugerează un caracter hidrofob al structurilor și confirmă solubilitatea lor apoasă scăzută (**Tabelul 6.1**, rândul 4), în special pentru liganzii substituiți cu grupări izopropil și metil ($\mathbf{T3}$ și $\mathbf{T2}$). Cu toate acestea, valorile logP nu sunt atât de mari datorită contribuției fragmentului de rodanină. Acest fragment este favorabil pentru proprietățile de complexare ale tuturor liganzilor și, de asemenea, pentru CMEs bazați pe acești liganzi. Valorile LogP ar putea fi legate de proprietatea de complexare care a fost găsită pentru CMEs (**Tabelul 6.1**, rândul 7). Cele mai bune valori sunt obținute experimental pentru CMEs pe baza $\mathbf{T3}$. MinElPot calculat cu funcționalul ωB97XD pentru structurile investigate scade în valori absolute în aceeași ordine $\mathbf{T1} > \mathbf{T2} > \mathbf{T3}$. Mai multe comentarii despre acest parametru sunt prezentate în continuare, legat de discuția din **Figura 6.3**. Ceilalți descriptori cuantici corelați pentru structurile studiate au rezultat în **Tabelul 6.8**, cum ar fi energia (linia 2) în valoare absolută, energia aq. (linia 3) în valoare absolută, energia de solvatare (linia 4), suprafața (linia 8) și volumul (linia 9), care scad în ordinea: $\mathbf{T1} > \mathbf{T2} > \mathbf{T3}$, după cum era de așteptat, în funcție de greutatea moleculară și substituției de pe azulenă (metil și izopropil). Valoarea PSA (linia 10) prezintă o variație ne semnificativă pentru cele trei structuri investigate, sugerând că nu există nicio distincție cauzată de substituția polari sau o distribuție perturbatoare semnificativă a electronilor grefați pe schelet. Contribuția majoră la caracterul polar al compușilor este dată de grupările funcționale polare sau de heteroatomii prezenți în aceeași unitate de complexare (rodanina). În consecință, PSA este foarte apropiată pentru compușii investigați. Nu este influențată în mod semnificativ de substituția metil și izopropil ai fragmentului de azulenă, așa cum se arată prin predicțiile obținute cu funcționalul $B3LYP/6-31G(d,p)$. Cu toate acestea, valorile calculate cu funcționalul $\omega\text{B97XD}/6-311++(d,p)$ sunt mai mari pentru $\mathbf{T1}$ și $\mathbf{T2}$ decât pentru $\mathbf{T3}$, punând în evidență efectul grupărilor alchil asupra structurii, iar confirmarea ultimului model este mai bună.

Din **Figura 6.2**, poate fi observată o distribuție destul de similară a orbitalilor moleculari de frontieră (FMOs) pentru cei trei compuși. *Bandgap*-ul orbitalilor de frontieră (ΔE), care caracterizează reactivitatea chimică a fiecărei molecule, este diferit pentru acești compuși. Valoarea mai mare a decalajului ΔE este găsită pentru $\mathbf{T2}$ și reflectă stabilitatea sa cinetică mai mare [45,46], așteptată din motive de simetrie.

Ținând cont de interesul acestui studiu pentru complexarea ionilor HMs de către acești liganzi, au fost examinate interacțiunile donor-acceptor. Ele pot apărea între electronii π ai 2-tioxotiazolidin-4-onei și orbitalul d vacant al metalului. După cum este ilustrat în **Figura 6.2**, orbitalii HOMO sunt distribuiți preferabil pe atomii de oxigen și sulf din ciclurile rodaninei. Acest fapt este în bună concordanță cu capacitatea lor de a dona electronii liberi și este confirmat de localizarea potențialului electrostatic negativ (regiunile roșii și portocalii) (**Figura 6.3**). Unitatea de complexare fiind aceeași, 2-tioxo-tiazolidin-4-onă (rodanină), capacitatea de complexare a liganzilor nu diferă semnificativ, ceea ce este sugerat de variația mică a potențialului electrostatic (MinElPot). Această observație conduce la presupunerea că se poate obține o complexare bună pentru toți compușii analizați.

Din reprezentarea grafică din **Figura 6.3** este evident că pentru toate structurile investigate, zonele negative sunt localizate în principal pe atomii de oxigen (regiuni roșii). Ele corespund valorilor negative maxime ale potențialului (MinElPot - **Tabelul 6.8**, rândul 16) care variază după cum urmează: $-165,93$ (**T1**) $<$ $-163,84$ (**T2**) $<$ $-158,04$ kJ.mol⁻¹ (**T3**). Regiunile pozitive maxime (albastre) sunt localizate pe grupa -NH din rodanină, atribuită atomilor N1-H4, și variază ca mărime în aceeași ordine: $202,90$ kJ/mol (pentru **T1**) $<$ $203,27$ (pentru **T2**) și $211,21$ kJ. mol⁻¹ (pentru **T3**).

6.4.2.3. Corelația proprietăților moleculare și QSAR

Încercările de a găsi corelații între proprietățile moleculare și QSAR calculate (din **Tabelul 6.8**) și afinitatea electronică (A) sau respectiv, potențialul de ionizare (I), sunt prezentate în **Tabelul 6.11**. Au fost luate în considerare relațiile liniare pentru toți parametrii. Coeficienții de corelație ai dependențelor liniare (R^2) au fost de mare ajutor pentru a stabili conexiuni corecte. De exemplu, în ceea ce privește corelația energiei totale cu I sau cu A , se observă că R^2 este mai mare pentru I (0,995) decât pentru A (0,613) când se utilizează funcționalul $\omega B97XD$. Aceste valori sunt mai mari decât cele corespunzătoare obținute cu funcționalul $B3LYP$ (0,846 și 0,684, respectiv). Pentru energia moleculei solvate (Energia ap.), R^2 este 0,613 pentru corelația cu A și 0,990 cu I când se utilizează funcționalul $\omega B97XD$. Pentru funcționalul $B3LYP$ valorile sunt mai mici, fiind de 0,684, respectiv 0,846 [66]. Acest protocol a fost urmat pentru toate celelalte proprietăți din **Tabelul 6.8**. Cele mai bune corelații pentru parametrii obținuți prin cele două metode sunt colectate în **Tabelul 6.12** care duce la cele mai sigure dependențe și funcționalul care a condus la astfel de rezultate. Cele mai bune corelații (R^2 peste 0,9) au fost obținute cu I , cu o excepție: potențialul de reducere care este corelat, așa cum era de așteptat, cu A . 11 din cele 13 cele mai bune corelații au fost obținute folosind funcționalul $\omega B97XD$ [66], fapt care recomandă îl recomandă pe acesta ca fiind mai performant.

6.4.2.4. Corelația parametrilor cuantici de reactivitate chimică

Principalii parametri cuantici ai liganzilor studiați calculați conform modelelor funcționale de densitate $B3LYP/6-31G$ (d, p) și $\omega B97XD/6-311++(d,p)$ și dați în **Tabelul 6.9** arată că I (linia 1), χ (linia 4) și ω (linia 7) variază în ordinea **T1** $<$ **T2** $<$ **T3**, indiferent de funcționalul ales. Această tendință este în acord cu experimentele care arată aceeași ordine de complexare pentru liganzii studiați. **T3** prezintă cele mai mari valori ale acestor parametri, ceea ce înseamnă că are cel mai mare câștig total de energie la saturarea cu electroni, în comparație cu ceilalți doi liganzi și explicând faptele experimentale.

A (linia 2), ΔE (linia 3), η (linia 5) și σ (linia 6) nu prezintă aceeași variație regulată. Cea mai mare valoare pentru A este pentru **T3**; pentru **T1** și pentru **T2**, valorile pentru A sunt apropiate. Cele mai mari valori pentru ΔE și η sunt pentru **T2**, fiind apropiate de cele pentru **T3**. Cea mai mare valoare pentru σ este pentru **T1**, dar nu diferă mult de cele pentru **T2** și **T3**. ΔE al lui **T3** este relativ mai mic decât **T2**. Acest fapt indică faptul că **T3** este mai reactiv decât **T2**. Într-adevăr, s-a găsit că **T3** este mai capabil să interacționeze în reacția de complexare a HMs (**Tabelul 6.1**, rândurile 7-11). Ținând seama de valoarea lui ΔE , compusul cel mai reactiv dintre toți pare să fie **T1**, pentru care aceasta este cea mai scăzută. Cu toate acestea, experimentele (**Tabelul 6.1**, rândurile 7-11) arată că **T1** are cea mai scăzută capacitate de complexare. Această discrepanță poate fi atribuită celor mai mici valori pentru A și I pentru acest ligand [66].

În **Tabelul 6.13** sunt prezentate relațiile liniare considerate pentru toți parametrii de reactivitate chimică cuantică din **Tabelul 6.9**, față de A sau I , respectiv, așa cum se arată în cazul proprietăților moleculare și QSAR. Pentru a stabili conexiuni corecte au fost examinați coeficienții de corelație ai dependențelor liniare (R^2). De exemplu, în ceea ce privește corelația χ cu I sau cu A , R^2 este mai mare pentru I (0,995) decât pentru A (0,614) când se utilizează funcționalul $\omega B97XD$. Pentru ω s-a găsit o corelație foarte bună cu A , iar cel mai bun coeficient de corelație se obține prin funcționalul $B3LYP$. η și σ nu sunt corelate liniar cu A și I . Cele mai bune corelații pentru parametrii obținuți prin cele două metode sunt colectate în **Tabelul 6.14** care arată cele mai sigure dependențe și funcționalul care a condus la astfel de rezultate.

Tabel 6.11. “ $y = a + b \cdot x$ ” corelații liniare între proprietățile moleculare și QSAR prezise și A sau I și coeficienții lor de corelație (R^2) pentru **T1-T3** calculați folosind modele funcționale de densitate $B3LYP/6-31G$ (d,p) și respectiv, $\omega B97XD/6-311++G$ (d, p), conform **Tabelului 6.8**; A și I am fost exprimate în eV [66].

Parametrii corelați	a (ordonată la origine)		b (pantă)		R ²	
	B3LYP	$\omega B97XD$	B3LYP	$\omega B97XD$	B3LYP	$\omega B97XD$
Energia (y în au) vs A (x)	-3861.07	-2481.29	925.03	830.95	0.684	0.613
Energia (y în au) vs I (x)	-5985.35	-5470.54	604.83	730.42	0.846	0.995
Energia ap. (y în au) vs A (x)	-3861.02	-2481.38	925	830.95	0.684	0.613
Energia ap. (y în au) vs I (x)	-5985.13	5470.376	604.80	730.39	0.846	0.990
Energia de solvatare ^{*1} (y) vs A (x)	32.91	-20.41	-35.68	-31.94	0.598	0.521
Energia de solvatare ^{*1} (y) vs I (x)	121.90	99.16	-24.29	-28.95	0.900	0.999
Moment de dipol (y în D) vs A (x)	19.82	12.80	-4.73	-4.29	0.884	0.837
Moment de dipol (y în D) vs I (x)	28.15	26.55	-2.75	-3.46	0.626	0.907
Potențial de oxidare (y în V) vs I (x)	-2.82	-3.46	0.61/	0.54	0.940	0.994
Potențial de reducere (y în V) vs A (x)	-1.74	-1.62	0.08/	0.07	0.970	0.943
Aria (y în Å ²) vs A (x)	1347.57	721.66	-416.79	-372.27	0.624	0.559
Aria (y în Å ²) vs I (x)	2362.96	2093.01	-280.50	-333.26	0.886	0.999
Volumul (y în Å ³) vs A (x)	1343.34	711.95	-420.50	-375.42	0.667	0.595
Volumul (y în Å ³) vs I (x)	2326.24	2073.27	-277.30	-332.03	0.858	0.997
PSA (y în Å ²) vs A (x)	25.71	26.14	0.18	-0.11	0.50	0.235
PSA (y în Å ²) vs I (x)	25.22	nlc ^{*2}	0.13	nlc ^{*2}	0.945	nlc ^{*2}
Index de ovalitate (y) vs A (x)	2.90	2.02	-0.59	-0.53	0.575	0.496
Index de ovalitate (y) vs I (x)	4.01	4.40	-0.48	-0.40	0.999	0.913
Polarizabilitate (y în 10 ⁻³⁰ m ³) vs A (x)	97.73	149.68	-30.51	-34.12	0.587	0.662
Polarizabilitate (y în 10 ⁻³⁰ m ³) vs I (x)	229.81	208.77	-22.55	-27.06	0.862	0.998
LogP (y) vs A (x)	14.93	7.01	-5.27	-4.66	0.310	0.220
LogP (y) vs I (x)	31.49	26.73	-4.06	-4.65	0.992	0.944
MinEIPOT (y în kJ·mol ⁻¹) vs A (x)	-262.33	-200.84	40.26	31.17	0.869	0.611
MinEIPOT (y în kJ·mol ⁻¹) vs I (x)	-335.10	-313.08	23.63	27.42	0.651	0.995

^{*1} (y în kJ·mol⁻¹); ^{*2} nlc = corelație non-liniară

Tabel 6.12. “ $y = a + b \cdot x$ ” corelații înclinate între proprietățile moleculare și QSAR prezise și A sau I pentru **T1-T3** calculate folosind modelele funcționale de densitate care ne-au oferit cei mai buni coeficienți de corelație (R^2); A și I am fost exprimați în eV [66].

Nr. Crt.	Parametrii corelați	a (ordonată la origine)	b (pantă)	R^2	Funcțional DFT
1	Energia (y în au) vs $I(x)$	-5470.54	730.42	0.995	$\omega B97XD$
2	Energia ap. (y în au) vs $I(x)$	-5470.38	730.39	0.990	$\omega B97XD$
3	Energia de solvatare* ¹ (y) vs $I(x)$	99.16	-28.95	0.999	$\omega B97XD$
4	Momentul de dipol (y în D) vs $I(x)$	26.55	-3.46	0.907	$\omega B97XD$
5	Potențial de oxidare (y în V) vs $I(x)$	-3.46	0.54	0.994	$\omega B97XD$
6	Potențial de reducere (y în V) vs $A(x)$	-1.74	0.08	0.970	$B3LYP$
7	Aria (y în Å ²) vs $I(x)$	2093.01	-333.26	0.999	$\omega B97XD$
8	Volum (y în Å ³) vs $I(x)$	2073.27	-332.03	0.997	$\omega B97XD$
9	PSA (y în Å ²) vs $I(x)$	25.22	0.13	0.945	$B3LYP$
10	Indice de ovalitate (y) vs $I(x)$	4.01	-0.48	0.999	$B3LYP$
11	Polarizabilitate (y în 10 ⁻³⁰ m ³) vs $I(x)$	208.77	-27.06	0.998	$\omega B97XD$
12	LogP (y) vs $I(x)$	31.49	-4.06	0.992	$B3LYP$
13	MinEIPOT (y în kJ mol ⁻¹) vs $I(x)$	-313.08	27.42	0.995	$\omega B97XD$

*¹(y în kJ•mol⁻¹)

Tabel 6.13. “ $y = a + b \cdot x$ ” corelații liniare între parametrii de reactivitate chimică cuantică prezisă și A sau I (toate exprimate în eV) pentru **T1-T3** calculate folosind modelele funcționale de densitate $B3LYP/6-31G(d,p)$ și $\omega B97XD/6-311++G(d,p)$ [66].

Nr. Crt.	Parametrii corelați	a (intercept)		b (pantă)		R^2	
		$B3LYP$	$\omega B97XD$	$B3LYP$	$\omega B97XD$	$B3LYP$	$\omega B97XD$
1	$\chi(y)$ vs $A(x)$	1.21	3.04	1.09	1.06	0.806	0.614
2	$\chi(y)$ vs $I(x)$	-0.96	-0.76	0.66	0.93	0.734	0.995
3	$\eta(y)$ vs $A(x)$	nlc*	nlc*	nlc*	nlc*	nlc*	nlc*
4	$\eta(y)$ vs $I(x)$	0.38	1.83	0.14	0.24	0.458	nlc*
5	$\sigma(y)$ vs $A(x)$	nlc*	nlc*	nlc*	nlc*	nlc*	nlc*
6	$\sigma(y)$ vs $I(x)$	1.19	0.51	-0.07	-0.04	0.755	0.385
7	$\omega(y)$ vs $A(x)$	-1.29	1.34	2.67	1.37	0.999	0.956
8	$\omega(y)$ vs $I(x)$	-4.23	-2.63	1.31	1.03	0.227	0.754

* nlc = nu există corelație liniară

Tabel 6.14. “ $y = a + b \cdot x$ ” corelații liniare între parametrii de reactivitate chimică cuantică preziși și A sau I pentru **T1-T3** calculați folosind modelele funcționale de densitate care au condus la cei mai buni coeficienți de corelație (R^2); toți parametrii sunt exprimați în eV [66].

Nr. Crt.	Parametrii corelați	a (ordonata la origine)	b (panta)	R^2	Funcțional DFT
1	χ (y) vs I (x)	-0.76	0.93	0.995	$\omega B97XD$
2	ω (y) vs A (x)	-1.29	2.67	0.999	$B3LYP$

Mărimile grafice din **Figurile 6.3-6.5** oferă o reprezentare vizuală a situsurilor active chimic și permit compararea situsurilor de reactivitate locală ale structurilor analizate. Potențialul electrostatic molecular discutat anterior este util pentru a identifica situsurile reactive pentru interacțiunile de complexare și pentru a înțelege procesul de recunoaștere chimică pe baza acestui tip de liganzi.

Harta potențialului de ionizare (**Figura 6.4**) este utilă pentru a evalua reactivitatea chimică și selectivitatea, în ceea ce privește reacțiile electrophile. Culoarea albastră indică regiunile în care ionizarea este relativ dificilă. În aceste regiuni, localizate pe grupările -NH din Ciclurile III, valorile potențialului de ionizare variază astfel: $13,78 \div 14,83$ (pentru **T1**), $13,84 \div 14,92$ eV (pentru **T2**) și $13,84 \div 14,90$ eV (pentru **T3**). Zonele portocalii corespund celor mai scăzute potențiale de ionizare (cele mai accesibile electrophililor), localizate pe atomii de sulf din Ciclurile III. Aceste situsuri prezintă următoarele valori: $7,06 \div 7,36$ eV (pentru **T1**), $7,08 \div 7,44$ eV (pentru **T2**) și $7,21 \div 7,47$ eV (pentru **T3**) [66]. Pe hărțile potențialului de ionizare locală nu există o zonă roșie sau aproape roșie, ceea ce indică faptul că nu există locuri clare pentru atacul electrophil. Aceasta înseamnă că liganzii au fost selectați corespunzător pentru complexare (care implică atacul nucleofil al ionilor HMs).

Harta LUMO (**Figura 6.5**) indică reactivitatea nucleofilă. Se poate observa că culorile sunt spre roșu, sugerând valori mici (aproape de zero) ale LUMO. În consecință, acești liganzi nu sunt foarte sensibili la atacul nucleofil.

6.4.3. Corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și datele experimentale de oxidare și reducere

Parametrii chimici preziși E_{HOMO} și E_{LUMO} (**Tabelul 6.8**) au fost corelați cu proprietățile electrochimice experimentale rezultate din caracterizarea ligandului (**Tabelul 6.1**) pentru a stabili cel mai bun ligand care să fie utilizat pentru complexarea ionilor HMs. Relațiile liniare obținute folosind funcționalele hibride $B3LYP$ și $\omega B97XD$ pentru potențialele de oxidare și reducere (**Tabelul 6.10**) sunt ilustrate în **Figura 6.6**. Valorile R^2 indică corelații satisfăcătoare între valorile calculate și cele experimentale. Energiile orbitalilor HOMO calculate variază în aceeași ordine cu valorile experimentale ale primului potențial de pic anodic, și anume **T3** > **T2** > **T1**. Același comportament a fost observat și pentru capacitatea de reducere exprimată ca valori experimentale E_{c1} , care variază în direcția opusă. Deci, potențialul redox este influențat de numărul și poziția grupărilor alchil, așa cum s-a presupus anterior [21, 26, 27]. Astfel, evaluarea capacității de oxidare a sistemelor azulenice investigate este în bună concordanță cu datele electrochimice raportate anterior [47].

Figura 6.6. Corelații dintre potențialele de ionizare (stânga) și afinitatea electronică (dreapta) calculate folosind modele funcționale de densitate $B3LYP / 6-31G$ (d, p) (linia albastră) și $\omega B97X-D / 6-311 ++ G$ (d, p) (linia roșie) și potențialele de oxidare experimentale.

6.5. Concluzii referitoare la calculele de mecanică cuantică pentru derivații de (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă

Sunt raportate în acest capitol de teză studiile efectuate pe cei trei liganzi derivați de (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă pe baza calculelor de mecanică cuantică. Compușii

investigații se disting structural prin substituirea ciclului azulenei, respectiv, prin grupări metil și izopropil: 3,8-Me₂-5-iPr (**T1**), 4,6,8-Me₃ (**T2**) și H (**T3**). Calculele chimice au condus la o serie de descriptori atomici (lungimi de legături, unghiuri, sarcini Mulliken) și descriptori moleculari deosebit de valoroși în analiza relațiilor cantitative structură-activitate și a spectrelor NMR. Acești parametri chimici preziși au fost corelați cu caracteristicile electrochimice experimentale, pentru a stabili cei mai buni parametri pentru un ligand potențial care urmează să fie utilizat pentru complexarea ionilor de HMs. Rezultatele evaluării capacității de oxidare a sistemelor azulene investigate sunt în bună concordanță cu datele electrochimice raportate anterior. Energiile orbitalilor HOMO calculate variază în aceeași ordine cu valorile experimentale ale primului potențial de pic anodic, și anume **T3** > **T2** > **T1**. Același comportament a fost observat și pentru capacitatea de reducere, care variază în sens opus, rezultând că potențialul redox este influențat de numărul și poziția grupărilor alchil, în conformitate cu ipotezele anterioare avute în vedere la proiectarea liganzilor. Au fost găsite corelații liniare ale energiilor orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și potențialele experimentale de oxidare și reducere. Studiul asistat de calculator s-a dovedit a fi o abordare structurală complexă, fiind o alternativă pentru găsirea parametrilor care contează atunci când se proiectează noi liganzi.

Referințe bibliografice selective Capitol 6

[47] A.-A. Vasile (Corbei), E.-M. Ungureanu, G. Stanciu, M. Cristea, A. Ștefaniu, Evaluation of (Z)-5-(Azulen-1-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-ones properties using quantum mechanical calculations, *Symmetry*, 2021, 13, 1462.

Capitolul 7. Evaluarea de proprietăți prin calcule de mecanică cuantică pentru azulene substituite cu tiofen- vinil-piridină sau furan- vinil-piridină

7.1. Proprietăți ale unor azulene substituite cu tiofen-vinil-piridină sau furan- vinil-piridină

Electrozii modificați chimic (CMEs) obținuți prin polimerizarea electrochimică a monomerilor azulenici substituiți diferit au fost testați și caracterizați prin electrochimie [1, 2] în cadrul Laboratorului de *Procese electrochimice în solvenți organici (PESO)*. Datele raportate anterior se referă la încercări de recunoaștere a ionilor de metale grele (HMs), pentru a detecta concentrații foarte scăzute de contaminanți, cum ar fi cadmiu, cupru, mercur, crom, cobalt, nichel sau plumb în apă [3-5]. Avantajul este cert în contextul preocupărilor pentru sănătate din cauza efectelor nocive ale acestor HMs asupra oamenilor; bioacumularea lor în organismul uman determină toxicitate acută sau cronică, responsabilă de tulburări grave în special la expunerea pe termen lung. Au apărut noi cercetări care conectează apariția unor leziuni degenerative fizice și neurologice progresive, cum ar fi bolile Parkinson și Alzheimer sau chiar cancerul, și acumularea de HMs. [6-9]. Deși metalele grele esențiale sunt componente cheie ale mai multor enzime implicate în procesele biochimice și exercită funcții fiziologice importante (de exemplu, cuprul ca co-factor al enzimelor legate de stresul oxidativ [10] sau constituent al metalo-enzimelor responsabile de formarea hemoglobinei [11]), pericolul ca aceștia să devină contaminanți toxici trebuie controlat și prevenit.

Ca parte a interesului continuu al Laboratorului *PESO* de a dezvolta metodologii pentru polifuncționalizarea azulenelor [12], s-a investigat electrochimia unei serii de 4-(azulen-1-il) piridină (**Figura 7.1**). Compușii investigați sunt furan-vinil-piridin-azulene (**O1-O3**) și tiofen-vinil-piridin-azulene (**S1-S3**). Piridinele grefate au fost atașate în poziția 1 la 5-izopropil-3,8-dimetilazulenă (**O1** și **S1**), 4,6,8-trimetilazulenă (**O2** și **S2**) și respectiv azulenă (**O3** și **S3**). Acești compuși interacționează cu ionii metalici datorită proprietății 2,6-bis((E)-2-(furan/tiofen-2-il)vinil)piridinei care este o bază Lewis. Toți compușii sunt sintoni valoroși pentru sinteza sistemelor aromatice înalt conjugate [13, 14]. În legătură cu capacitatea lor de polimerizare, ei sunt utili pentru construirea de noi materiale analitice pentru aplicații cu senzori [15-17].

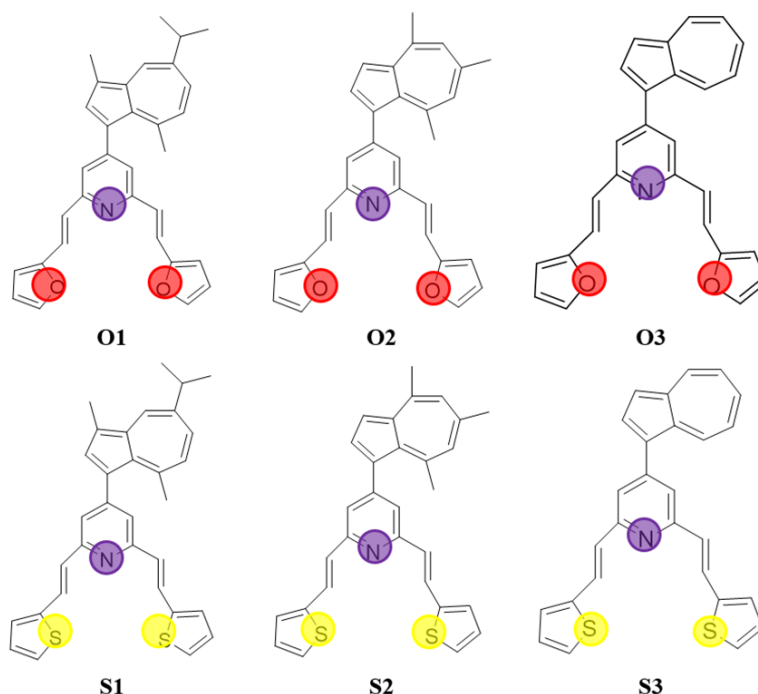


Figura 7.1. Structura moleculelor studiate.

Structurile liganzilor pentru care s-au efectuat calcule de mecanică cuantică [18] prezentate în acest capitol al tezei sunt prezentate în **Figura 7.1**.

Compușii calculați în cadrul acestui capitol al tezei conțin o parte de piridină cunoscută pentru proprietățile sale de complexare a HM's [19]. 4-(azulen-1-yl)piridinele substituie cu furil-vinil sau tienil-vinil conduc la sisteme conjugate mai extinse care sunt ușor de polimerizat. S-a investigat electrochimia unei serii de 4-(azulen-1-yl)piridine noi care au fost sintetizate în cadrul *Centrului de chimie organică al Academiei Române* [20]. Unii dintre compușii sintetizați au fost integrați în pastă de grafit rezultând electrozi modificați cu izomer cu **S2**, care au prezentat proprietăți de senzori pentru Zn [21]. Studiul ligandului **O1** prin metode electrochimice a condus la găsirea celui mai bun potențial la care această azulenă poate fi polimerizată. Din datele de literatură rezultă că electrozii modificați cu moleculele din **Figura 7.1** au fost utilizați pentru recunoașterea de HM's prin preconcentrare și stripping anodic. Cel mai bun rezultat a fost observat pentru Pb (limită de detecție de 10^{-7} M) [4]. Studiul electrochimic al ligandului **S1** a condus la stabilirea celor mai bune condiții pentru obținerea CMEs care au fost testați pentru recunoașterea cationilor de HM's, cu cele mai bune rezultate pentru plumb și pentru cupru la concentrații mai mici de 10^{-8} M [3]. Pentru electrozii modificați bazați pe liganzii **O3** și **S3** s-a raportat recent recunoașterea ionilor HM's [22, 23]. Folosind aceste date experimentale în cadrul acestei teze s-au efectuat calcule de parametri chimici pentru a estima/prezice care dintre parametrii acestor liganzi poate fi corelat cu proprietățile electrochimice experimentale rezultate din caracterizarea liganzilor. Calculele efectuate sunt în concordanță cu datele de literatură pentru alți liganzi care pot fi utilizați pentru complexarea ionilor de HM's (cu limite mici de detecție) [24].

Studiile *in silico* ale unor azulene substituie cu tiofen-vinil-piridină sau furan-vinil-piridină au fost realizate folosind Teoria Funcțională a Densității (DFT), cu scopul de a obține detalii structurale pentru liganzi [25, 26]. Date similare recente despre alte structuri de azulene au relevat corelații liniare ale energiilor orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și potențialele experimentale de oxidare și reducere [27]. Astfel, investigația asistată de calculator a dovedit o abordare pertinentă pentru identificarea parametrilor cheie pentru proiectarea de liganzi noi cu proprietăți electrochimice mai bune. În general, calculele anterioare se bazează pe corelația potențialului electrochimic de oxidare și reducere, cu nivelele de energie corespunzătoare celui mai înalt orbital molecular ocupat (HOMO) sau, respectiv, celui mai scăzut orbital molecular neocupat

(LUMO), [28-30]. Pentru astfel de calcule cuantice, utilizarea modelului funcțional de densitate *B3LYP* a condus la corelații liniare puternice între energia orbitalilor HOMO/LUMO și potențialele redox [31]. S-au obținut rezultate mai precise utilizând funcționalul ω *B97XD* [27, 32]. Calculele DFT au oferit detalii structurale precise și proprietăți de predicție care au fost bine corelate cu comportamentul electrochimic și alte proprietăți ale liganzilor investigați.

7.3. Rezultatele calculelor proprietăților azulenelor substituie cu furan-vinil-piridină (O1-O3) și tiofen-vinil-piridină (S1-S3)

7.3.1. Calcule ale proprietăților moleculare și QSAR

În **Tabelul 7.3** sunt prezentate proprietățile moleculare prezise (^{a-g}) și QSAR (^{h-m}) rezultate din calculele DFT folosind modelele funcționale de densitate *B3LYP* și ω *B97XD* pentru liganzii investigați. Pe lângă energia totală *E* (în unități atomice, au), sunt date și estimări pentru energia moleculei solvate (*E_{aq}*) și a diferenței dintre *E_{aq}* și *E* care reprezintă energia de solvatare (*E_{solv}*, în kJ/mol⁻¹) [44].

Tabel 7.3. Proprietăți moleculare ^{a-g} și QSAR ^{h-m} prezise pentru compușii cu oxigen (**O1**, **O2**, **O3**) și cu sulf (**S1**, **S2**, **S3**) calculate folosind modelele DFT *B3LYP* și ω *B97XD*.

Parameteru	O1		O2		O3	
	C ₃₂ H ₂₉ NO ₂		C ₃₀ H ₂₅ NO ₂		C ₂₇ H ₁₉ NO ₂	
	<i>B3LYP</i>	ω <i>B97XD</i>	<i>B3LYP</i>	ω <i>B97XD</i>	<i>B3LYP</i>	ω <i>B97XD</i>
<i>M</i> ^a (g·mol ⁻¹)	459.59		431.54		389.45	
<i>E</i> ^b (au)	-1441.98	-1441.51	-1363.36	-1362.9	-1245.42	-1244.99
<i>E_{aq}</i> ^c (au)	-1441.99	-1441.52	-1363.37	-1362.91	-1245.43	-1245
<i>E_{solv}</i> ^d (kJ·mol ⁻¹)	-23.72	-21.35	-27.97	-25.92	-32.7	-30.16
μ ^e (D)	3.10	3.27	3.43	3.67	2.91	3.11
<i>E_{HOMO}</i> ^f (eV)	-4.92	-6.74	-5.08	-6.93	-5.12	-7.03
<i>E_{LUMO}</i> ^g (eV)	-1.79	-0.13	-1.77	-0.13	-2.04	-0.36
<i>S</i> ^h (Å ²)	520.42	514.08	481.21	474.27	429.84	423.09
<i>V</i> ⁱ (Å ³)	508.94	506.68	472.01	469.83	418.75	416.98
<i>PSA</i> ^j (Å ²)	18.27	16.79	18.31	16.80	18.6	17.93
<i>OI</i> ^k	1.69	1.67	1.64	1.62	1.59	1.57
<i>a</i> ^l (10 ⁻³⁰ ·m ³)	81.92	80.91	78.88	77.88	74.61	73.62
<i>E_{pot}</i> ^m (kJ·mol ⁻¹)	-166.66	-167.73	-167.67	-168.84	-164.84	-163.65
Parameteru	S1		S2		S3	
	C ₃₂ H ₂₉ NS ₂		C ₃₀ H ₂₅ NS ₂		C ₂₇ H ₁₉ NS ₂	
	<i>B3LYP</i>	ω <i>B97XD</i>	<i>B3LYP</i>	ω <i>B97XD</i>	<i>B3LYP</i>	ω <i>B97XD</i>
<i>M</i> ^a (g·mol ⁻¹)	491.72		463.67		421.59	
<i>E</i> ^b (au)	-2087.94	-2087.47	-2009.31	-2008.86	-1891.37	-1890.95
<i>E_{aq}</i> ^c (au)	-2087.95	-2087.48	-2009.32	-2008.88	-1891.38	-1890.96
<i>E_{solv}</i> ^d (kJ·mol ⁻¹)	-32.25	-32.25	-36.99	-37.13	-39.55	-38.56
μ ^e (D)	3.11	3.22	3.33	3.55	2.79	2.82
<i>E_{HOMO}</i> ^f (eV)	-4.98	-6.72	-5.13	-6.91	-5.27	-7.07
<i>E_{LUMO}</i> ^g (eV)	-1.84	-0.14	-1.83	-0.14	-2.06	-0.36
<i>S</i> ^h (Å ²)	535.76	532.51	496.12	491.29	444.51	442.36
<i>V</i> ⁱ (Å ³)	526.71	524.23	489.67	487.32	436.52	434.71
<i>PSA</i> ^j (Å ²)	6.297	6.187	6.34	6.21	6.31	6.25
<i>OI</i> ^k	1.70	1.69	1.65	1.64	1.60	1.59
<i>a</i> ^l (10 ⁻³⁰ ·m ³)	83.36	82.34	80.32	79.31	76.03	75.05

E_{pot}^m (kJ·mol ⁻¹)	-160.04	-152.77	-165.18	-154.99	-159.77	-160.26
-------------------------------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

^a greutate moleculară (M); ^b energie totală (E); ^c energie de solvatare a moleculei (E_{aq}); ^d energie de solvatare (E_{sol}); ^e moment de dipol (m); ^f energia orbitalului HOMO (E_{HOMO}); ^g energia orbitalului LUMO (E_{LUMO}); ^h arie (S); ⁱ volum (V); ^j aria suprafeței polare (PSA); ^k indice de ovalitate (OD); ^l polarizabilitate (a); ^m valoare minimă a potentialului electrostatic (E_{pot}).

Pornind de la proprietățile electronice, materializate în energiile E_{HOMO} și E_{LUMO} și prezentate în **Tabelul 7.3**, au fost calculați alți descriptori cuantici înrudiți. Conform teoremei lui Koopman [45, 46], E_{HOMO} este legat de potențialul de ionizare ($I = -E_{HOMO}$), și E_{LUMO} de afinitatea electronilor ($A = -E_{LUMO}$). S-au calculat și diferența dintre energiile orbitalilor moleculari HOMO și LUMO (ΔE_{gap}), electronegativitatea absolută ($\chi = (I+A)/2$), duritatea globală ($\eta = (I - A)/2$), proprietatea de a fi moale, care este inversa durității, moliciunea ($\sigma = 1/\eta$) [47, 48], și valorile indicelui global de electrofilicitate ($\omega = m^2/2\eta$) [49]. În **Tabelul 7.4** au fost date valorile calculate, folosind modelele DFT $B3LYP$ și $\omega B97XD$, pentru parametrii cuantici de reactivitate chimică pentru toți cei 6 compuși investigați [18].

Tabel 7.4. Parametrii cuantici de reactivitate chimică ai compușilor investigați calculați folosind modelele DFT $B3LYP$ și $\omega B97XD$ [18].

Parameteru	O1 C ₃₂ H ₂₉ NO ₂		O2 C ₃₀ H ₂₅ NO ₂		O3 C ₂₇ H ₁₉ NO ₂	
	$B3LYP$	$\omega B97XD$	$B3LYP$	$\omega B97XD$	$B3LYP$	$\omega B97XD$
$I^m = -E_{HOMO}$ (eV)	4.92	6.74	5.08	6.93	5.12	7.03
$A^n = -E_{LUMO}$ (eV)	1.79	0.13	1.77	0.13	2.04	0.36
$\Delta E_{gap}^o = I - A$ (eV)	3.13	6.61	3.31	6.8	3.08	6.67
$\chi^p = (I+A)/2$ (eV)	3.36	3.44	3.43	3.53	3.58	3.70
$\eta^q = (I-A)/2$ (eV)	1.57	3.31	1.66	3.40	1.54	3.34
$\sigma^r = 1/h$ (eV ⁻¹)	0.64	0.30	0.60	0.29	0.65	0.30
$\omega^s = m^2/2h$ (D·eV ⁻¹)	3.07	1.62	3.55	1.98	2.75	1.45

Parameteru	S1 C ₃₂ H ₂₉ NS ₂		S2 C ₃₀ H ₂₅ NS ₂		S3 C ₂₇ H ₁₉ NS ₂	
	$B3LYP$	$\omega B97XD$	$B3LYP$	$\omega B97XD$	$B3LYP$	$\omega B97XD$
$I^m = -E_{HOMO}$ (eV)	4.98	6.72	5.13	6.91	5.27	7.07
$A^n = -E_{LUMO}$ (eV)	1.84	0.14	1.83	0.14	2.06	0.36
$\Delta E_{gap}^o = I - A$ (eV)	3.14	6.58	3.30	6.77	3.21	6.71
$\chi^p = (I+A)/2$ (eV)	3.41	3.43	3.48	3.53	3.67	3.72
$\eta^q = (I-A)/2$ (eV)	1.57	3.29	1.65	3.39	1.61	3.36
$\sigma^r = 1/h$ (eV ⁻¹)	0.64	0.30	0.61	0.30	0.62	0.30
$\omega^s = m^2/2h$ (D·eV ⁻¹)	3.08	1.58	3.36	1.86	2.42	1.19

^mpotențial de ionizare (I); ⁿafinitate electronică (A); ^odiferența energiilor HOMO și LUMO (ΔE_{gap}); ^pelectronegativitate (χ); ^q duritate globală (η); ^r moliciune (σ); ^s indice global de electrofilicitate (ω).

Variația valorilor minime ale potentialului electrostatic, E_{pot} (**Tabelul 7.3**) pentru fiecare compus poate fi vizualizată în hărțile de potențial electrostatic (EPM). Acestea permit evaluarea situsurilor reactive dintr-o moleculă [50]. EPM-urile pentru compușii **O1-O3** și **S1-S3** investigați sunt prezentate în **Figura 7.13**, respectiv **Figura 7.14**, care indică zone roșii și albastre pentru regiunile negative și pozitive, susceptibile la atacuri electrofile și, respectiv, nucleofile.

Distribuțiile densităților orbitalilor moleculari de frontieră rezultate din calculul cuantic, folosind $B3LYP$, pentru compușii cu oxigen (**O1-O3**) sunt reprezentate în **Figura 7.15**, împreună diferențele lor de energie (ΔE_{gap}) dintre HOMO și LUMO (**Tabelul 7.4**). Reprezentarea distribuției densității orbitalilor moleculari de frontieră [51] pentru compușii cu sulf **S1-S3** este dată în **Figura 7.16**. Regiunile pozitive și negative ale orbitalilor moleculari de frontieră sunt reprezentate de culoarea roșie și respectiv albastră.

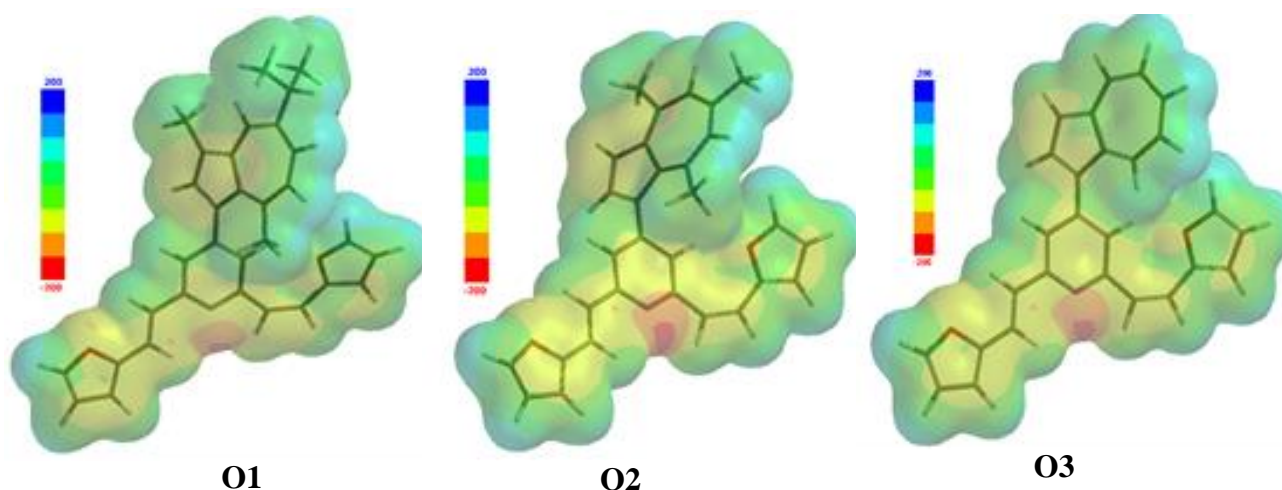


Figura 7.13. Hărți de potențial electrostatic (EPM) pentru compușii **O1–O3**, calculate cu *Spartan 14 Software*.

7.3.2. Corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și datele experimentale

Energiile HOMO și LUMO calculate au fost corelate cu potențialele experimentale de oxidare și reducere ale compușilor investigați. Experimentele electrochimice pentru obținerea acestor valori au fost realizate prin voltametrie puls diferențială (DPV - Differential Pulse Voltammetry). Această metodă este considerată a fi una dintre cele mai precise metode pentru a evalua potențialul unui anumit proces. Potențialul experimental de oxidare/reducere a fost evaluat ca potențial al primului pic DPV anodic/catodic, notat E_a și, respectiv, E_c . Valorile E_a (V) și E_c (V) sunt enumerate în **Tabelul 7.5** pentru compușii **O1–O3** și respectiv, **S1–S3**. Datele au fost colectate în soluții 0,5 mM ale fiecărui ligand, în perchlorat de tetrabutilamoniu 0,1 M în acetonitril [3-5, 22, 23].

Tabel 7.5. Potențialele experimentale de oxidare (E_a) și reducere (E_c) [3-5, 17, 19] pentru liganzii **O1–O3** și **S1–S3**.

Proprietate	Ligand		
	O1	O2	O3
E_a (V)	0.318	0.487	0.553
E_c (V)	-2.071	-2.084	-1.854
Referință	[4]	[2]	[23]
	S1	S2	S3
E_a (V)	0.338	0.470	0.567
E_c (V)	-2.065	-2.090	-1.858
Referință	[3]	[5]	[22]

Energiile HOMO și LUMO calculate (**Tabelul 7.3.**) au fost reprezentate grafic în funcție de potențialele de oxidare și reducere experimentale și au fost observate relații liniare. Potențialele de reducere și oxidare au fost corelate atât cu potențialul de ionizare (I) cât și cu afinitatea electronilor (A) calculate folosind funcționalele hibride *B3LYP* și *ω B97XD* (**Tabelul 7.4**). Parametrii corelațiilor liniare obținute (a -ordonata la origine, b -panta și R^2 -coeficient de corelație) sunt prezentați în **Tabelul 7.6**.

Tabel 7.6. Valorile pentru ordonata la origine (*a*), panta (*b*) și coeficientul de corelație (R^2) din corelațiile liniare obținute pentru liganzii investigați, pentru potențiale de oxidare (E_a) și de reducere (E_c) cu *I* și, respectiv, *A* obținuți din calcule cu funcționalele *B3LYP* și ω *B97XD*.

Corelație	<i>B3LYP</i>			ω <i>B97XD</i>		
	<i>a</i>	<i>b</i>	R^2	<i>a</i>	<i>b</i>	R^2
O1-O3						
E_a vs. <i>I</i>	-5.298	1.141	0.993	-5.211	0.821	0.995
E_c vs. <i>A</i>	-3.606	0.859	0.9997	-2.204	0.972	0.998
S1-S3						
E_a vs. <i>I</i>	4.500	1.259	0.995	6.202	1.523	0.999
E_c vs. <i>A</i>	3.949	1.017	0.996	2.199	0.991	0.990

7.3.3. Corelații între proprietățile moleculare calculate prin DFT și QSAR și potențialul de ionizare (*I*) și respectiv afinitatea electronică (*A*)

Corelațiile dintre proprietățile moleculare (E , E_{aq} , E_{solv} , μ) și QSAR (S , V , PSA , OI , α , E_{pot}) calculate (din **Tabelul 7.3**) și potențialul de ionizare (*I*) sau afinitatea electronilor (*A*) sunt prezentate în **Tabelele 7.7** și **7.8**. Pentru majoritatea parametrilor au fost luate în considerare relații liniare (având ordonata la origine *a*, panta *b* și coeficientul de corelație R^2) [18].

Tabel 7.7. Corelații liniare între proprietățile moleculare prezise și potențialul de ionizare (*I*) și respectiv, afinitatea electronică (*A*), calculate folosind funcționalele *B3LYP* și ω *B97XD*; *A* și *I* exprimate în eV.

Corelație	<i>B3LYP</i>			ω <i>B97XD</i>		
	<i>a</i>	<i>b</i>	R^2	<i>a</i>	<i>b</i>	R^2
O1-O3						
E vs. <i>I</i>	-5595.9	842.39	0.812	-5786.5	642.99	0.917
E vs. <i>A</i>	-2441.8	584.77	0.791	-1491.1	683.54	0.842
E_{aq} vs. <i>I</i>	-5595.9	842.39	0.812	-5786.5	642.99	0.917
E_{aq} vs. <i>A</i>	-2441.8	584.77	0.791	-2441.8	584.77	0.791
E_{solv} vs. <i>I</i>	171.76	-39.66	0.870	178.07	-29.55	0.980
E_{solv} vs. <i>A</i>	19.12	-25.31	0.720	-19.95	-28.37	0.730
μ vs. <i>I</i>		nlc**			nlc**	
μ vs. <i>A</i>		nlc**			nlc**	
S1-S3						
E vs. <i>I</i>	-5461.8	676.00	0.982	-5838.5	556.91	0.973
E vs. <i>A</i>	-3306.9	686.25	0.813	-2148.2	714.61	0.842
E_{aq} vs. <i>I</i>	-5461.9	676.00	0.982	-5838.5	556.91	0.973
E_{aq} vs. <i>A</i>	-3306.9	686.25	0.813	-2148.2	714.64	0.842
E_{solv} vs. <i>I</i>	93.18	-25.25	0.977	90.05	-18.27	0.936
E_{solv} vs. <i>A</i>		nlc**			nlc**	
μ vs. <i>I</i>		nlc**			nlc**	
μ vs. <i>A</i>	6.784	-1.941	0.863	3.745	-2.568	0.796

*Semnificația proprietăților este aceeași ca și în **Tabelele 7.3** și **7.4**; ** nlc – nu există corelație liniară.

Tabel 7.8. Corelații liniare între proprietățile QSAR prezise și potențialul de ionizare (I) și respectiv afinitatea electronică (A), calculate folosind funcționalele $B3LYP$ și $\omega B97XD$; A și I exprimate în eV.

Corelație	$B3LYP$			$\omega B97XD$		
	a	b	R^2	a	b	R^2
O1-O3						
S vs. I	2460.50	-393.52	0.841	2541.00	-300.07	0.939
S vs. A	968.30	-263.11	0.760	534.35	-309.07	0.809
V vs. I	2422.40	-388.05	0.802	2494.20	-294.16	0.924
V vs. A	964.01	-266.49	0.782	528.54	-309.89	0.833
PSA vs. I			nlc**			nlc**
PSA vs. A	16.19	1.18	0.969	16.15	4.94	0.999
OI vs. I	3.89	-0.45	0.893	3.93	-0.33	0.969
OI vs. A	2.16	-0.28	0.690	1.69	-0.33	0.750
α vs. I	237.41	-31.54	0.826	242.59	-23.93	0.927
α vs. A	118.60	-21.50	0.776	82.66	-25.11	0.829
E_{pot} vs. I			nlc**			nlc**
E_{pot} vs. A	-183.43	9.13	0.916	-170.90	20.15	0.959
Continuare Tabel 7.8.						
Corelație	$B3LYP$			$\omega B97XD$		
	a	b	R^2	a	b	R^2
S1-S3						
S vs. I	2102.20	-314.06	0.991	2257.30	-256.31	0.990
S vs. A	1086.40	-311.13	0.781	556.15	-316.09	0.791
V vs. I	2074.80	-310.24	0.985	2233.80	-253.87	0.978
V vs. A	1081.30	-312.58	0.804	551.00	-323.02	0.832
PSA vs. I			nlc**	4.99	0.1782	0.959
PSA vs. A			nlc**	6.17	0.2341	0.870
OI vs. I	3.42	-0.345	0.999	3.61	-0.285	0.998
OI vs. A	2.28	-0.3254	0.716	1.71	-0.3409	0.750
α vs. I	209.18	-25.216	0.987	221.57	-20.678	0.979
α vs. A	128.29	-25.334	0.799	84.50	-26.25	0.829
E_{pot} vs. I			nlc**	-10.42	-21.099	0.923
E_{pot} vs. A			nlc**	-149.82	-29.00	0.917

*Semnificația proprietăților este aceeași ca și în **Tabelele 7.3 și 7.4**; ** nlc – nu există corelație liniară.

7.3.4. Corelația parametrilor cuantici de reactivitate chimică

Parametrii cuantici de reactivitate chimică pentru compușii investigați, obținuți cu funcționalele $B3LYP$ și $\omega B97XD$, au fost corelați, de asemenea, cu potențialul de ionizare (I) și cu afinitatea electronică (A). S-au propus corelații liniare pentru fiecare parametru cuantic de reactivitate chimică. Parametrii de corelație obținuți (a , b și R^2) au fost prezentați în **Tabelul 7.9** pentru fiecare tip de corelație.

Table 7.9. Corelații liniare între parametrii cuantici de reactivitate chimică preziși și potențialul de ionizare (I) și respectiv, afinitatea electronică (A); A și I sunt exprimate în eV.

Corelație	<i>B3LYP</i>			ω <i>B97XD</i>		
	<i>a</i>	<i>b</i>	R^2	<i>a</i>	<i>b</i>	R^2
O1-O3						
χ vs. I		nlc**			nlc**	
χ vs. A	2.0664	0.743	0.942	3.3624	0.9239	0.870
η vs. I	4.4667	-0.5714	1.000	5.1432	-0.2604	0.624
η vs. A		nlc**			nlc**	
σ vs. I	0.4941	0.2232	0.999	0.14	0.023	0.617
σ vs. A		nlc**			nlc**	
ω vs. I	21.971	-3.7393	0.954	14.382	-1.8404	0.999
ω vs. A		nlc**			nlc**	
S1-S3						
χ vs. I		nlc**			nlc**	
χ vs. A	1.6338	0.9867	0.948	3.3264	1.0795	0.893
η vs. I		nlc**			nlc**	
η vs. A		nlc**			nlc**	
σ vs. I		nlc**			nlc**	
σ vs. A		nlc**			nlc**	
ω vs. I	19.407	-3.2091	0.940	14.783	-1.9129	0.981
ω vs. A	9.6175	-3.4881	0.892	2.0581	-2.4249	0.823

*Semnificația proprietăților este aceeași ca și în **Tabelul 7.4**; ** nlc – nu există corelație liniară.

7.4. Discuții referitoare la studiul proprietăților azulenelor substituie cu furan-vinil-piridină (O1-O3) și tiofen-vinil-piridină (S1-S3)

Valorile calculate din **Tabelul 7.3** folosind funcționalele *B3LYP* și ω *B97XD* sunt destul de asemănătoare pentru E , E_{aq} , OI , α , E_{pot} . Valorile calculate cu funcționalul hibrid *B3LYP* sunt în general puțin mai mari (în valoare absolută), observându-se excepții pentru momentul de dipol (μ) și E_{HOMO} . De asemenea, valorile E_{solv} pentru **S1** și **S2** sunt egale sau mai mici când se folosește funcționalul *B3LYP* decât ω *B97XD*.

Momentul de dipol pentru compușii cu oxigen și sulf variază în ordinea: **O2** > **O1** > **O3** și respectiv **S2** > **S1** > **S3**, care este aceeași cu cea pentru valorile absolute ale valorii minime a potențialului electrostatic: **O2** > **O1** > **O3** și **S2** > **S1** > **S3**. Ambele proprietăți și cantități sunt utilizate pentru a descrie polaritatea moleculei și indică faptul că compusul nesubstituit este cel mai puțin polar și cei substituiți sunt mai polari. Înlocuirea atomilor de hidrogen din azulenă cu gruparea metil sau cu gruparea izopropil are ca rezultat o creștere sistematică a valorii minime a potențialului electrostatic pentru ambele tipuri de compuși, care poate fi explicată prin efectele inductive + I ale grupărilor alchil.

Valorile calculate pentru parametrii cuantici de reactivitate chimică din **Tabelul 7.4**, prezise cu funcționalele *B3LYP* și ω *B97XD* sunt destul de diferite. Pentru parametrii I , ΔE_{gap} , χ , η , valorile calculate cu funcționalul ω *B97XD* sunt semnificativ mai mari decât valorile calculate cu *B3LYP*. Pentru parametrii A , σ și ω situația este inversă (**Tabelul 7.4**). Aceste rezultate sunt valabile pentru toți compușii investigați.

În ceea ce privește valorile ΔE_{gap} , **O3** arată cel mai mic ΔE_{gap} și **O2** cel mai mare. Acest lucru poate fi explicat prin substituirea inelului de azulenă cu grupări metil sau izopropil (cu efecte inductive + I) care are ca rezultat o creștere sistematică a energiei LUMO și o creștere a valorii absolute pentru potențial de reducere.

Indiferent de funcționalul utilizat pentru calcul, se poate observa că potențialul de ionizare (I) variază în ordinea **O1** < **O2** < **O3**. Acest comportament se observă și pentru compușii cu sulf. Valorile afinității electronice (A) nu prezintă aceeași variație regulată. Cea mai mare valoare a lui A este pentru **O3**; pentru **O1** și **O2** valorile lui A sunt relativ apropiate. Pentru compușii cu sulf, **S3** are și cea mai

mare valoare pentru afinitatea electronică, pentru **S1** și **S2** valorile lui A sunt relativ apropiate (**Tabelul 7.3**).

Întrucât interesul urmărit în studiul acestor liganzi este complexarea ionilor de metale grele, au fost examinate interacțiunile donor-acceptor prin urmărirea mai multor parametri: ΔE_{gap} , indicele global de electrofilicitate etc. Descriptorul care a fost folosit pentru a reprezenta stabilitatea moleculară este diferența dintre nivelele de energie HOMO și LUMO (ΔE_{gap}) care cuantifică interacțiunile posibile de transfer de sarcină în cadrul moleculei. Cu cât ΔE_{gap} este mai mare, cu atât compusul este mai stabil. Valoarea mai mare a lui ΔE_{gap} pentru **O2** și **S2** în seriile lor omoloage conduce la concluzia că structurile substituite sunt mai stabile (**Tabelul 7.4**). Astfel, cei mai reactivi compuși par a fi cei nesubstituiți (**O3** și **S3**), care sunt cel mai intens implicați în procesul de complexare a HMs.

O moleculă cu un mic decalaj al orbitalilor moleculari de frontieră este în general asociată cu o reactivitate chimică ridicată, stabilitate cinetică scăzută și polarizabilitate crescută [52]. Compusul nesubstituit **O3**, care are cel mai mic decalaj energetic (**Table 7.4**), posedă cea mai mică polarizabilitate (α), ceea ce înseamnă că este cel mai reactiv (**Table 7.3**).

Valoarea mai mare a indicelui global de electrofilicitate pentru compușii azulenici substituiți simetric (**O2** și **S2**) sugerează că aceștia sunt mai electrofili decât compușii nesubstituiți (**O3** și **S3**).

Reprezentările grafice ilustrate în **Figurile 7.13** și **7.14** indică regiunile active din punct de vedere chimic și facilitează compararea zonelor de reactivitate locale ale structurilor investigate. Zona roșie (sarcina negativă) se găsește în jurul N-ului electronegativ din piridină, ceea ce sugerează locurile reactive pentru procesul de complexare a acestor liganzi asupra ionilor HMs. Regiunea roșie este susceptibilă la atacul electrofil. Aceste zone negative corespund celor mai negative valori ale potențialului (valorile E_{pot} din **Tabelul 7.3**). Valorile potențialului E_{pot} pentru compușii cu oxigen sunt ordonate astfel: **O2** > **O1** > **O3**, indiferent de funcționalul folosit la calcul. Pentru seria cu sulf, ordinea este similară pentru funcționalul *B3LYP* (**Table 7.2**), adică: **S2** > **S1** > **S3**, dar este ușor diferită pentru funcționalul *ω B97XD* (**S3** > **S2** > **S1**).

Comparativ, așa cum era de așteptat, compușii cu oxigen prezintă potențiale electrostatice mai mici în valoare absolută decât compușii cu sulf, așa cum arată variația de intensitate a culorii roșii (**Figurile 7.13** și **7.14**).

Moleculele publicate recent (referitoare la (Z)-5-(Azulen-1-ilmtilen)-2-tioxotiazolidin-4-one) [27] care au în comun cu liganzii analizați în acest capitol inelele azulenice, incluzând aceiași substituenți pe azulenă, au un decalaj al orbitalilor de frontieră mai mic. Aceasta arată că sunt mai reactivi decât compușii investigați **O1-O3** și **S1-S3**. Moleculele de tioxotiazolidin-4-one au, de asemenea, o valoare mai mare a indicelui global de electrofilicitate (valori în jur de 5 D/(eV) [27] în comparație cu moleculele investigate (**Table 7.4**) în acest studiu (valori în jur de 3 D/(eV)), ceea ce sugerează că liganzii din [27] sunt mai electrofili decât **O1-O3** și **S1-S3**.

Distribuția orbitalilor HOMO pentru compușii cu oxigen (**Figura 7.15**) este localizată pe inele azulenice și de piridină pentru compușii **O1** și **O2**. Pentru **O3**, ei sunt localizați pe sistemul conjugat furan – vinil – piridină – vinil – furan. Pentru compușii cu sulf (**Figura 7.16**), orbitalii HOMO sunt distribuiți pe inelele de azulenă și de piridină pentru compușii **S1** și **S2** și pe întreaga moleculă în cazul lui **S3**. Diferența dintre distribuția orbitalilor HOMO în cazul **O1**, **O2** și **O3** este un rezultat foarte important obținut din calculele efectuate, deoarece aceștia se leaga de capacitatea de oxidare a acestor liganzi, care este un parametru cheie în electropolimerizarea acestor structuri.

Atât pentru compușii cu oxigen, cât și pentru cei cu sulf, distribuția LUMO este localizată pe inelele azulenice (**Figurile 7.15** și **7.16**).

Având în vedere interesul acestui studiu legat de recunoașterea ionilor HMs prin complexarea cu acești liganzi, au fost examinate interacțiunile donor-acceptor. Ele pot apărea între perechea de electroni neparticipanți ai N-ului și orbitalul d vacant al metalului greu.

Potențialele electrochimice de oxidare și reducere au fost citite din curbele DPV, care indică mai precis primele procese care au loc în timpul scanărilor anodice sau catodice. Potențialele de oxidare electrochimică (E_a) atât pentru compușii cu oxigen, cât și pentru cei cu sulf (**Tabelul 7.5**) variază în ordinea **O3** > **O2** > **O1** și, respectiv, **S3** > **S2** > **S1**, indicând valori mai mari pentru E_a în cazul compușilor nesubstituiți care scad în cazul compușilor cu diferiți substituenți cu +I efecte

inductive. Potențialele de reducere electrochimică E_c (în valoare absolută) atât pentru compușii cu oxigen, cât și pentru cei cu sulf (**Tabelul 7.5**) variază în ordine inversă: **O2** > **O1** > **O3** și, respectiv, **S2** > **S1** > **S3**. Substituția atomilor de hidrogen din azulenă cu grupări metil (-CH₃) sau izopropil are ca rezultat o creștere a valorii absolute a potențialului de reducere față de compusul nesubstituit, dar comportamentul obișnuit este complicat din motive de simetrie, deoarece **O2** este mai simetric decât **O1**, iar reducerea lui are loc mai greu.

Parametrii cuantici preziși E_{HOMO} și E_{LUMO} (**Tabelul 7.3**) au fost corelați cu proprietățile electrochimice experimentale rezultate din caracterizarea ligandului (**Tabelul 7.5**). S-au obținut relații liniare folosind atât funcționalele hibride $B3LYP$, cât și $\omega B97XD$. (**Tabelul 7.6**). Valorile R^2 indică corelații foarte bune între valorile calculate și cele experimentale pentru ambele funcționale (mai mari de 0,990).

Energiile orbitalilor HOMO calculate variază în aceeași ordine pentru compușii cu oxigen și cu sulf ca și valorile experimentale ale potențialelor pentru primele picuri anodice, și anume **O3** > **O2** > **O1** și **S3** > **S2** > **S1** (valori absolute). Astfel, evaluarea capacității de oxidare a azulenelor investigate este în bună concordanță cu datele electrochimice.

Aceeași ordine de variație atât pentru E_a , cât și pentru E_c este observată pentru șase compuși similari, derivați de 4-(azulen-1-il)-2,6-bis(2-furil)- și 4-(azulen-1-il)-2,6-bis(2-tienil)-piridine, care au fost investigați anterior [53].

Tabelul 7.7 și **Tabelul 7.8** arată corelații între proprietățile moleculare calculate (**Tabelul 7.3**) și proprietățile QSAR (**Tabelul 7.4**) și potențialul de ionizare (I) sau respectiv, afinitatea electronică (A). Au fost luate în considerare relațiile liniare pentru toți parametrii. S-au ales conexiunile corecte folosind dependențele care au coeficienții de corelație liniară (R^2) cei mai ridicați. De exemplu, valoarea lui R^2 pentru corelația energiei totale (E) cu I (0,917 în **Tablul 7.7**) este mai mare decât pentru corelația corespunzătoare cu A (0,842) când se utilizează funcționalul $\omega B97XD$. Mai mult, aceste valori sunt mai mari decât cele obținute folosind funcționalul $B3LYP$ (0,812, respectiv 0,791) [18].

Valoarea R^2 pentru corelația energiei de solvatare a moleculei (E_{aq} din **Tabel 7.7**) cu A (0,791) este mai mică decât cea pentru corelația cu I (0,917), atunci când se utilizează funcționalul $\omega B97XD$. Când se utilizează funcționalul $B3LYP$, ambele valori sunt mai mici, 0,719 și, respectiv, 0,873. Acest protocol a fost urmat pentru toate celelalte proprietăți indicate în **Tabelul 7.3**.

Tabelul 7.10 prezintă cele mai bune corelații ale parametrilor (R^2 peste 0,9) și funcționalul care au condus la obținerea lor. Pentru compușii cu oxigen, cele mai bune corelații au fost obținute folosind funcționalul hibrid $\omega B97XD$. Dependențele de potențialul de ionizare I sunt liniare, cu excepția lui PSA și E_{pot} , care sunt mai bine corelate cu A . Pentru compușii cu sulf cele mai bune corelații s-au obținut cu I , majoritatea utilizând funcționalul $B3LYP$ [18].

Tabelul 7.9 prezintă corelațiile liniare pentru parametrii cuantici de reactivitate chimică din **Tabelul 7.4**, cu A și, respectiv, I . Pentru compușii cu oxigen, corelațiile lui η , σ și ω sunt mai bune cu I decât cu A , în timp ce corelația χ (A) este mai bună decât χ (I). Cel mai bun coeficient de corelare se obține prin funcționalul hibrid $B3LYP$. Pentru compușii cu sulf, corelațiile sunt mai slabe decât cele pentru compușii de oxigen. Prin urmare, s-au găsit corelații bune numai pentru χ (A) și ω (I), atunci când se folosește funcționalul hibrid $B3LYP$. Funcționalul hibrid $\omega B97XD$ are o corelație bună numai pentru ω (I) atât pentru compușii cu oxigen, cât și pentru cei cu sulf. **Tabelul 7.11** prezintă cele mai bune corelații ale parametrilor (R^2 peste 0,9) și funcționalul utilizat pentru obținerea acestora [18].

Tabel 7.10. Corelații liniare “ $y = a + b \cdot x$ ” între proprietățile moleculare și QSAR prezise* și I sau A pentru compușii investigați, calculate folosind modelele funcționale de densitate care au condus la cei mai buni coeficienți de corelație (R^2); A și I sunt exprimați în eV.

Parametru corelat	a	b	R^2	Funcțional DFT
O1 - O3				
E vs. I	-5786.5	642.99	0.917	ω B97XD
E_{aq} vs. I	-5786.5	642.99	0.917	ω B97XD
E_{solv} vs. I	178.07	-29.55	0.980	ω B97XD
S vs. I	2541.00	-300.07	0.939	ω B97XD
V vs. I	2494.20	-294.16	0.924	ω B97XD
PSA vs. A	16.15	4.94	0.999	ω B97XD
OI vs. I	3.93	-0.33	0.969	ω B97XD
α vs. I	242.59	-23.93	0.927	ω B97XD
E_{pot} vs. A	-170.90	20.15	0.959	ω B97XD
S1 - S3				
E vs. I	-5461.8	676.00	0.982	B3LYP
E_{aq} vs. I	-5461.9	676.00	0.982	B3LYP
E_{solv} vs. I	93.18	-25.25	0.977	B3LYP
S vs. I	2102.20	-314.06	0.991	B3LYP
V vs. I	2233.80	-253.87	0.978	ω B97XD
PSA vs. I	4.99	0.1782	0.959	ω B97XD
OI vs. I	3.42	-0.345	0.999	B3LYP
α vs. I	209.18	-25.216	0.987	B3LYP
E_{pot} vs. I	-10.42	-21.099	0.923	ω B97XD

*Semnificația proprietăților este aceeași ca și în **Tabelul 8.1****Tabel 7.11.** Corelații liniare “ $y = a + b \cdot x$ ” între parametrii cuantici de reactivitate chimică prezisă* și A sau I pentru compușii investigați, calculate folosind modelele funcționale de densitate care au condus la cei mai buni coeficienți de corelație (R^2); A și I sunt exprimați în eV.

Parametru corelat	a	b	R^2	Funcțional DFT
O1 - O3				
χ vs. A	2.0664	0.743	0.942	B3LYP
η vs. I	4.4667	-0.5714	1.000	B3LYP
σ vs. I	0.4941	0.2232	0.999	B3LYP
ω vs. I	21.971	-3.7393	0.954	B3LYP
ω vs. I	14.382	-1.8404	0.999	ω B97XD
S1 - S3				
χ vs. A	1.6338	0.9867	0.948	B3LYP
ω vs. I	19.407	-3.2091	0.940	B3LYP
ω vs. I	14.783	-1.9129	0.981	ω B97XD

*Semnificația proprietăților este aceeași ca și în **Tabelul 8.2**

7.5. Concluzii privind proprietățile calculate pentru azulenele substituite cu furan-vinil-piridină și tiofen-vinil-piridină rezultate din calculele de mecanică cuantică

Calcululele chimice cuantice pentru azulenele substituite cu tiofen--vinil-piridină sau furan-vinil-piridină au arătat că parametrii chimici preziși sunt corelați cu potențialele electrochimice experimentale. Pentru parametrii moleculari preziși, proprietățile QSAR și reactivitatea chimică cuantică au fost luate în considerare relații liniare cu afinitatea electronică (A) sau potențialul de ionizare (I). Pentru compușii cu oxigen, dependențele de I ale proprietăților moleculare și QSAR (calculate cu funcționalul hibrid $\omega B97XD$) sunt liniare ($R^2 > 0,9$), cu excepția lui PSA și E_{pot} , care sunt mai bine corelate cu A . Pentru compușii cu sulf, cele mai bune corelații au fost obținute cu I , majoritatea prin utilizarea funcționalului $B3LYP$. Pentru compușii cu oxigen, dependențele parametrilor cuantici de reactivitate chimică indică corelații mai bune ale lui η , σ și ω cu I decât cu A , în timp ce corelația $\chi(A)$ este mai bună decât $\chi(I)$. Pentru compușii cu sulf, s-au găsit corelații bune numai pentru $\chi(A)$ și $\omega(I)$, atunci când se folosește funcționalul $B3LYP$.

Energiile orbitalului HOMO urmează aceeași ordine ca și valorile experimentale ale potențialelor primului pic anodic. Același rezultat a fost observat pentru potențialele primelor picuri catodice, care variază în direcția opusă, așa cum era de așteptat. Potențialul redox este influențat de numărul și poziția grupărilor alchil. Au fost găsite dependențe liniare ale energiilor FMOs calculate prin DFT și potențialele experimentale de oxidare și reducere. Acest studiu computațional s-a dovedit a fi o abordare alternativă bună pentru a determina parametrii valoroși dacă se dorește evaluarea unui anumit ligand pentru o anumită aplicație. Ambele funcționale hibride de densitate utilizate oferă rezultate fiabile pentru calculele proprietăților și corelații și, prin urmare, sunt instrumente utile pentru evaluarea în continuare a aplicațiilor electrochimice. Astfel, alegerea funcționalului hibrid de calcul potrivit este greu de anticipat.

Referințe bibliografice selective Capitol 7

- [27] **A.-A. Vasile**, E.-M. Ungureanu, G. Stanciu, M. Cristea, A. Ștefaniu, Evaluation of (Z)-5-(Azulen-1-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-ones Properties Using Quantum Mechanical Calculations, *Symmetry*, 2021, 13, 1462.
- [39] **A.-A. Vasile (Corbei)**, A. Ștefaniu, O. Matica, E.-M. Ungureanu, Quantum reactivity parameters computation for electrochemical behavior assessment, International online symposium "The environment and the industry E-SIMI 2020", 24-25 Septembrie 2020, Poster.
- [40] **A.-A. Vasile (Corbei)**, G. Stanciu, E.-M. Ungureanu, A. Ștefaniu, Global reactivity analysis from quantum parameters on 2,6-bis-(E)-2-(furan-2yl)-4-(4,6,8-trimethylazulen-1yl)pyridine structure, IX International Scientific Conference "Actual Problems of Solid State Physics", 22-26 noiembrie 2021, Minsk, Belarus, Poster Theor21.

CONCLUZII

C1. CONCLUZII GENERALE

În această teză de doctorat s-au realizat cercetări legate de evaluarea proprietăților unor derivați azulenici din calcule de mecanică cuantică în scopul de a caracteriza noi compuși organici pentru diferite aplicații, în principal pentru obținerea de electrozi modificați chimic pentru analiza speciilor minerale sau organice și pentru crearea și proiectarea de noi analogi optimizați care să aibă potențiale aplicații în domeniul medical și farmaceutic, pentru teste preclinice ulterioare.

Cercetările originale s-au direcționat înspre evaluarea proprietăților pe care trebuie să le întrunească compușii studiați pentru a putea fi folosiți în aplicații din ingineria chimică și farmaceutică. În **Capitolul 1** s-a realizat o trecere în revistă a domeniilor de aplicare a instrumentelor chemoinformatică, modelele teoretice și cei mai importanți parametri care sunt necesari pentru realizarea unui screening virtual. Potențialele aplicații ale screening-ului virtual sunt în domeniul medical și anume pentru proiectarea terapiei anticancer, pentru tratare bolilor precum Parkinson și

Alzheimer, pentru proiectare de agenți antimicrobieni, pentru identificare și cuantificare substanțelor de abuz și nu în ultimul rând analizele de determinare a diferitelor metale grele.

Pe parcursul **Capitolului 2** s-a abordat subiectul andocării moleculare ca instrument în proiectarea rațională a medicamentelor și s-au explicat etapele parcurse pentru realizarea andocării și anume pregătirea ligandului, pregătirea receptorului și identificarea locului de legare, stabilirea liganzilor utilizați pentru andocare, validarea protocolului de andocare și analizarea rezultatelor obținute.

În **Capitolul 3** s-au trecut în revistă descriptorii moleculari utilizați pentru evaluarea de proprietăți ale moleculelor organice, materiale și metode utilizate pentru calculul proprietăților de predicție pentru trei compuși farmacologici consacrați și anume linezolid, ciprofloxacina și cadazolid. Acești liganzi au fost utilizați pentru realizarea andocării pe proteina subunității ribozomale *Staphylococcus aureus*, cu ID în Protein Data Bank: 4WFA. Ligandul care se găsește în stare naturală (co-cristalizat linezolid) pe proteina țintă a fost extras și reandocat pentru validarea procesului de andocare, după care s-a încercat andocarea fiecăre dintre cei trei liganzi aleși. Rezultatul obținut în urma procesului de simulare a andocării moleculare a acestor trei liganzi la proteina țintă este relevant pentru lucrarea de față deoarece reprezintă un studiu al unor compuși farmacologici a căror activitate antimicrobiană este cunoscută și oferă informații importante despre etapele care trebuie parcurse pentru realizarea procesului de andocare moleculară și interpretare a datelor prezise.

Capitolul 4 cuprinde detaliile de calcul la caracterizarea și evaluarea preliminară a potențialului unor 1,3,4-tiadiazoli de a fi candidați ca medicamente. În acest capitol sunt date detalii privind evaluarea proprietăților unor derivați de azulene: 1,3,4-tiadiazoli, (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one, azulene substituie cu tiofen- sau furan-vinil-piridină.

Capitolul 5 cuprinde rezultatele calculelor privind caracterizarea *in silico* și evaluarea preliminară a unor 1,3,4-tiadiazoli azulenici, studii de andocare realizate asupra unor 1,3,4-tiadiazoli azulenici, protocolul de andocare moleculară pentru 1,3,4-tiadiazoli, simulări de andocare moleculară pentru ligandul nativ și liganzi sintetizați: 2-fenil-5-((4,6,8-trimetilazulen-1-il)diazenil) -1,3,4-tiadiazol (**T1**), 2-(azulen-1-il)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (**T2**) și 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-tiadiazol (**T3**), concluzii privind simulările de andocare pentru ligandul nativ și liganzii **T1-T3**, calcule de mecanica cuantică pe derivați de 1,3,4-tiadiazoli cu aplicații electrochimice: 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(metilsulfonil)-1,3,4-tiadiazol (**T4**) și 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(metilsulfonil)-1,3,4-tiadiazol (**T5**).

În **Capitolul 6** s-au evaluat proprietățile unor (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-one folosind calcule de mecanică cuantică. Rezultatele originale obținute se referă la proprietăți calculate pentru deplasări chimice NMR (care au fost comparate cu cele experimentale) și proprietăți moleculare și QSAR. S-au realizat corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și datele experimentale făcându-se predicții NMR și de proprietăți moleculare și QSAR. Rezultate s-au obținut prin utilizarea a două modele funcționale: *B3LYP* și *ωB97XD* pentru evidențierea variației proprietăților între structurile investigate. S-a realizat corelația proprietăților moleculare și QSAR și corelația parametrilor de reactivitate chimică cuantică, precum și corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră calculați prin DFT și potențialele de oxidare și reducere. Parametrii chimici preziși au fost corelați cu caracterizarea electrochimică experimentală, pentru a stabili cei mai buni parametri pentru un ligand care să fie utilizat pentru complexarea ionilor metale grele (HMs). Rezultatele evaluării capacității de oxidare a sistemelor azulenice investigate au fost în bună concordanță cu datele electrochimice raportate anterior.

Capitolul 7 prezintă rezultate privind evaluarea de proprietăți prin calcule de mecanică cuantică pentru azulene substituie cu tiofen- sau furan-vinil-piridină. Sunt date detalii de calcul pentru azulenele substituie cu tiofen- sau furan-vinil-piridină: 2,6-bis((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-4-(5-isopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)piridină (**S1**) și 2,5-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il)piridină (**O2**). Studiul proprietăților azulenelor substituie cu tiofen- sau furan-vinil-piridină a permis calcularea proprietăților moleculare și QSAR și realizarea de corelații între energiile orbitalilor moleculari de frontieră prin DFT și datele experimentale, corelații între proprietățile moleculare și QSAR și potențialul de ionizare (*I*) sau respectiv afinitatea electronică (*A*), corelația parametrilor de reactivitate chimică cuantică. Calculele chimice cuantice pentru derivați de trei

liganzi ai (Z)-5-(azulen-1-ilmetilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă care se disting structural prin substitu-irea ciclului azulenei, respectiv, prin grupări metil și izopropil: 3,8-Me₂-5-iPr (**T1**), 4,6,8-Me₃ (**T2**) și H (**T3**) au avut ca rezultat o serie de descriptori atomici (lungimi de legături, unghiuri, sarcini Mulliken) și moleculare deosebit de valoroși în analiza relațiilor cantitative structură-activitate și spectre NMR. Acești parametri chimici preziși au fost corelați cu date electrochimice experimentale, pentru a stabili cei mai buni parametri pentru un ligand care să fie utilizat pentru complexarea ionilor HMs. Rezultatele evaluării capacității de oxidare a sistemelor azulenice investigate s-au dovedit a fi în bună concordanță cu datele electrochimice raportate anterior. Au fost găsite corelații liniare ale energiilor orbitalilor moleculari de frontieră calculate prin DFT și potențialele experimentale de oxidare și reducere. Studiul asistat de calculator s-a dovedit a fi o alternativă pentru găsirea parametrilor care contează atunci când se proiectează noi liganzi.

C2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Această teză interconectează domeniul medical, domeniul farmaceutic și ingineria chimică, prin efectuarea de corelații a datelor de cercetare din chimia organică și anorganică, electrochimie, biologie și biochimie și are ca suport un volum mare de studii prin tehnici moderne de analiză. Calculele și corelațiile efectuate au condus la următoarele contribuții originale:

- Calcule de mecanică cuantică folosind Teoria Funcțională a Densității (DFT) pentru derivați azulenici ((Z)-5-((5-izopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)metilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă (**T1**), (Z)-5-((4,6,8-trimetilazulen-1-il)metilen)-2-tioxotiazolidin-4-onă (**T2**), (Z)-5-[(azulen-1-ilmetilen]-2-tioxotiazolidin-4-onă (**T3**), 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(methilsulfonil)-1,3,4-tiadiazol (**T4**), 2-(azulen-1-ildiazenil)-5-(methilsulfonil)-1,3,4-tiadiazole (**T5**)) și corelarea datelor obținute cu datele existente în literatură, dovedind astfel că studiul asistat de calculator reprezintă o abordare structurală complexă și o metodă alternativă de găsire a parametrilor de interes pentru proiectarea de noi liganzi;
- Evaluarea de proprietăți rezultate din calculele de mecanică cuantică pentru azulene substituie cu tiofen (2,6-bis((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-4-(5-izopropil-3,8-dimetilazulen-1-il)piridină (**S1**), 2,6-bis((E)-2-(tiofen-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il)piridină (**S2**), 4-(azulen-1-il)-2,6-bis((e)-2-(tiofen-2-il)vinil)piridină (**S3**) sau furan-vinil-piridină (2,6-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(5-izopropil-3,8-dimetilazulen-1-il) (**O1**), 2,6-bis((E)-2-(furan-2-il)vinil)-4-(4,6,8-trimetilazulen-1-il) (**O2**), 4-(azulen-1-il)-2,6-bis((e)-2-(furan-2-il)vinil)piridină (**O3**)) și realizarea de corelații ale parametrilor chimici preziși cu potențialele electrochimice experimentale, dovedind astfel că studiu computațional reprezintă o abordare de găsire a liganzilor potriviți pentru anumite aplicații;
- Caracterizarea *in silico* și evaluarea preliminară anticancerigenă a unor 1,3,4-tiadiazoli: 2-fenil-5-((4,6,8-trimetilazulen-1-il)diazenil) -1,3,4-tiadiazol (**T1**), 2-(azulen-1-il)diazenil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (**T2**), 2-(azulen-1-il)diazenil-5-(tiofen-2-il) -1,3,4-tiadiazol (**T3**) compuși care pot fi candați pentru realizarea de medicamente cu potențial antiproliferativ.

C3. PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE ULTERIOARĂ

Prin studiile computaționale efectuate, prezenta teză de doctorat deschide perspective în legătură cu:

- Abordări alternative valabile pentru a determina parametri valoroși pentru a evalua dacă un anumit ligand este bun pentru o anumită aplicație. Ambele funcționale hibride de densitate utilizate oferă rezultate fiabile pentru calculele proprietăților și corelațiilor fiind instrumente utile pentru evaluarea în continuare a aplicațiilor electrochimice;
- Evaluarea de proprietăți pentru noi compuși organici azulenici și proiectarea de analogi structurali hibridi optimizați care să aibă potențiale aplicații în domeniul medical și farmaceutic, pentru teste preclinice ulterioare;
- Caracterizarea de noi compuși organici și evaluarea lor pentru diferite aplicații, în principal pentru obținerea de electrozi modificați chimic pentru analiza speciilor minerale sau organice;
- Proiectarea de noi liganzi pentru obținerea de electrozi complexanți pentru detectarea unor ținte analitice de interes pentru mediu.