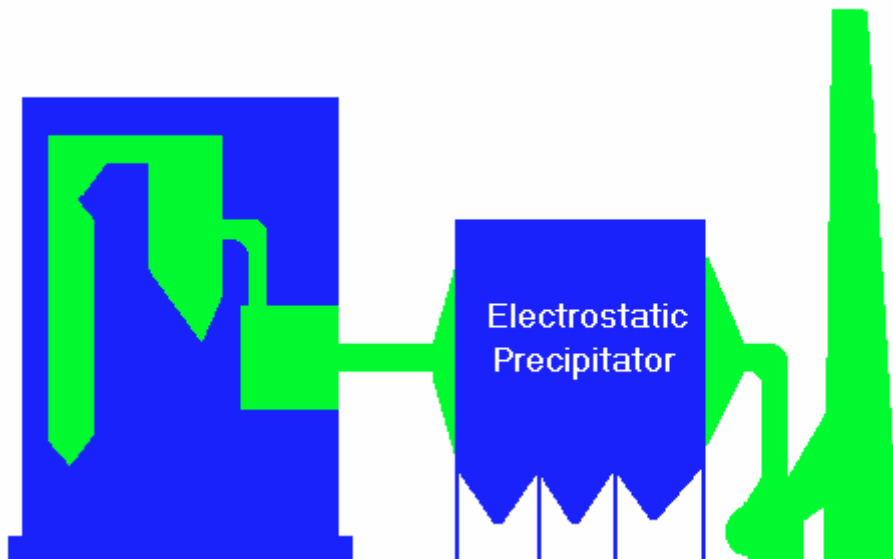


**Lorentz Jäntschi, Romeo Chira**

# **Chimia și Biochimia Poluanților**

**- lucrări practice -**



**U. T. PRES**

## Cuprins

<b>1. Introducere</b>	<b>2</b>
Laboratorul de Chimia și Biochimia Factorilor Poluanți. Instrumentație	4
<b>2. Compuși organici frecvent utilizați</b>	<b>30</b>
Compuși cu activitate antibiotică și antiinflamatorie. Seria Penicilinelor.	34
Vitamine. Compuși cu compuși cu pronunțată manifestare biologică.	35
Zaharuri. Acizi organici	39
<b>3. Protecția Muncii în Laborator</b>	<b>43</b>
Norme de organizarea și protecția muncii. Reguli de acordare a primului ajutor	46
<b>4. Chimia organică - sinteze și reacții specifice</b>	<b>48</b>
Esterificarea. Acilarea. Grăsimi. Reacții specifice claselor de compuși	
<b>5. Biochimie - metode specifice</b>	<b>59</b>
Activitatea GPT. Metode colorimetrice. Reacția xantoproteică.	
Reacția cu nihidrină. Extracte de protide. Vitamine	
<b>6. Factori Poluanți</b>	<b>62</b>
Toxicologie. Analiza toxicologică a unor detergenți	68
<b>7. Studii de corelație structură - activitate poluantă</b>	<b>73</b>
Operatori de medie și împrăștiere. Corelații. Teste pentru validare	78
<b>8. Predicția activității poluante biologic la o serie de 58 dipeptide</b>	<b>86</b>
<b>9. Bibliografie</b>	<b>106</b>
<b>10. Index alfabetic</b>	<b>109</b>

## Introducere

Chimia este o știință în continuă schimbare, cu multiple implicații în producția industrială și în cele mai actuale probleme ale civilizației contemporane.

Evoluția cea mai spectaculoasă are loc în domeniile de frontieră dintre chimie și alte discipline, cum sunt biochimia, geochimia și chimia computațională. Aceste domenii se constituie acum în motorul progresului teoretic și aplicativ, în dezvoltarea de noi tehnologii și procese industriale. Un bun exemplu în acest sens este și numărul mare de reviste care abordează subiectele menționate.

O problemă acută a societății contemporane o constituie controlul poluanților și efectele induse de aceștia asupra mediului.

Sunt de remarcat legile tot mai stricte în ceea ce privește poluarea, și controlul tot mai strict al agenților poluanți. Poluanții de natură chimică sunt poluanții cu cea mai mare pondere în totalul factorilor poluanți și din acest motiv li se acordă și cea mai mare atenție. Un exemplu în acest sens o constituie directivele comunității economice europene în ceea ce privește standardele de poluare a mediului.

Prezenta lucrare dorește să completeze noțiunile teoretice care se dobândesc pe parcursul frecventării cursurilor de chimia poluanților și biochimia poluanților, pentru studenții facultăților cu profil tehnic.

Lucrarea, așa cum rezultă și din titlul ei, se adresează în primul rând studenților, însă poate fi folosită și de alte categorii de cititori, pentru dobândirea instrumentelor specifice experimentale de cuantificare a poluanților chimici și biochimici.

Lucrarea are un caracter pur experimental, încercând să realizeze contactul dintre noțiunile teoretice și cercetarea de laborator.

Descriind aparatura de laborator, precum și principalele operații folosite în practica chimiei poluanților, lucrarea reprezintă un îndreptar serios pentru buna desfășurare și organizare a lucrărilor experimentale și de încadrare a acestora în procesul de predare / învățare / experimentare.

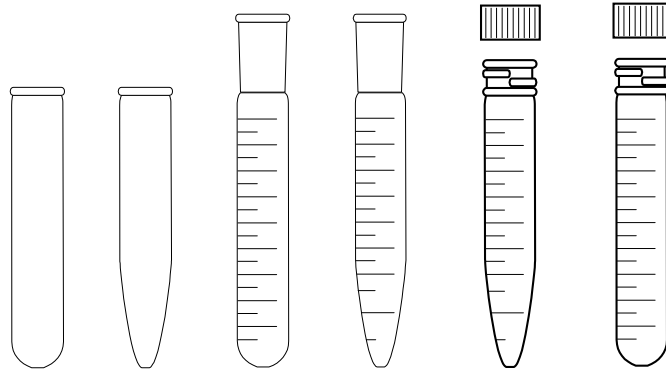
Lucrarea dorește de asemenea să facă legătura cu noile preocupări în domeniul chimiei computaționale de predicție a activităților biologice în asociere cu activitățile inhibitoare ale diferiților agenți poluanți de natură chimică. Sunt astfel prezentate

instrumentele de bază ale experimentului chimic modelat computațional precum și principalele rezultate care se urmăresc prin crearea modelelor structură-proprietate generic numite QSAR.

Autorii

## Laboratorul de Chimia și Biochimia Factorilor Poluanți. Instrumentație

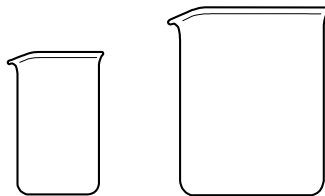
*Eprubetele* (fig. 1)



*Fig. 1 Eprubete*

- servesc la efectuarea reacțiilor chimice de probă;
- au formă de tuburi de sticlă închise la un capăt;
- pot fi gradate;
- se umplu cu substanțe cel mult până la jumătate;
- în timpul încălzirii se țin cu un clește;
- se agită prin scuturare;
- se evită orientarea deschiderii către persoanele aflate în jur;
- încălzirea se face înclinând-o puțin pentru a evita degajarea bruscă a vaporilor;

*Paharele de laborator*

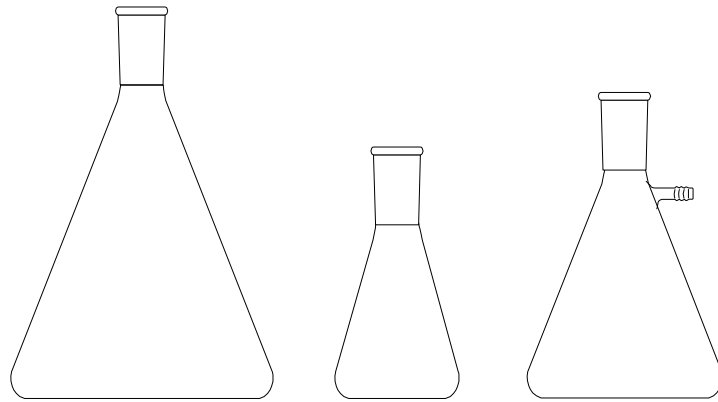


*Fig. 2 Pahare de laborator*

- sunt utilizate la efectuarea reacțiilor care au loc la temperaturi nu prea ridicate, a fenomenelor fizice, ca dizolvarea, evaporarea, fierberea, precipitarea;

- au capacități cuprinse între 25 și 3000 ml;

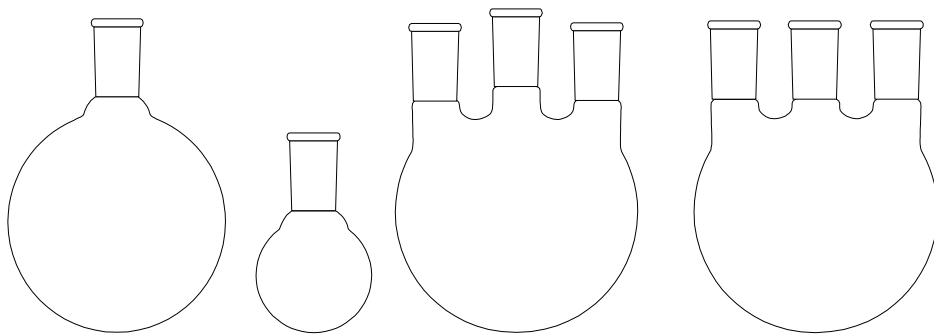
*Vasele conice Elernmeyer*



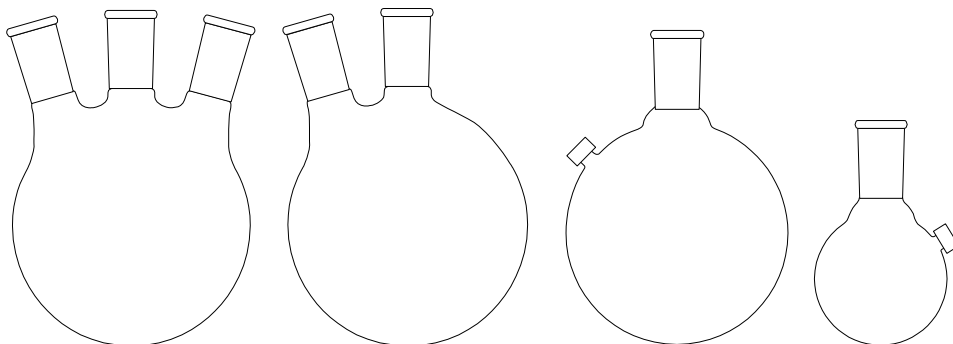
*Fig. 3 Vase Elernmeyer (simple și cu trompă)*

- se folosesc pentru titrări volumetrice, precipitări;
- au capacități cuprinse între 25 și 5000 ml;
- vasele cu tub lateral sunt pentru filtrarea în vid

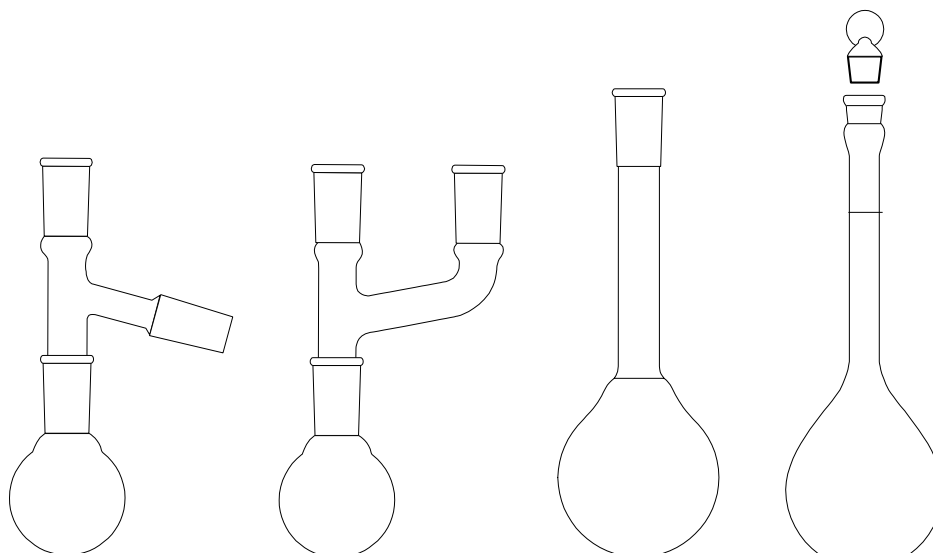
*Baloanele*



*Fig. 4a Baloane cu fund rotund și gâturi verticale (cu un gât și 3 gâturi)*



*Fig. 4.b Baloane cu fund rotund și gâturi oblice*



*Fig. 4.c Baloane diferite  
Würtz, Claisen, baloane cotate*

- baloane cu fund plat și fund rotund pentru distilarea diferitelor soluții, fierberea și determinarea unor constante fizice, cu capacități între 50 și 5000 ml;
- baloanele / adaptoarele Würtz pentru distilări și efectuarea unor sinteze chimice;
- baloanele / adaptoarele Claisen pentru distilare sub presiune;
- baloanele cotate pentru prepararea soluțiilor de concentrații determinate și măsurarea precisă a volumelor de lichide, cu fund plat și capacitate de la 25 la 3000 ml;

#### *Cilindrii gradați*

- utilizați la măsurarea volumelor de lichide;
- confecționați din sticlă groasă, pe care se gradează diviziuni pentru volum;
- au volum cuprins între 5 și 2000 ml, marcat la partea superioară, împreună cu temperatura de lucru, de obicei 20°C;

Pentru a măsura volumul unui lichid cu cilindrul gradat, care este transparent și udă pereții vasului se așează cilindrul pe o suprafață orizontală și se introduce în el lichidul până când marginea de jos a meniscului este tangentă la gradația respectivă. În cazul lichidelor colorate (sau la mercur) citirea meniscului se face la diviziunea din dreptul meniscului. În același mod se face citirea nivelului de lichide la baloanele cotate, biurete, pipete.

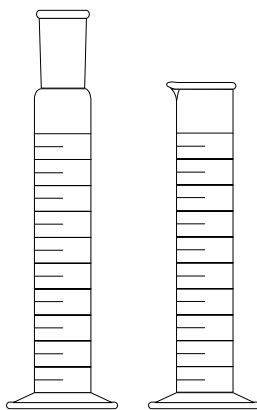


Fig. 5 Baloane cotate (fără cioc și cu cioc)

Cilindrii pot fi gradați, cu dop șlefuit, fără cioc și cilindrii negradați; cu cilindrii gradați se fac măsurători aproximative.

#### *Pipetele și biuretele*

- au formă și capacitate diferită;
- sunt calibrate pentru anumite temperaturi;

- pipetele pot fi gradate sau fără scară gradată; cele fără scară gradată au capacitatea delimitată de unul sau două repere și valori cuprinse între 5 și 250 ml; cele cu scară gradată au capacități cuprinse între 1 și 25 ml; au prevăzută de obicei temperatura de lucru; lichidele volatile ai căror vapori sunt toxici, lichidele caustice și cele toxice se aspiră cu o pară de cauciuc;

- micropipetele se folosesc pentru măsurarea rapidă și precisă a cantităților mici de lichid; pot fi cu reper (utilizate pentru umplere) și gradate; capacitatea lor variază astfel: 0.005, 0.01, 0.02, 0.05; 0.1; 0.2; 0.5 ml;

- biuretele sunt tuburi cilindrice gradate care au la partea inferioară un tub de golire; se folosesc pentru titrări volumetrice cu diverși reactivi, pentru măsurători exacte ale volumelor; se închid cu robinete de sticlă sau cleme Mohr montate pe tuburi de cauciuc; se fixează în poziție verticală; umplerea se face pe la partea superioară cu pâlnia;

- microbiuretele se folosesc pentru măsurători de precizie la volume mici: 1-5 ml;



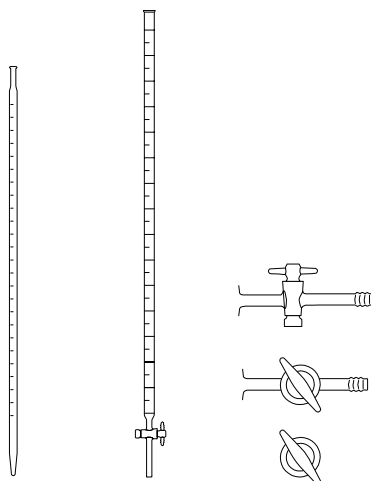


Fig. 6 Pipetă, biuretă și tipuri de robinete pentru biurete

- pentru ca pe parcursul utilizării să nu existe scăpări de lichide la robinet, acestea se ung cu vaselină; robinetele admit în general două poziții: una deschisă, când tubușorul interior robinetului este în prelungirea canalului de scurgere și una închisă când cele două direcții nu permit scurgerea lichidelor;

*Excitatoarele* se folosesc pentru uscarea lentă și conservarea substanțelor care absorb cu ușurință umiditatea din aer; sunt recipiente din sticlă care au la partea inferioară o substanță higroscopică cum este  $\text{CaCl}_2$  anhidră,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , etc; produsul pentru uscare se așează pe o sticlă de ceas.

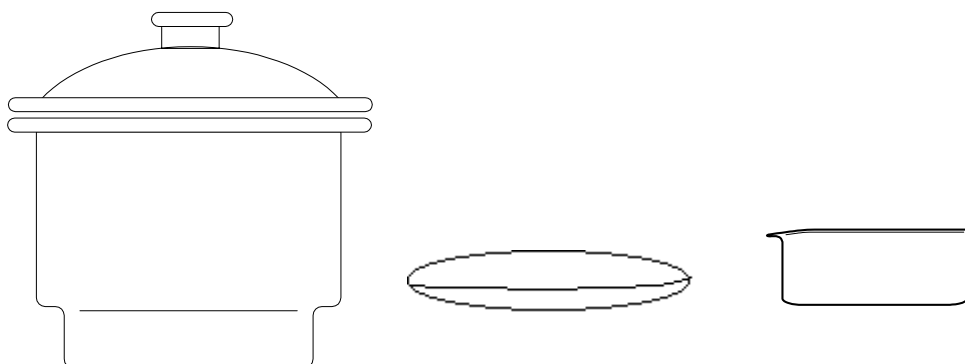


Fig. 7 Excicator, sticlă de ceas și cristalizor

*Sticlele de ceas* se folosesc pentru cântărirea substanțelor, pentru acoperirea paharelor, a cristalizoarelor, pentru luarea probelor de macroanaliză.

Cristalizoarele sunt vase de sticlă joase și largi, utilizate pentru concentrarea rapidă a soluțiilor și recristalizare; au pereți drepecți sau oblici, cu fund plat și nu pot fi încălzite în flacără.

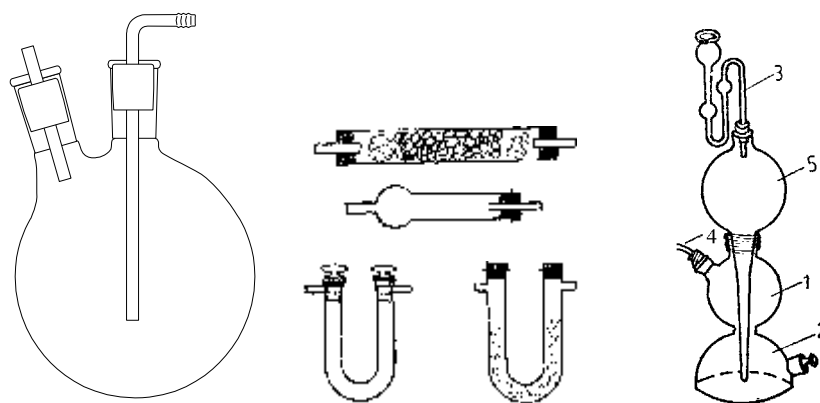


Fig. 8 Vas de absorbție, tuburi de absorbție și aparat Kipp

Vasele de absorbție sunt folosite pentru spălarea sau purificarea gazelor și ca vase de siguranță la pompele cu vid; dintre acestea cele mai utilizate sunt: vasele Woolf (recipiente cu pereți groși, prevăzute cu 2-3 găuri în care se introduc dopuri perforate de cauciuc sau plută, prin care se trec tuburi de sticlă cu cot până la fundul vasului; unul din tuburi se introduce până la fundul vasului iar celălalt numai 20-30 mm sub dop; astfel pentru spălarea gazelor, se umple 2/3 din volumul vasului cu apă distilată sau acid sulfuric, se trece gazul prin tubul lung și iese spălat prin tubul scurt al vasului.

Tuburile de absorbție se folosesc la lucrările de chimie pentru uscarea gazelor, pentru protejarea substanțelor împotriva diversilor agenți din aer ca:  $\text{CO}_2$ , praf, vapori de apă, etc. Ele au forma literei “U” sau pot fi drepte cu sau fără dop șlefuit.

#### *Aparatul Kipp*

Este folosit la prepararea diferitelor gaze ca  $\text{H}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , etc. Este alcătuit din 3 compartimente; în compartimentul (1) de formă sferică situat la mijlocul aparatului se introduce materialul solid din care prin reacții cu un acid se obține gazul ce trebuie preparat; pentru evacuarea gazului rezultat din reacție, vasul (1) este prevăzut cu un ștuț lateral (4); în partea superioară a vasului se găsește o pâlnie cu coadă lungă și șlif (5) care este prevăzută cu un dop prin care se introduce pâlnia de siguranță (3); lichidul de reacție se introduce prin pâlnia de siguranță și ajunge în vasul inferior (2) pentru a veni în contact cu materialul solid; aparatul Kipp se folosește numai sub nișă (!) iar în cazul preparării hidrogenului se vor îndepărta sursele de căldură sau becurile de gaz.

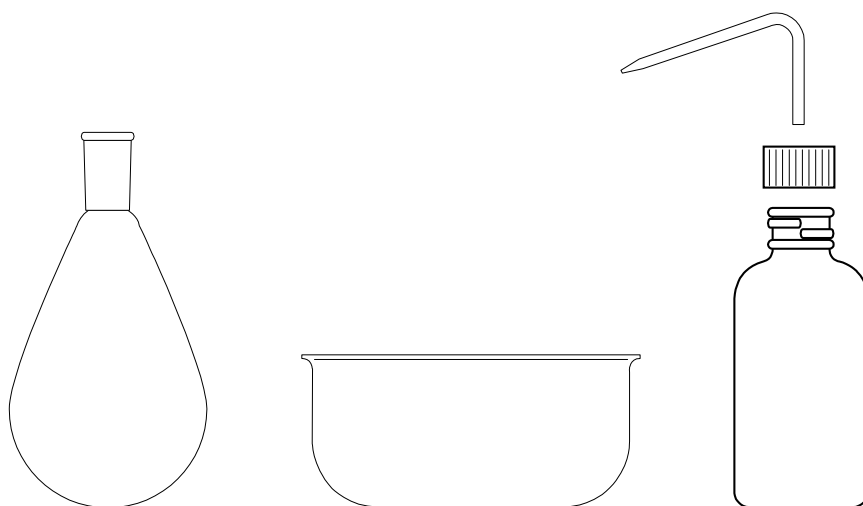


Fig. 9 Balon Kjeldal, baie de apă și pisetă

*Baloanele Kjeldal* au forma alungită și sunt folosite pentru determinarea azotului în substanțele organice; baia de apă este un vas de sticlă sau metal care este folosit la reacțiile care necesită temperaturi de desfășurare de până la 100°C; dacă baia de apă este din sticlă atunci se încălzește la becul de gaz pe o sită de azbest; piseta (stropitorul) este folosită pentru păstrarea apei distilate necesare în operațiile de spălare a precipitatelor în lucrările de analiză chimică sau aducerea la semn în vasele de măsură.

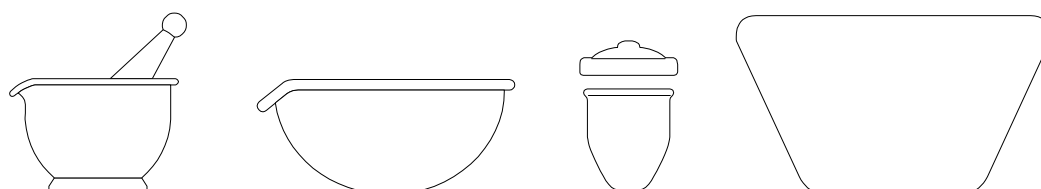


Fig. 10 Mojar, capsulă, creuzet și manta electrică

*Mojarele* servesc la sfărâmarea substanțelor solide și transformarea lor în pulberi fine; operația se execută cu ajutorul pistilului; mojarale pot fi confecționate din porțelan, sticlă sau agat. *Capsulele* sunt utilizate pentru încălzirea lichidelor și mai ales pentru evaporarea lor. *Creuzetele* sunt din metale inactive chimic și cu bună rezistență termică ca Ni, Pt, Au, Ag sau oțel; sunt folosite pentru uscarea sau calcinarea precipitatelor, pentru dezagregarea probelor, etc. *Mantaua electrică* se folosește în instalațiile de sinteză organică pentru asigurarea unei temperaturi constante în mediul de reacție, reacții care se desfășoară în acest caz în baloane.

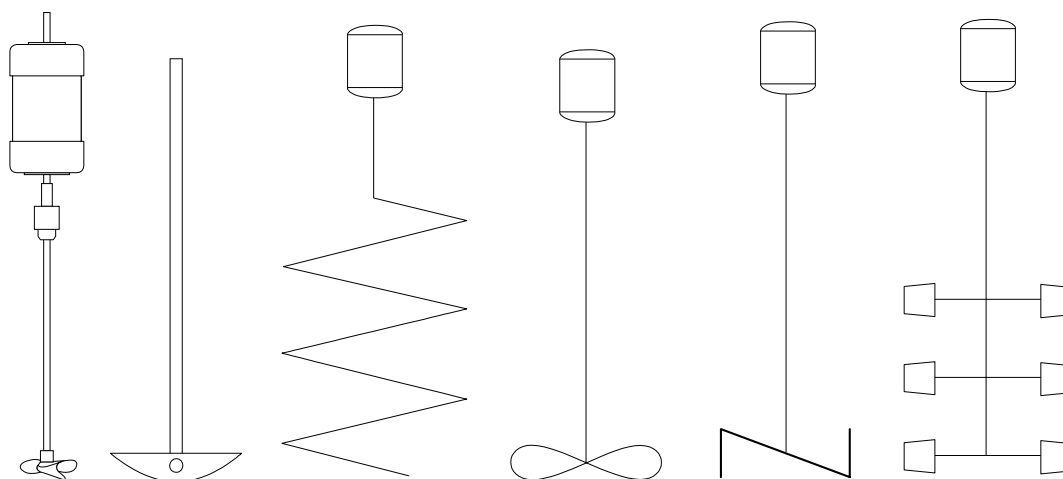


Fig. 11 Agitatoare electromecanice

Agitatoarele sunt de două tipuri: electromecanice (fig. 11) și magnetice; agitatoarele magnetice sunt formate dintr-un magnet încapsulat în sticlă și un sistem de antrenare cu electromagneți; agitatoarele electromecanice au un sistem format din motor, ax de transmisie și palete; în figura 11 sunt prezentate diferite tipuri constructive.

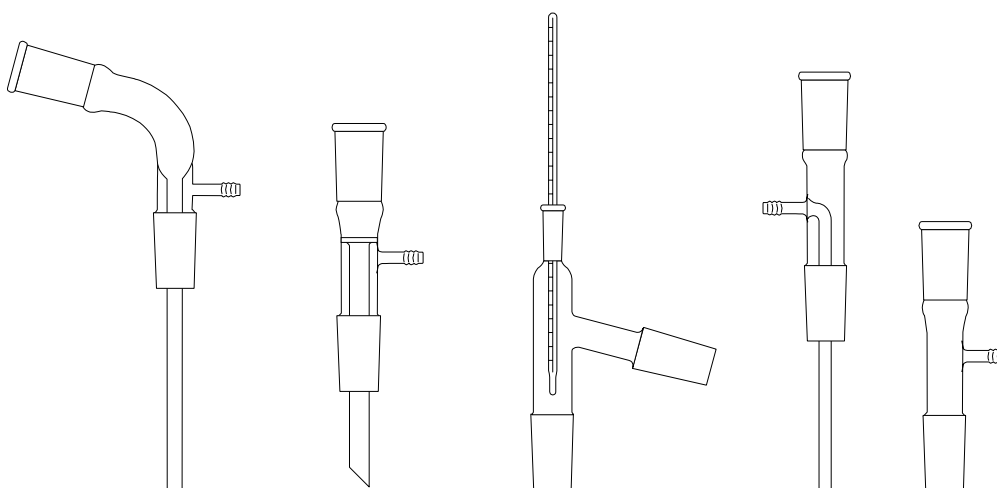


Fig. 12 Elemente de îmbinare și legătură; tuburi pentru distilări la vid

Elementele de îmbinare au diverse forme (fig. 12) și sunt utilizate în instalațiile de sinteză pentru realizarea etanșeității instalației. Tuburile pentru distilări la vid sunt folosite pentru distilările la presiune scăzută iar tipul constructiv variază în funcție de scopul la care sunt folosite.

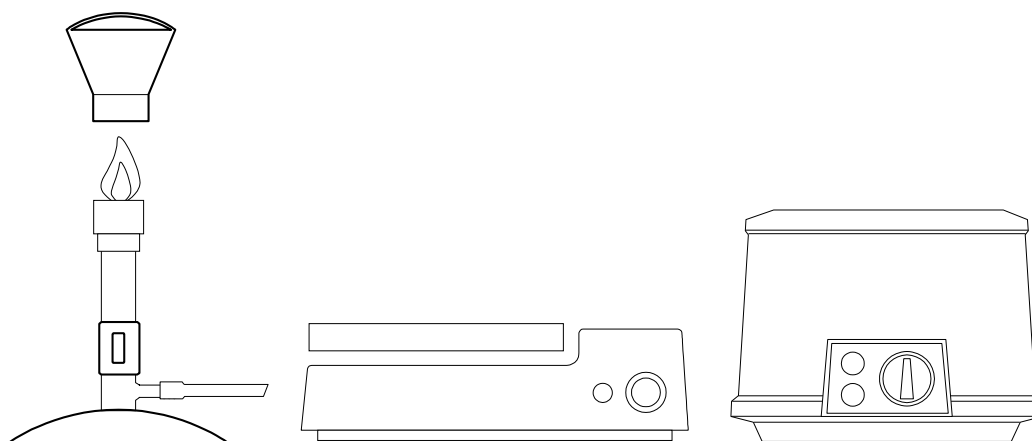


Fig. 13 Bec de gaz (Bunsen), plită electrică și cuptor de uscare

Majoritatea sintezelor organice se desfășoară la temperatură; acesta este asigurată cel mai frecvent de la becul de gaz. Se mai folosesc: lampa cu spirt, lămpile "Bartel" (cu benzină), "Primus" (cu petrol). Pentru încălzirea unor recipiente mari se utilizează reșoul sau plita cu gaze. De asemenea, în asociere cu vase corespunzătoare, cu aceste surse de căldură se pot constitui băi, ca în figura 14:

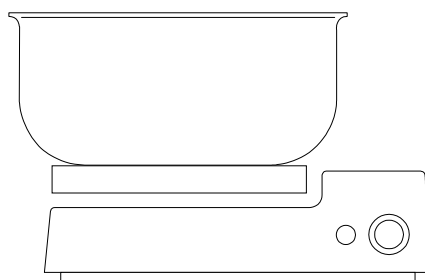
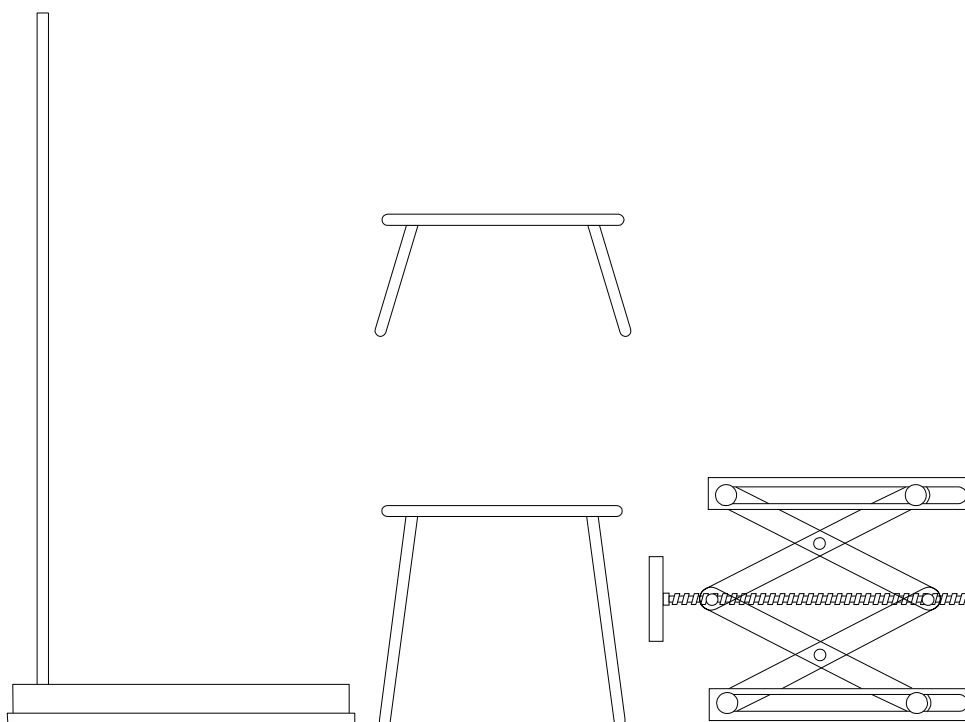


Fig. 14 Baie de apă

Băile funcționează după următorul principiu: transmiterea căldurii de la flacăra becului sau de la încălzitorul electric se face prin intermediul unor substanțe introduse în băile de încălzire; băile se clasifică după substanțele conținute și de aici rezultă și domeniile de temperatură la care sunt folosite. Astfel avem băi de aer, băi de abur, băi de lichide (apă, glicerină, ulei), băi de metale topite, băi de săruri topite, băi de nisip. Băile de aer se folosesc la sintezele la care nu este necesar să se transmită o cantitate mare de căldură; o baie de aer foarte simplă o poate constitui un cilindru metalic sau un vas oarecare care se încălzește la partea inferioară la flacăra unui bec de gaz sau cu încălzitorul electric; balonul cu substanța de încălzit se introduce în cilindrul metalic și se așează pe bucăți de azbest. Băile de abur cele mai simple sunt constituite sub forma unor pâlnii metalice cu coadă sub forma literei "S", prin care se evacuează

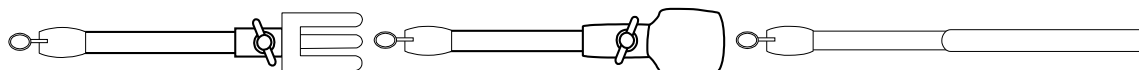
vaporii condensați; pâlnia este prevăzută cu un tub lateral prin care se introduce aburul, iar balonul cu lichidul de încălzit se introduce în deschiderea pâlniei. Baia de apă se folosește cel mai frecvent în chimia organică atât pentru efectuarea reacțiilor cât și la diferite separări, în cazul în care temperatura de încălzire nu depășește 100°C; au în general un dispozitiv pentru reglarea automată a nivelului apei, funcționând pe principiul vaselor comunicante; încălzirea apei din baia de apă se face cu ajutorul gazelor combustibile sau cu încălzitoarele electrice. Băile de ulei se folosesc pentru încălziri de până la 250°C, iar băile de parafină pentru încălziri cuprinse între 150-200°C; băile de ulei folosesc uleiurile minerale, cum sunt cele de lagăre sau de cilindrii, cu puncte de aprindere ridicate, până la 300°C; în afară de uleiurile minerale se mai pot folosi și uleiuri vegetale, cum sunt uleiul de ricin sau de parafină, cu punct de topire în jur de 60°C; baia propriu zisă poate fi o capsulă metalică sau un vas suficient de încăpător pentru a cuprinde parțial balonul cu lichidul de încălzit; băile de lichide mai pot folosi glicerina (până la 200..220°C), etilenglicolul (-10..180°C), glicerina (0..250°C), uleiul de silicon (până la 400°C). Băile de săruri topite se folosesc la temperaturi de peste 300°C și conțin un amestec echimolar de nitrat de sodiu (48.7%) și nitrat de potasiu (51.3%). Băile de nisip sunt folosite des în laborator; conțin nisip fin care se așează pe o tavă metalică sau într-o capsulă; baloanele sau vasele de încălzit se așează pe nisip și se strânge nisip în jurul lor; uneori nisipul se înlocuiește cu pilitură de fier care conduce bine căldura.

În laboratoarele de chimie, pentru montarea aparatelor se folosesc *stative, cleme, mufe, inele*; sunt confecționate din lemn, metale sau oțeluri inoxidabile, materiale plastice. Stativele (fig. 15) sunt confecționate din oțel sau fer, au forma unor vergele metalice rigide, fixate pe un postament greu, de formă dreptunghiulară și sunt utilizate pentru obținerea unor piese ale unei instalații de laborator cu ajutorul clemelor. *Suporții* pentru vase la flacără se folosesc pentru încălzirile sau calcinările substanțelor; se folosesc uneori în asociere cu triunghiuri de porțelan, clești metalici (pentru prinderea obiectelor fierbinți). Platforma reglabilă se folosește la înălțarea diferitelor baloane cu fund plat în instalații de distilare, separare sau sinteză.



*Fig. 15 Stativ metalic; suporturi pentru vase la flacără; platformă reglabilă*

Pentru fixarea aparatelor pe stative se folosesc cleme de diferite construcții, care se prind pe stativ cu ajutorul mufelor; se mai folosesc și pentru oprirea sau reglarea debitelor de lichide sau gaze prin tuburile de cauciuc.



*Fig. 16 Cleme de prindere*

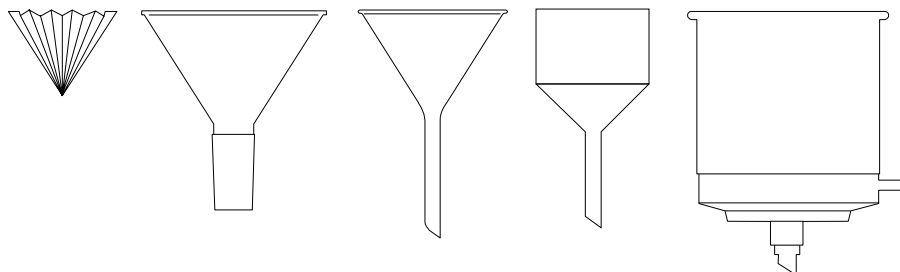
### *Filtrarea*

- este una din cele mai simple și mai des utilizate operații de laborator, având ca scop, în majoritatea cazurilor, separarea fazei solide de faza lichidă sau a gazelor de solide și lichide;

- eficacitatea unei filtrări se caracterizează prin viteza de filtrare și prin gradul de separare a precipitatului de faza lichidă;

- eficacitatea filtrării este determinată de o serie de factori; cei mai importanți sunt: dimensiunile porilor filtrului, raportul dintre dimensiunea porilor și dimensiunile particulelor precipitatului, mărimea suprafeței filtrante, diferența de presiune dintre cele două părți ale suprafeței filtrante, caracterul precipitatului, vâscozitatea fazei lichide;

- ca material filtrant în majoritatea cazurilor în laborator se folosește hârtia obișnuită de filtru (fig. 17), uneori pânza, sticla poroasă, vata de sticlă sau azbest; o condiție esențială în alegerea materialului filtrant este ca acesta să nu fie atacat de substanța ce trebuie filtrată; în practica de laborator a chimiei organice, cel mai des utilizate sunt filtrele de presiune normală, filtrarea în vid, filtrarea sub presiune.



*Fig. 17 Hârtie de filtru, pâlnie pentru pulberi din două corpuri, pâlnie pentru lichide cu picior, pâlnie Büchner cu picior, pâlnie Büchner din două corpuri*

În filtrarea la presiune normală, lichidul trece printr-un material filtrant numai sub presiunea coloanei de lichid din pâlnie, și uneori datorită unei ușoare aspirări ce se produce în cazul în care filtrantul umple tubul pâlniei; pâlnia este recomandat să aibă coada ceva mai lungă și o mică gătuitoră în partea superioară a tubului de sticlă; hârtia de filtru trebuie să adere etanș la pereții pâlniei, în special în partea superioară a pâlniei; pentru o mai bună aderență hârtia se umezește cu apă distilată sau cu lichidul care formează mediul suspensiei care se filtrează; la filtrarea lichidelor la presiune normală se folosesc pâlnii, vase pentru colectarea filtratului, vergele de sticlă, hârtie de filtru și stativ cu inel pentru susținerea pâlniei; în pâlnie se așează hârtie de filtru sub formă de filtre netede sau cutate sau alte materiale filtrante. Filtrarea la presiune normală se execută astfel:

- se așează filtrul în pâlnie, astfel încât marginea lui să fie cu cel puțin 1 cm sub marginea pâlniei, pentru a evita pierderile de substanță;

- se umezește cu puțină apă distilată lipindu-se apoi bine de pereții interiori ai pâlniei, deoarece golurile de aer dintre filtru și pâlnie îngreunează filtrarea;

- pâlnia se fixează pe un inel și pe ea se așează un pahar Berzelius, astfel încât capătul tubular al pâlniei să fie în contact cu pereții interiori ai paharului, pentru a evita pierderile prin stropire;



- se lasă să se depună precipitatul, apoi se toarnă cu grijă lichidul din pahar în pâlnie, scurgându-se de-a lungul unei baghete, astfel încât nivelul lichidului din pâlnie să rămână totdeauna cu 1 cm sub marginea hârtiei de filtru;

- după ce precipitatul a fost trecut pe filtru, se desprind urmele de precipitat care au aderat la pereții paharului, prin fiecare cu o baghetă de sticlă ce are la capăt un manșon de cauciuc și apoi se trec și aceste urme pe filtru cu ajutorul unui curent de solvent (fig. 18):

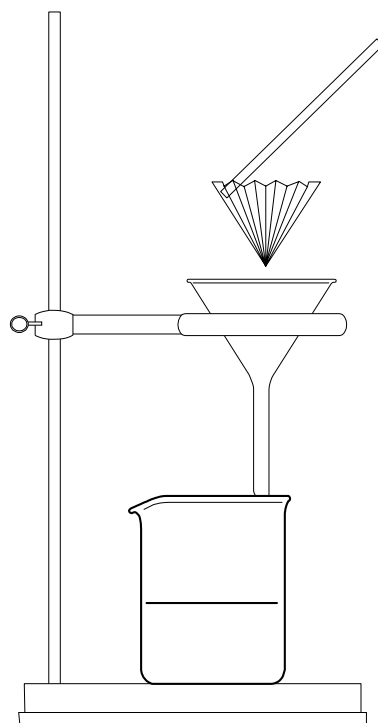


Fig. 18 Filtrare la presiune normală

*Filtrarea în vid* este procedeul cel mai des folosit în practica de laborator a chimiei organice deoarece reduce extrem de mult timpul de lucru și prezintă avantajul unei separări aproape complete a fazei solide de faza lichidă; viteza de filtrare este direct proporțională cu diferența de presiune dintre cele două fețe ale filtrului; dominând presiunea la fața interioară a filtrului, viteza de filtrare va crește considerabil; sursa de vid cea mai uzuală în laborator este trompa de apă (fig. 19):

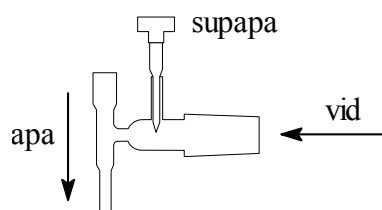


Fig. 19 Trompa de apă

Sistemul prezentat în fig. 19 este cel mai simplu sistem de vid, care funcționează fără vid preliminar și fără vas de siguranță. Un sistem mai complex, folosit la filtrarea la presiune scăzută, care pentru evitarea aspirării apei în balonul de filtrare are prevăzută o instalație intermediară de siguranță este prezentată în fig. 20:

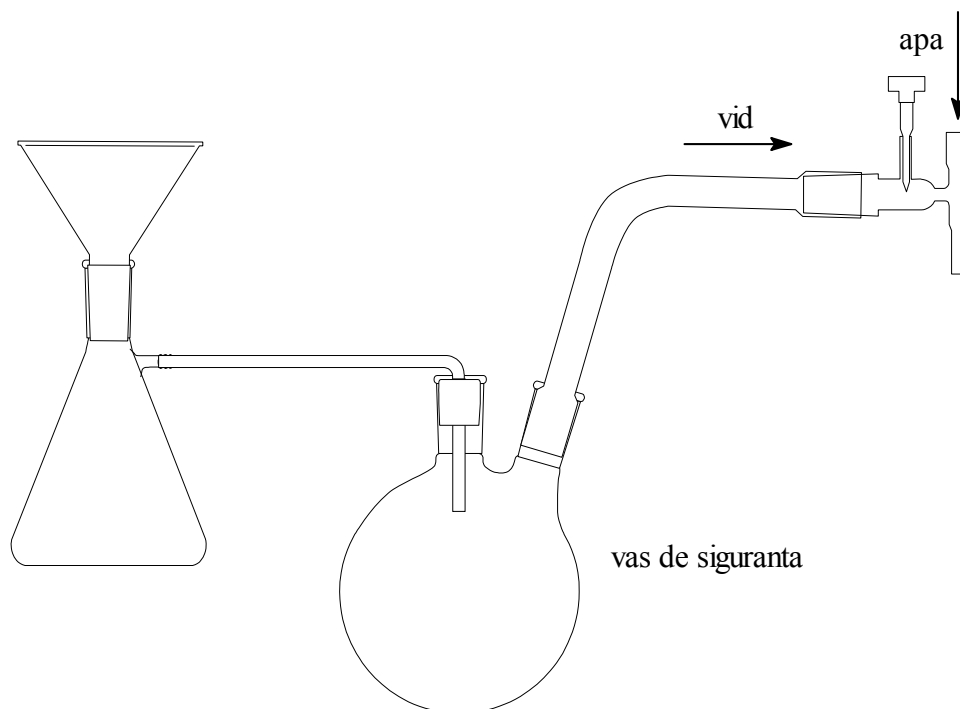


Fig. 20 Instalație de vid cu mecanism de siguranță

Filtrarea la presiune scăzută (sub vid) decurge cu o viteză mai mare; este preferată pentru această calitate pentru cazurile când separarea vizează o recristalizare care depinde de diferența de temperatură a solventului la dizolvare și respectiv recristalizare, fenomen care pentru evitarea pierderilor de substanță trebuie să se efectueze rapid.

#### *Refrigerente*

- sunt dispozitive folosite în laborator pentru răcirea și condensarea vaporilor;
- sunt folosite în două ipostaze: vertical (capătul de ieșire este situat ca altitudine deasupra capătului de intrare), când se numesc refrigerente ascendente și sunt utilizate pentru captarea vaporilor și reîntoarcerea lor în vasul de sinteză; orizontal (capătul de ieșire este situat ca altitudine sub nivelul capătului de intrare), când se numesc refrigerente descendente și sunt utilizate pentru colectarea fracțiilor

transformate în vapori ale amestecului de sinteză, și pe baza diferenței de punct de fierbere, la separarea lor.

*Refrigerentul cu bule (Allihn)* este alcătuit dintr-un tub de sticlă sub formă de bule îmbrăcat într-o manta de sticlă; fluidul de răcire se circulă printr-un sistem de două ștuțuri situate la partea inferioară și respectiv superioară a mantalei; prezintă avantajul că are suprafață mare de răcire.

*Refrigerentul West* are tubul de sticlă drept și subțire; este utilizat pentru condensarea vaporilor lichidelor cu temperaturi de fierbere de maximum 150°C.

*Refrigerentul Vigreux* este format dintr-un tub de sticlă cu șicane la care răcirea vaporilor se face cu aer și este în consecință utilizat pentru condensări la temperaturi ridicate (peste 300°C).

*Refrigerentul Liebig* are tubul de sticlă drept și gros; este utilizat pentru condensarea vaporilor lichidelor cu temperaturi de fierbere de maximum 150°C.

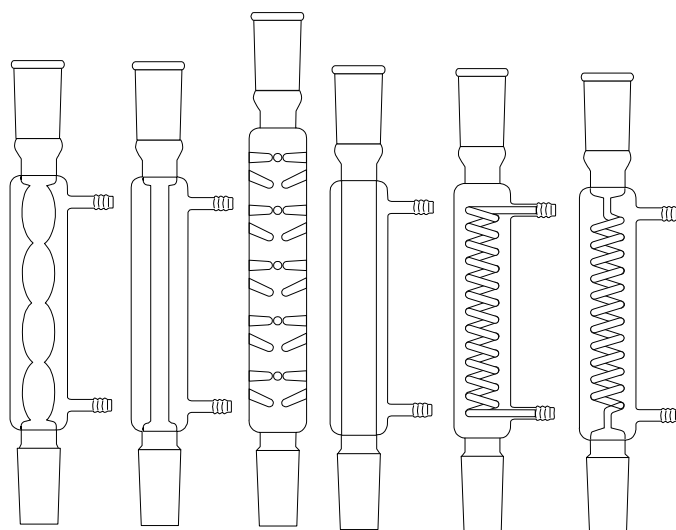


Fig. 21 Refrigerente: cu bule (Allihn), West, Vigreux, Liebig, spirală, Graham

*Refrigerentul cu spirală* se folosește în asociere cu alte refrigerente pentru distilări fracționate, atunci când se dorește întoarcerea vaporilor cu punct de fierbere mai scăzut în vasul de reacție; este preferat atunci când această separare a vaporilor nu se poate face în fază lichidă.

*Refrigerentul cu serpentină (Graham)* este alcătuit dintr-un tub de sticlă sub formă de spirală îmbrăcat într-o manta de sticlă; fluidul de răcire se circulă printr-un sistem de două ștuțuri situate la partea inferioară și respectiv superioară a mantalei; prezintă avantajul că are suprafață mare de răcire.

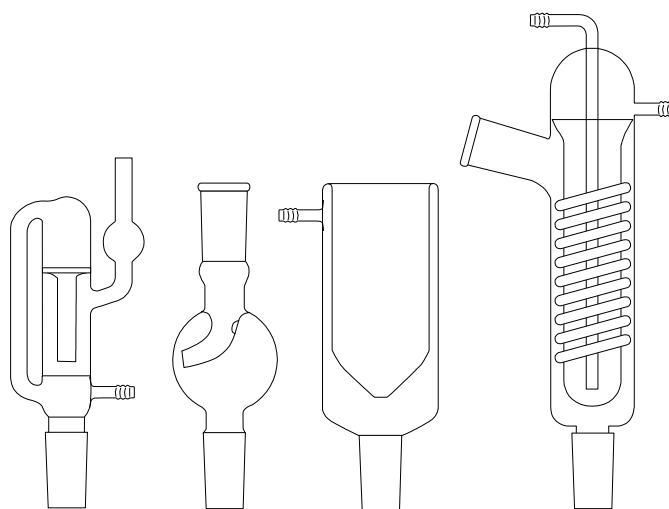


Fig. 22 Refrigerente: Soxhlet, "capcană de distilare", Dewar, Friedrichs

*Refrigerentul Soxhlet* se folosește la extracții din fază solidă; funcționează pe principiul unei extracții continue (nu este necesară întreruperea reacției pentru separarea fazelor) și periodică (distilatul este recirculat în vas periodic printr-un principiu de sifonare).

*Refrigerentul "capcană de distilare"* se folosește în asociere cu alte refrigerente pentru distilări fracționate, atunci când se dorește întoarcerea vaporilor cu punct de fierbere mai scăzut în vasul de reacție; este preferat atunci când această separare a vaporilor nu se poate face în fază lichidă.

*Refrigerentul Dewar* se folosește în asociere cu alte refrigerente pentru distilări fracționate, atunci când se dorește trecerea doar a vaporilor foarte fierbinți și întoarcerea vaporilor reci în vasul de reacție; este preferat atunci când această separare a vaporilor nu se poate face în fază lichidă.

*Refrigerentul Friedrichs* se folosește în distilări simultane (pentru lichide care au același punct de fierbere); de obicei unul din lichide (cel din partea superioară) este lichid martor; este folosit în asociere cu alte refrigerente pentru distilări de mare acuratețe.

#### *Pâlnii de picurare și separare*

Pâlniile de picurare sunt folosite pentru picurarea unor cantități constante în timp de lichid în baloanele de reacție.

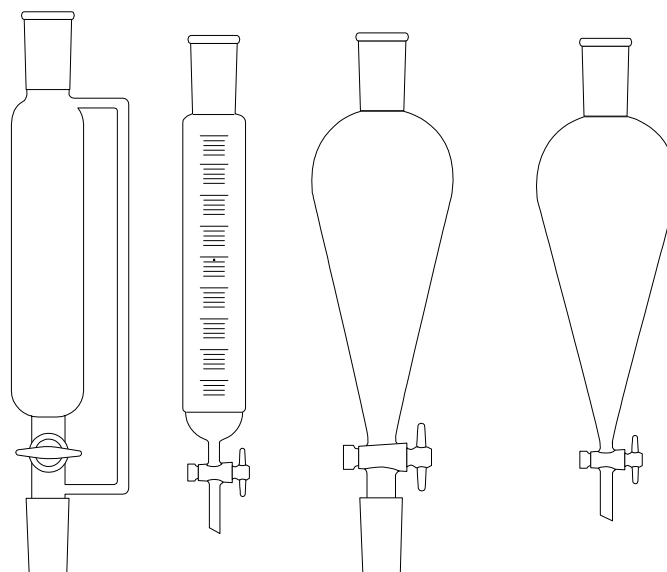


Fig. 23 Pălnii de picurare (cu egalizare de presiune și gradată) și separare

Pălniile de separare se folosesc pentru separarea prin lichidelor nemiscibile cu densități diferite; sunt prevăzute cu dop șlefuit și robinet; au capacități între 50 și 1000 ml.

*Distilarea* reprezintă una din operațiile cele mai des folosite în practica de laborator a chimiei organice; este folosită în scopul separării și purificării substanțelor lichide; din punct de vedere conceptual, distilarea este operația de transformare a substanței lichide în vapori și condensarea acestor vapori cu ajutorul unui sistem potrivit de răcire; ca dispozitiv de răcire este folosit un refrigerent; distilarea se bazează pe diferența de volatilitate a diferitelor substanțe (fluide sau solide) și prin faptul că în timpul vaporizării unei substanțe întreaga căldură transmisă de sistemul de încălzire este consumată pentru trecerea substanței în stare de vapori (responsabilă este căldura latentă de vaporizare) și temperatura sistemului se menține constantă; este des utilizată dependența temperaturii de vaporizare de presiune, știindu-se că scăderea presiunii duce la scăderea temperaturii de vaporizare.

*Distilarea simplă* este operația de separare a componentelor unui amestec de mai multe lichide ce se realizează printr-o singură evaporare urmată de condensare; este folosită distilarea la vid atunci când fracția care trebuie separată nu distilă în condiții normale de presiune, suferind o reacție de descompunere sau combinare înainte de fierbere; prin scăderea presiunii se scade și valoarea punctului de fierbere până sub punctul de descompunere sau combinare; alteori distilarea la vid se face doar pentru avantajul vitezei de distilare sau coborârii punctului de fierbere sub 100°C.

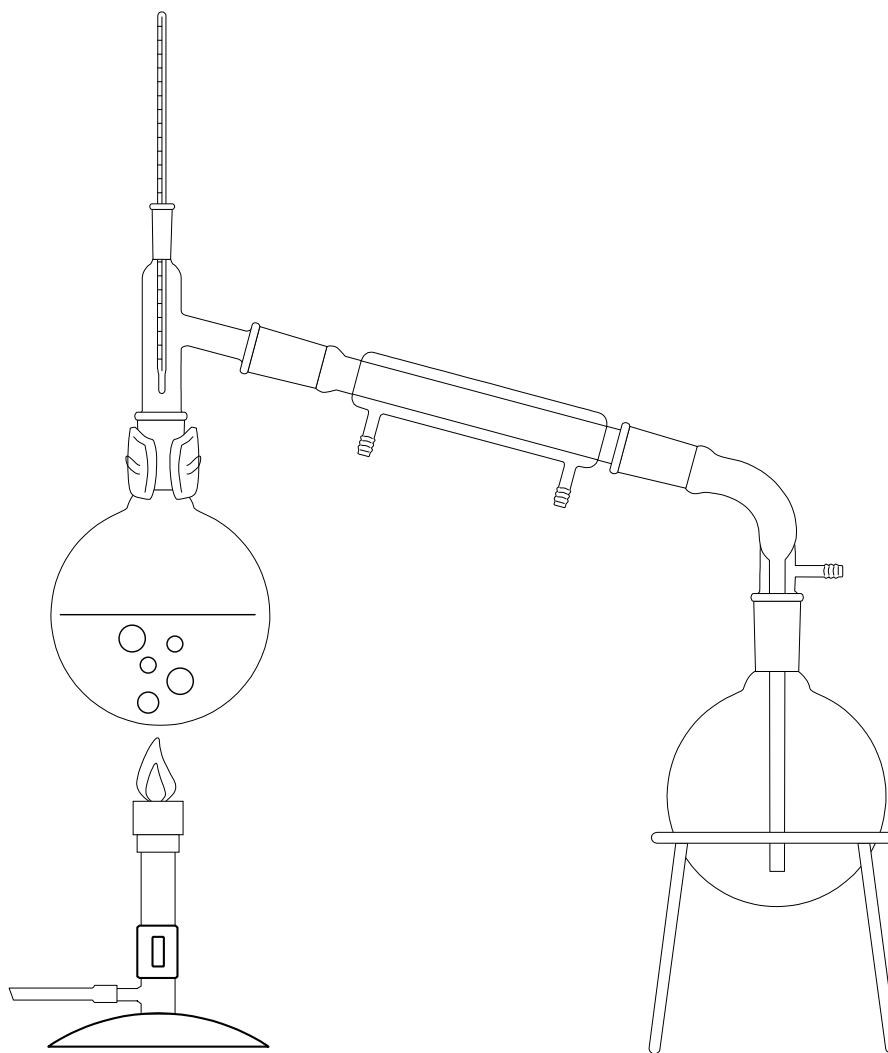


Fig. 24 Distilare simplă la vid

Separarea a două sau mai multe componente dintr-un amestec se realizează prin *distilare fracționată* (fig. 25); sistemul de receptor cu 4 eprubete este folosit pentru a prinde componentele amestecului ca fracții aparte la temperaturi corespunzătoare; cel mai simplu sistem de distilare fracționată este compus dintr-un balon în care se imersează un tub lung până la baza balonului folosit pentru a barbota aer (favorizarea fierberii), un termometru pentru urmărirea temperaturii vaporilor și sistemul de colectare a fracțiilor; uneori pentru accelerarea distilării sistemul se leagă la trompa de apă.

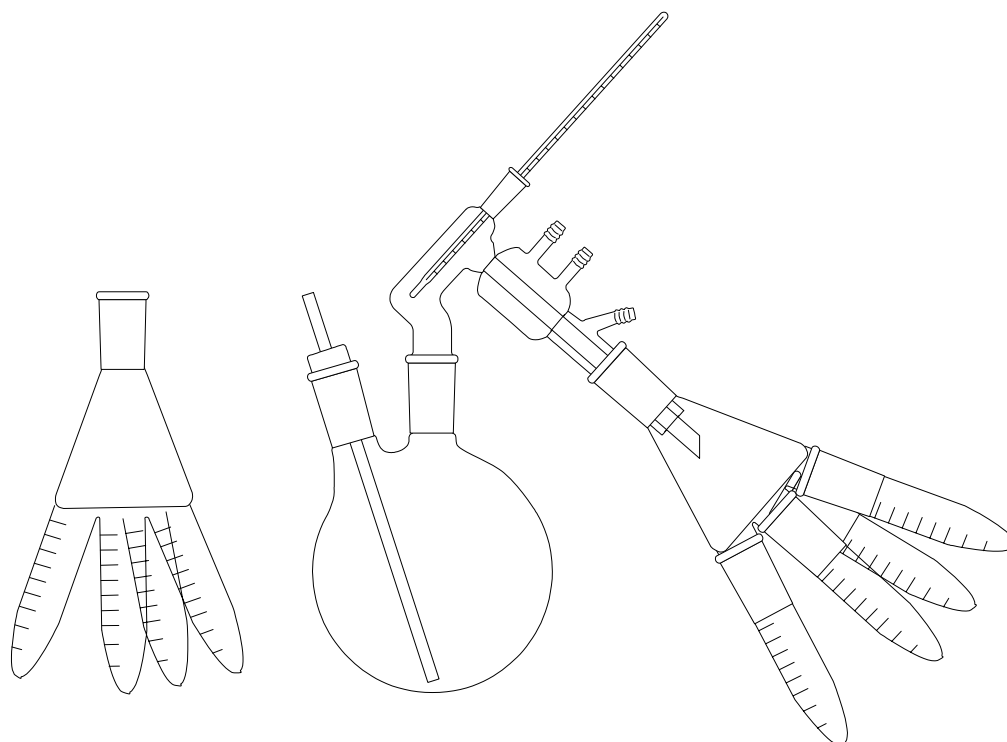


Fig. 25 Colector de fracții și instalația de distilare fracționată corespunzătoare

Instrumentele de măsură cele mai folosite în chimia organică sunt manometrul (instrument pentru măsurarea presiunii), termometrul (instrument pentru măsurarea temperaturii) și balanța (instrument pentru măsurarea masei).

*Manometrul cu mercur* (fig. 26) este instrumentul capabil să măsoare presiunea în intervalul 2-760 mm Hg ( $760 \text{ mm Hg} = 1 \text{ atm} = 101325 \text{ N/m}^2 = 101325 \text{ Pa} = 1.01325 \text{ at}$ ); folosește un tub în formă de "U" în care este introdusă o coloană de mercur de aproximativ 1 m lungime; tubul este închis la unul din capete și mercurul este introdus astfel încât nu există aer între acest capăt și coloana de mercur; presiunea creată la celălalt capăt, deschis, al tubului se citește prin diferența de altitudine între cele două coloane de mercur ale tubului în formă de "U".

*Termometrele* sunt în general folosite pentru urmărirea temperaturii substanțelor, cel mai des în procese de topire și de fierbere, dar și în procese de reacție care necesită o anumită temperatură pentru a se desfășura; termometrele cu lichide (fig. 26) se folosesc pentru a măsura temperaturi din intervalul  $-78^\circ\text{C}..750^\circ\text{C}$ ; pentru măsurarea temperaturilor joase până la  $-78^\circ\text{C}$  se folosesc termometre cu alcool sau toluen, pentru temperaturi scăzute până la  $-22^\circ\text{C}$  cele cu eter de petrol sau pentan, până la  $360^\circ\text{C}$  se folosesc termometrele vidate cu mercur, iar peste  $360^\circ\text{C}$  sunt folosite termometrele umplute cu gaz inert (azot).

Pe lângă termometrele clasice se mai folosesc și *termocuplurile*, care sunt formate din două plăci metalice formate din două metale diferite și care sunt sudate sau nituite. Astfel, diferența de conductibilitate (în primul caz) sau de alungire (în cel de-al doilea caz) în funcție de temperatură este convertită în impuls electric sau respectiv în alungire relativă (fig. 27).

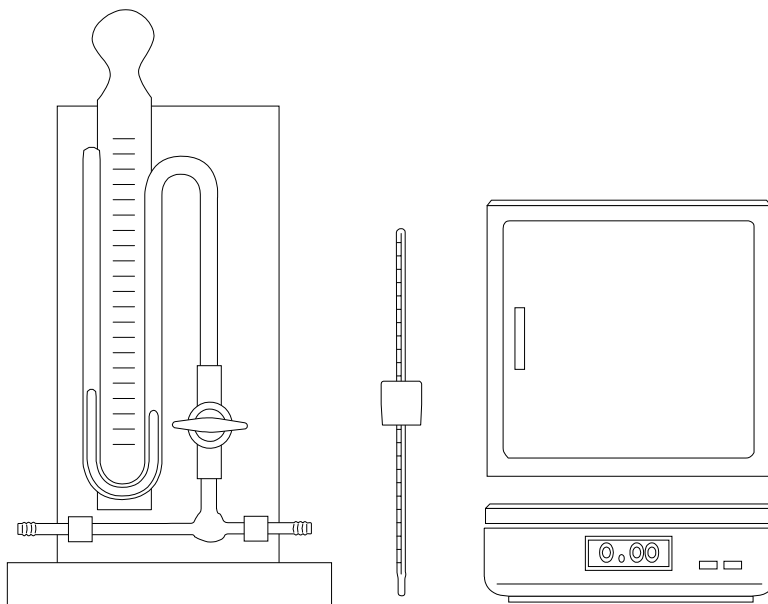


Fig. 26 Instrumente de măsură: manometru, termometru, balanță electronică

*Balanțele* sunt instrumente de măsurare a masei; sunt de mai multe tipuri: balanțe tehnice (fig. 27, cu precizie de ordinul gramelor, folosite pentru cântăriri de substanțe a căror masă depășește 1 Kg), balanțe farmaceutice (cu precizie de la 1 la 10 mg, folosite pentru cântăriri de substanțe a căror masă depășește 100g), balanțe analitice (cu precizie de 0.1 mg, folosite pentru cântăriri de substanțe a căror masă este sub 100g), balanțe electronice (fig. 26, permit înregistrarea variațiilor de masă în timp).

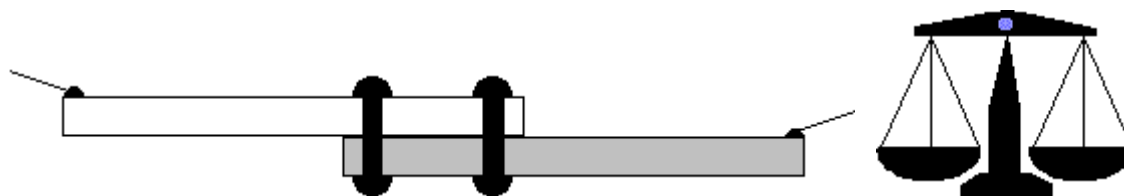


Fig. 27 Termocuplu și balanță tehnică

Uneori, când se dorește un control mai riguros al temperaturii sau presiunii, se folosesc interfețe cu instrumente electronice sau doar improvizații de laborator (fig.



28). Un sistem de tipul celui prezentat în fig. 28 este implementat și în băile de apă cu reglare automată a temperaturii, folosite la desfășurarea reacțiilor endoterme care necesită o temperatură constantă situată în intervalul 20-100°C. La aceste băi, uneori sistemul este completat de o pompă care circulă lichidul printr-un sistem de țevi, pentru a asigura o mai bună constanță a temperaturii.

*Centrifuga* (fig. 29) se folosește pentru separarea a două faze lichide, separarea unei faze solide de faza lichidă sau separarea unui gaz dizolvat într-un lichid și se bazează pe diferența de densitate a fazelor care urmează a fi separate; amestecul de separat se introduce în eprubete care se pun pe centrifugă în locațiile destinate acestui scop; după cum se poate observa, centrifuga are mai multe trepte de turație.

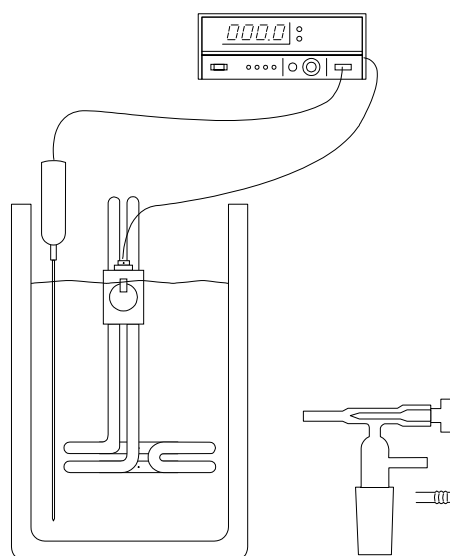


Fig. 29 Sisteme pentru controlul temperaturii (electronic) și presiunii (mecanic)

*Buteliile de gaz* sunt folosite pentru stocarea cantităților mai mari de gaz în laborator, necesare pentru desfășurarea sintezelor organice; de regulă sunt confecționate din oțel inoxidabil și sunt luate precauții speciale de manipulare a lor; în astfel de butelii se depozitează azot (folosit ca atmosferă inertă), oxigen, hidrogen, gaze rare, bioxid de carbon, acetilenă; nu se depozitează gaze puternic corozive cum ar fi clorul și fluorul.

*Pompele de gaz* sunt folosite pentru asigurarea unui flux constant de gaz sau pentru evacuarea unor gaze din mediul de reacție; pompele de lichide sunt folosite în instalații tehnologice pentru asigurarea unui flux constant de lichid, cel mai frecvent pentru preluarea excesului de căldură și răcirea unor vase în care au loc reacții exoterme.

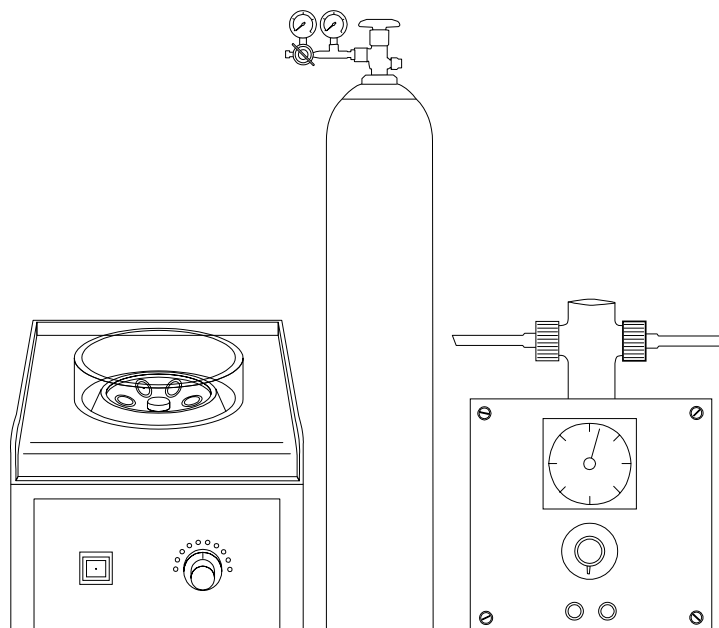


Fig. 29 Centrifugă, butelie de gaz și pompă

Urmărirea proceselor chimice în timp se face cu ajutorul *indicatorilor*; cei mai frecvent folosiți indicatori sunt indicatori de culoare; sunt folosiți în reacțiile în care trecerea dintr-o specie chimică în alta are loc cu modificarea parametrilor fizico-chimici ai amestecului de reacție; cel mai frecvent utilizați indicatori de culoare sunt indicatorii bazați pe variația pH-ului (tabelul 1):

Tabelul 1. Indicatori de culoare bazați pe pH

Nr	Denumire	Domeniu pH*	$\lambda$ max. ** (nm)	culoare ***	preparare ****
1	2,4,6-trinitrofenol, acid picric (fig. 30)	0.6-1.3		i/g	
2	timolsulfonftaleină, albastru de timol (fig. 31)	1.2-2.8	544.4	r/g	0.04% aq
3	2,4-dinitrofenol, $\alpha$ -dinitrofenol (fig. 30)	2.4-4.0		i/g	0.1% alc
4	tetrabromofenolsulfonftaleină, albastru de bromfenol (fig. 31)	3.0-4.6	436.6	g/b	0.4% aq
5	roșu de congo (fig. 32)	3.0-5.0	520.2	b/r	0.04% aq
6	p-sulfonat de dimetilaminobenzen, metiloranj (fig. 33)	3.1-4.4	522.5	r/o	0.1% aq
7	tetrabromo-m-crezolsulfonftaleină, verde de bromcrezol (fig. 34)	3.8-5.4	444.6	g/b	0.1% aq

Tabelul 1 (continuare). Indicatori de culoare bazați pe pH

Nr	Denumire	Domeniu pH*	$\lambda$ max. **(nm)	culoare ***	preparare ****
8	acid dimetilaminobenzen-o-carboxilic, roșu de metil (fig. 33)	4.2-6.3	530.4	r/g	0.1% alq
9	dibrom-o-crezolsulfonftaleină, purpuriu de bromcrezol (fig. 34)	5.2-6.8	433.6	g/p	0.04% aq
10	dibromotimolsulfonftaleină, albastru de bromtimol (fig. 35)	6.2-7.6	433.6	g/b	0.5% aq
11	fenolsulfonftaleină, roșu de fenol	6.8-8.4	433.6	g/r	0.05% aq
12	o-crezolsulfonftaleină, roșu de crezol (fig. 35)	7.2-8.8	434.6	g/r	0.05% aq
13	timolsulfonftaleină, albastru de timol (fig. 31)	8.0-9.6	430.6	g/b	0.04% aq
14	di-p-dioxidifenilftalidă, fenolftaleină (fig. 36)	8.3-10	553	i/p	0.05% alq
15	ditimolftalidă, timolftaleină	9.3-10.5	598	i/b	0.04% alq
16	acid m-nitrobenzenazosalicilic, galben de alizarină (fig. 37)	10.0-12.0	550	i/g	0.1% alc
17	2,4,6-trinitrofenolmetilnitramină, nitramină (fig. 30)	10.8-13	550	i/o	0.01% aq

\* valoarea de la care și valoarea la care se încheie schimbarea culorii indicatorului;

\*\* lungimea de undă la care are loc absorbția maximă și permite vizibilitatea maximă a schimbării culorii indicatorului;

\*\*\* r = roșu, g = galben, p = purpuriu, b = albastru, i = incolor, o = oranj, v = verde;

\*\*\*\* aq = soluție apoasă; alc = soluție alcoolică; alq = soluție echivolumetrică alcool+apă;

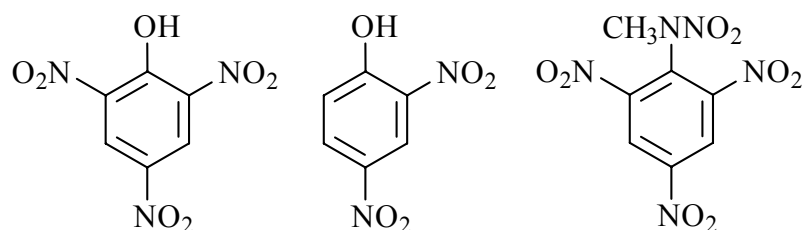


Fig. 30 Indicatori de culoare: acid picric, o-dinitrofenol, nitramină

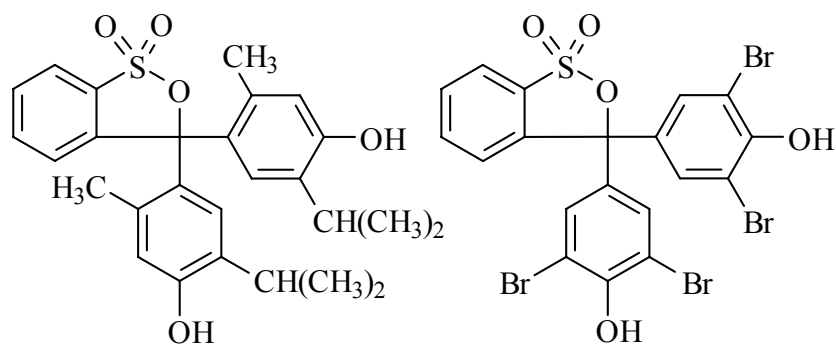


Fig. 31 Indicatori de culoare: albastru de timol, albastru de bromfenol

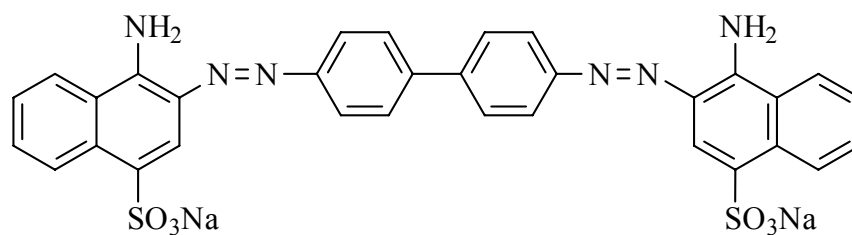


Fig. 32 Indicator de culoare: roșu de Congo

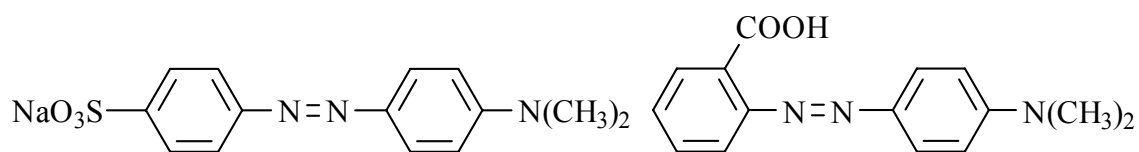


Fig. 33 Indicatori de culoare: metiloranj, roșu de metil

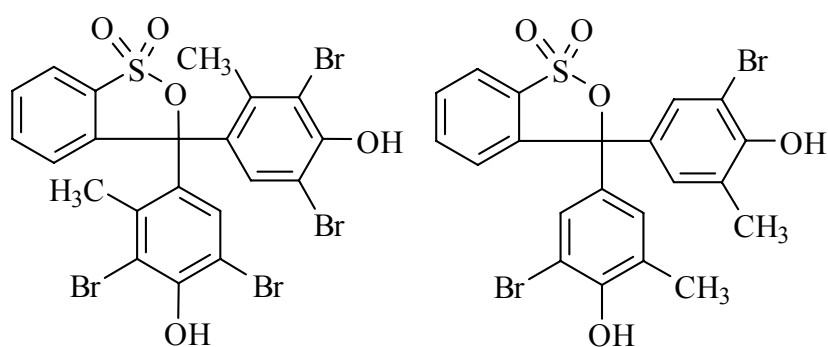


Fig. 34 Indicatori de culoare: verde de bromcrezol, purpuriu de bromcrezol

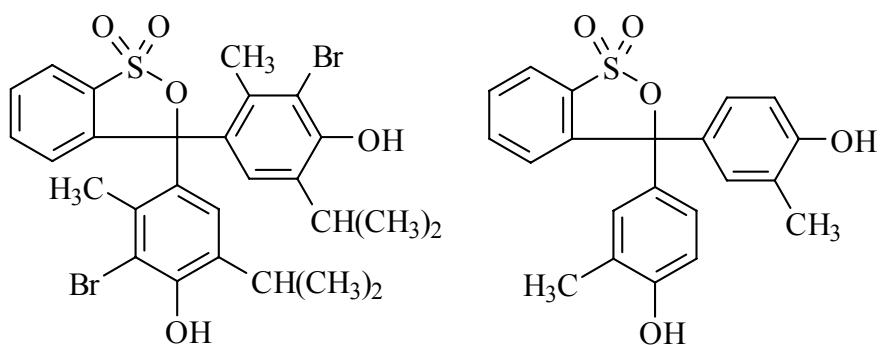


Fig. 35 Indicatori de culoare: albastru de bromtimol, roșu de crezol

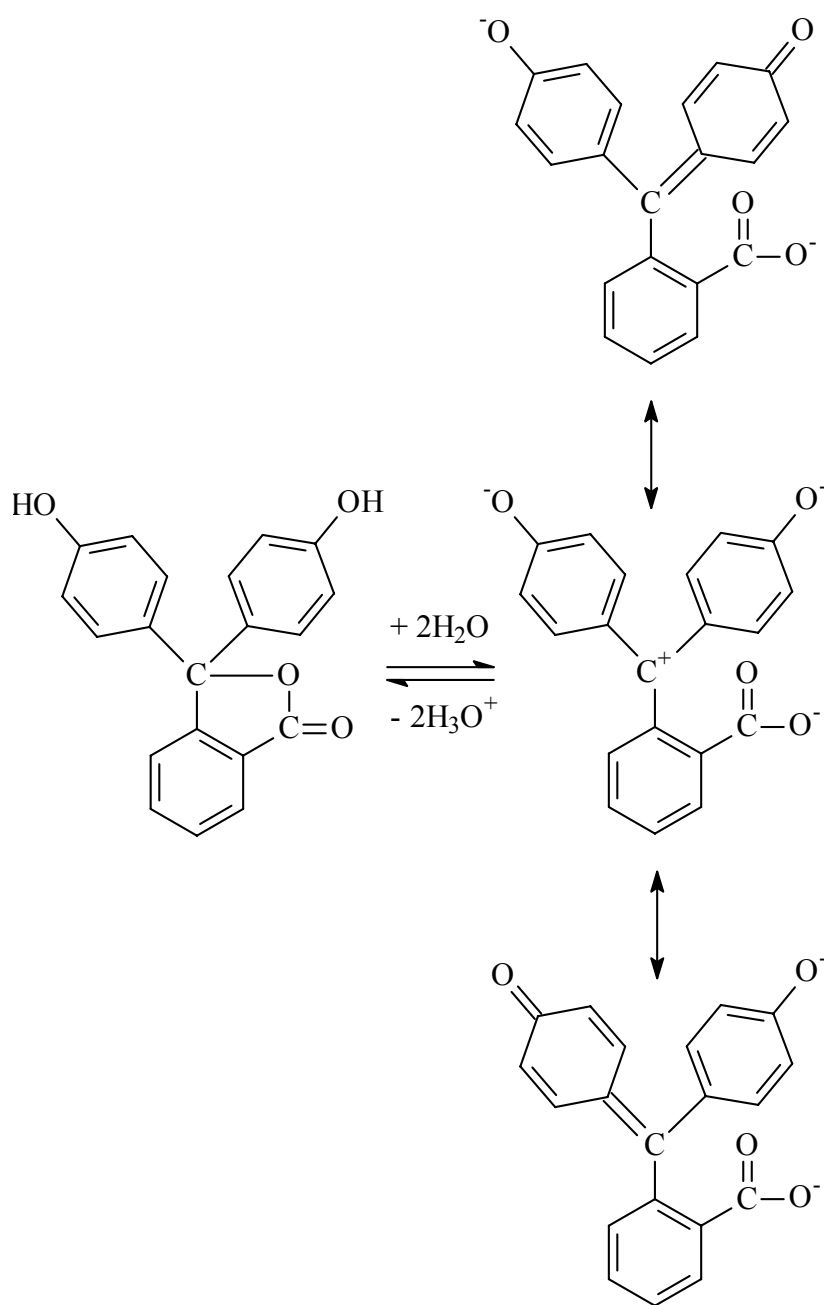


Fig. 36 Fenolftaleină: forma acidă (incoloră) și formele bazice (roșii)

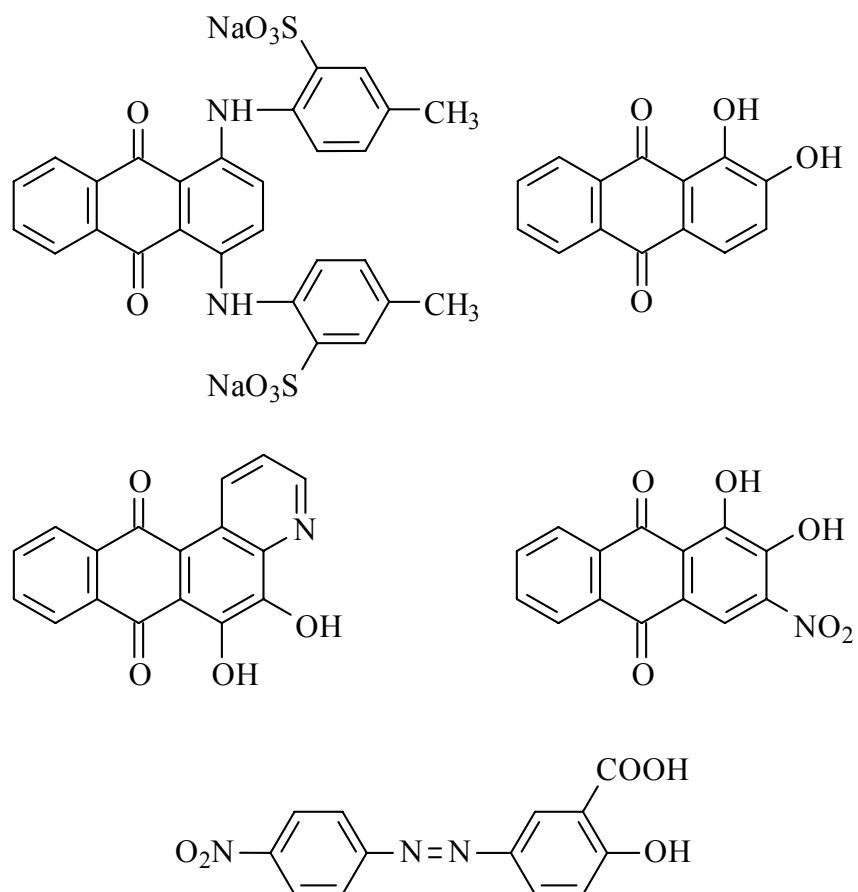


Fig. 37 Seria Alizarinelor: verde-cyan, roșie, albastră, portocalie, galbenă

Pentru procese care necesită urmărire în timp se folosesc *înregistratoare* (fig. 38), care se bazează pe semnalele electrice preluate din sistemul chimic pe baza unor electrozi; o variantă elegantă este când se realizează o interfață cu calculatorul și datele sunt preluate direct în memoria calculatorului, urmând a fi prelucrate ulterior, sau existând un sistem de control al procesului care se stabilește de obicei prin aceeași interfață.

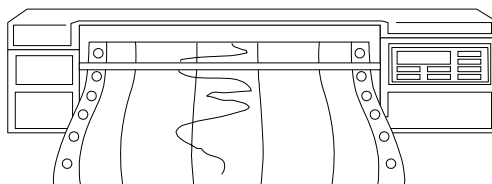
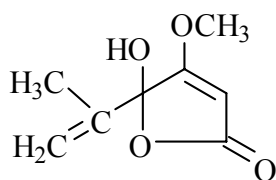


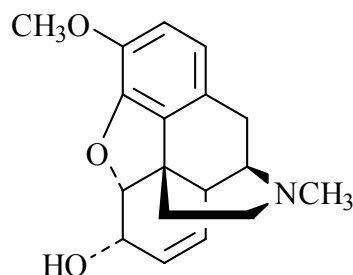
Fig. 38 Înregistrator de semnal electric

## Compuși organici frecvent utilizați

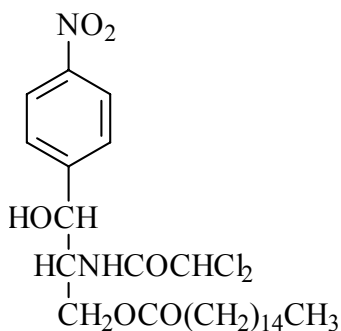
### Compuși Organici cu Activitate Antibiotică și Antiinflamatorie



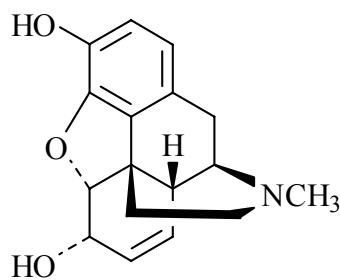
Penicillic Acid



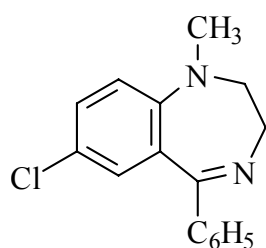
Codeine



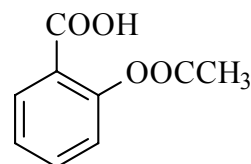
Chloramphenicol Palmitate, Chloromycetin Palmitate, Chloropal, Clorolifarina



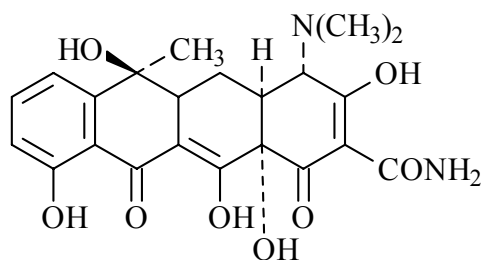
Morphine, Morphium, Morphia, Duromorph, Morphina, Nepenthe



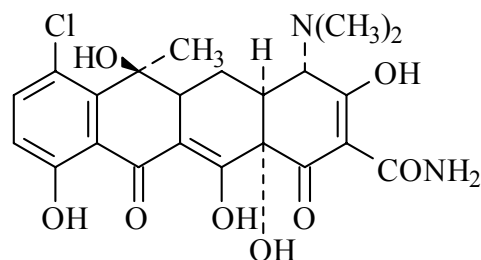
Medazepam, Ansilan, Diepin, Elbrus, Esmail, Medazepol, Mezepan, Megasedan, Narsis, Nobrium, Pazital, Psiquium, Resmit, Rudotel, Serenium, Siman, Tranquilax



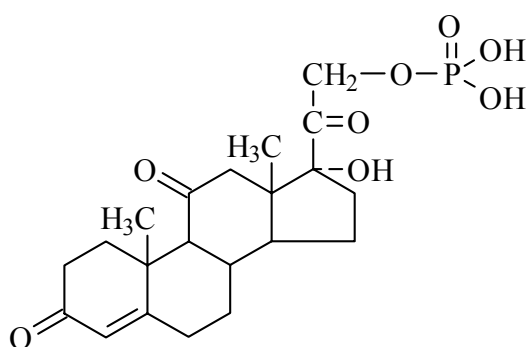
Aspirin, Salicylic Acid, Acidum Acetylsalicylicum, Acetylsalicylic Acid, Acetilum, Acidulatum, Acenterine, Aceticyl, Acetophen, Acetosal, Acetosalic Acid, Acetosalin, Acetylin, Acetyl-SAL, Acimetten, Acylpyrin, Asatard, Aspro, Asteric, Caprin, Claradin



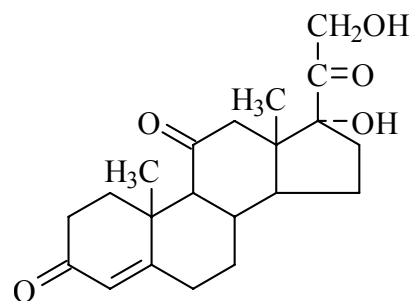
Tetracycline, Deschlorobiomycin, Tsiklomitsin, Abricycline, Achromycin, Agromicina, Ambramicina, Ambramycin, Bio-Tetra, Bristaciclina, Cefracycline suspension, Criseociclina, Cyclomycin, Democracin, Hostacyclin



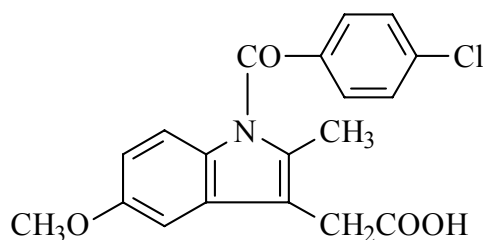
Chlortetracycline, 7-Chlorotetracycline, Acronize, Aureocina, Aureomycin, Biomitsin, Biomycin, Chrysomykine



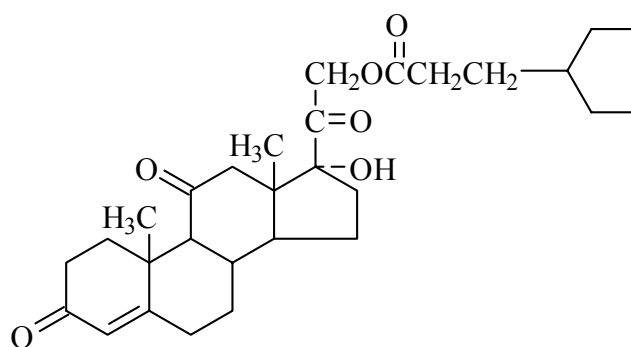
Cortisone Phosphate, Cortisone 21-Dihydrogen Phosphate, 21-Cortisonephosphoric Acid



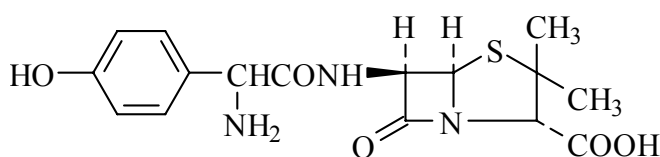
Cortisone, Kendall's "Compound E", Wintersteiner's "Compound F", Reichstein's "Substance Fa", KE



Indomethacin, Amuno, Argun, Artracin, Artrinovo, Artrivia, Catolep, Chibro-Amuno, Chrono-Indocid, Confortid, Dolcidium, Durametacin, Elmetacin, Idomethine, Imbrilon, Inacid, Indacin, Indocid, Indocin, Indocollyre, Indomed

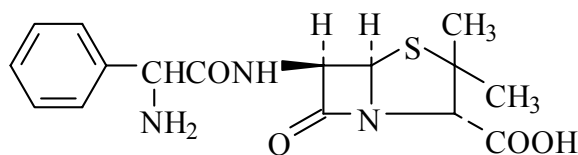


Cortisone, 21B-Cyclopentanepropionate

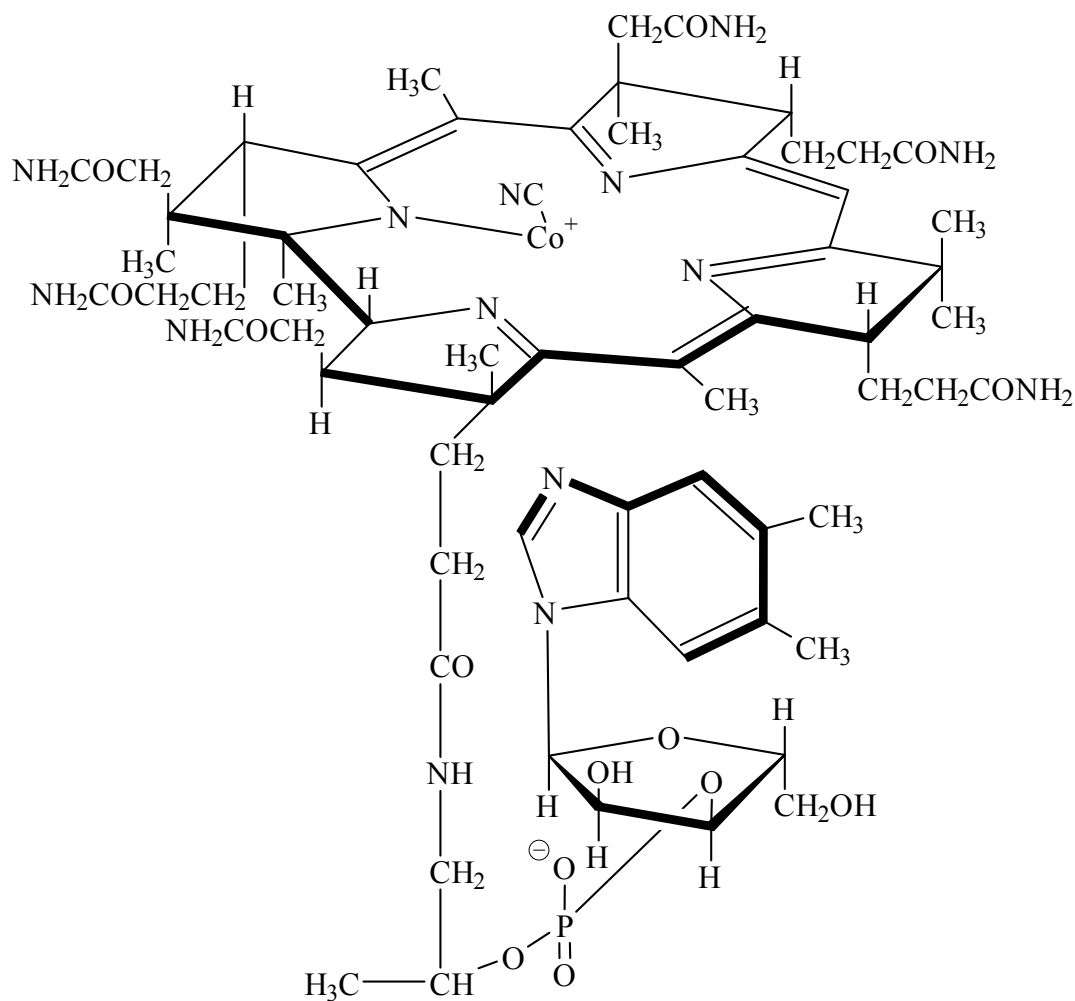


Amoxicillin, Amoxycillin, AMPC, Alfamox, Almodan, Amocilline, Amolin, Amopenixin, Amoxi, Amoxipen, Anemolin, Aspenil, Betamox, Bristamox, Cabermox, Cuxacillin, Delacillin, Efpenix, Grinsil, Ibiomox, Ospamox, Optium, Piramox, Simoxil, Sumox.

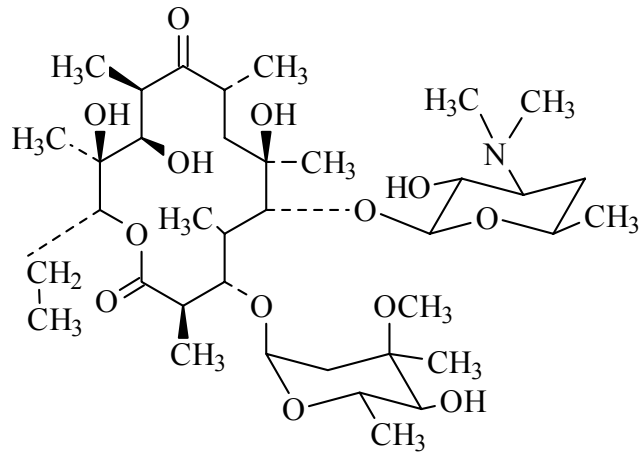




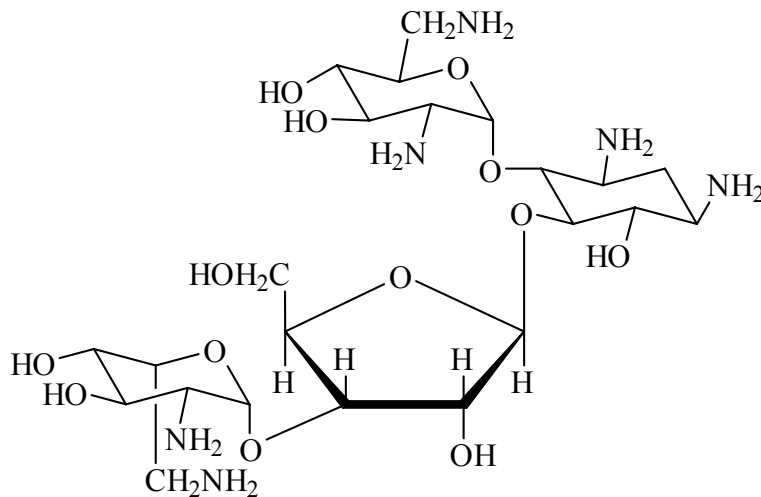
Ampicillin, Ay 6108, BRL 1341, P 50, Adobacillin, Alpen, Amblosin, Amfipen, Amipenix S, Ampin-Bol, Ampicin, Ampicina, Ampilar, Ampimed, Ampipenin, Ampin-Tabliten, Amplisom, Amplital, Ampy-Penyl, Austrapen, Binotal, Bonapicillin, Britacil, Copharcilin



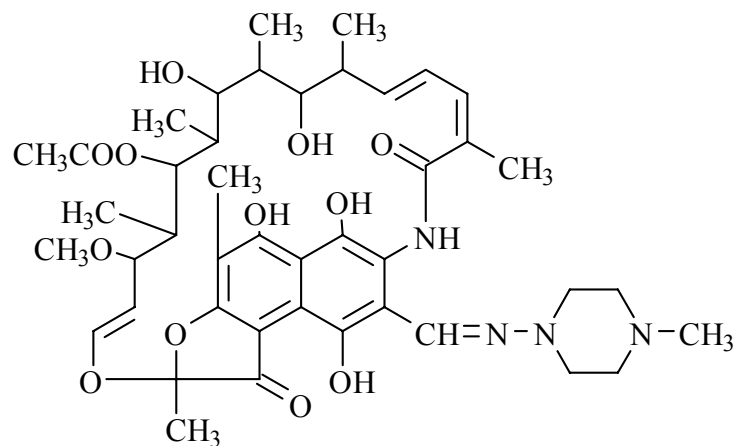
Dodecabee, Dodecavite, Dodex, Ducobee, Duodecibin, Embiol, Emociclina, Eritrone, Erycytol, Erythrotin, Euhaemon, Fresmin, Hemo-B-Doze, Hemomin, Hepagon, Hepavis, Hepcovite, Hydroxamin, Hydroxobase, Macrabin, Megabion (Indian), Megalovel, Milbedoce



Erythromycin, Erythromycin A, Abomacetin, Ak-Mycin, Aknin, E-Base, EMU, E-Mycin, Eritrocina, Ery Derm, Erymax, Ery-Tab, Erythromast 36, Erythromid, ERYC, Erycen, Erycin, Erycinum, Ermysin, Ilotycin, Retcin, Staticin, Stiemycin Torlamicina

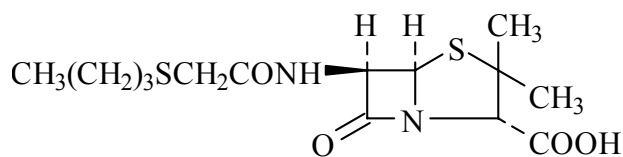


Neomycin, Mycifradin, Myacyne, Fradiomycin, Neomin, Neolate, Neomas, Pimavekort, Vonamycin Powder V

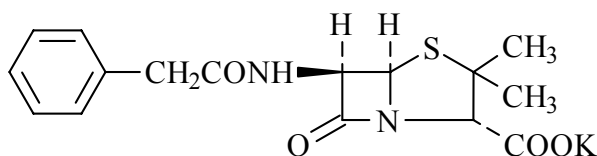


Rifampin, Rifampicin, Rifaldazine, Rifamycin AMP, R/AMP, Abrifam, Dipicin, Eremfat, Rifa, Rifadin, Rifadine, Rifaldin, Rifaprodin, Rifobac, Riforal, Rifoldin, Rifoldine, Rimactan

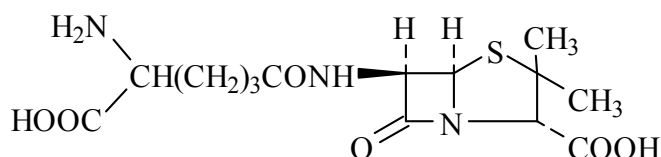
## Seria Penicilinelor



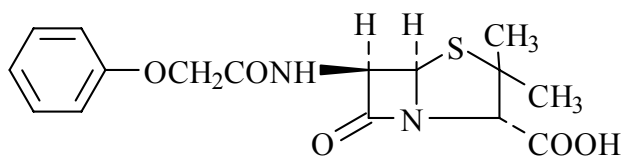
Penicillin BT



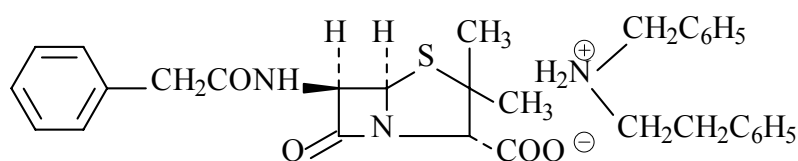
Penicillin G Potassium, Benzylpenicillin potassium, Potassium penicillin G, Potassium benzylpenicillinate, Benzylpenicillinic acid potassium salt, Notaral, Crystapen, Hipercilina, Pentid, Tabilin, Eskacillin, Forpen, Hylenta



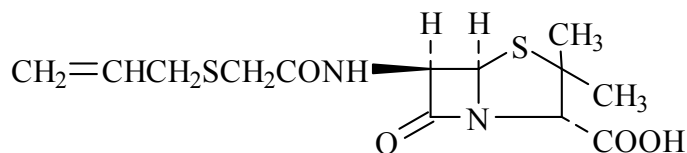
Penicillin N, Cephalosporin N, Adicillin, Synnematin B



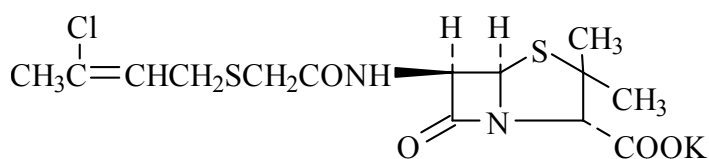
Penicillin V, Penicillin phenoxymethyl, Phenoxymethylpenicillin, Phenoxymethylpenicillinic acid, Acipen-V, Apopen, Distaquaine V, Eskacillin V, Fenacilin, Fenospen, Meropenin, Oracillin, Oratren, Orcocillin, Ospen



Penicillin G Benethamine, Benethamine penicillin G, Benapen, Betapen, Benetolin

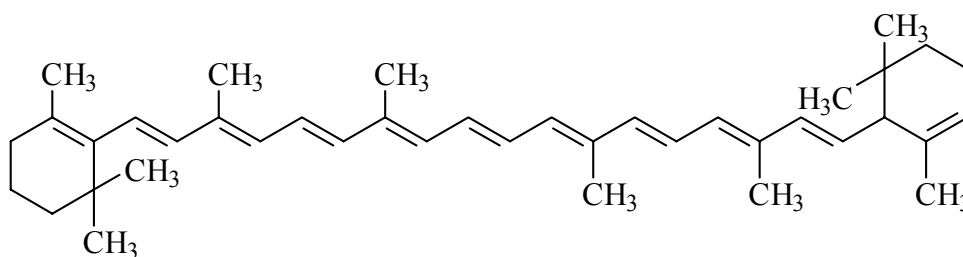


Penicillin O, Penicillin AT

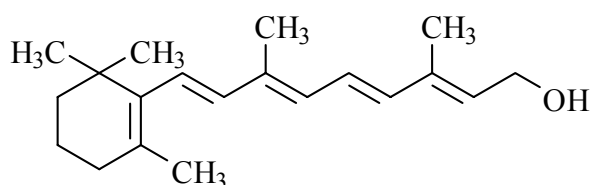


Penicillin S Potassium, Potassium penicillin S

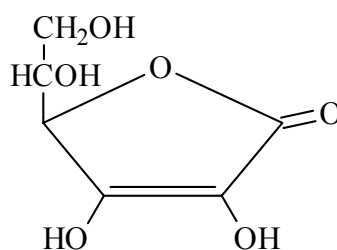
## Vitamine



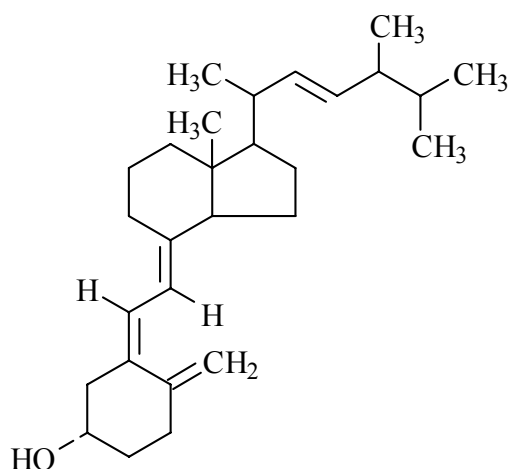
b-Carotene, Provatene, Carotaben, Solatene



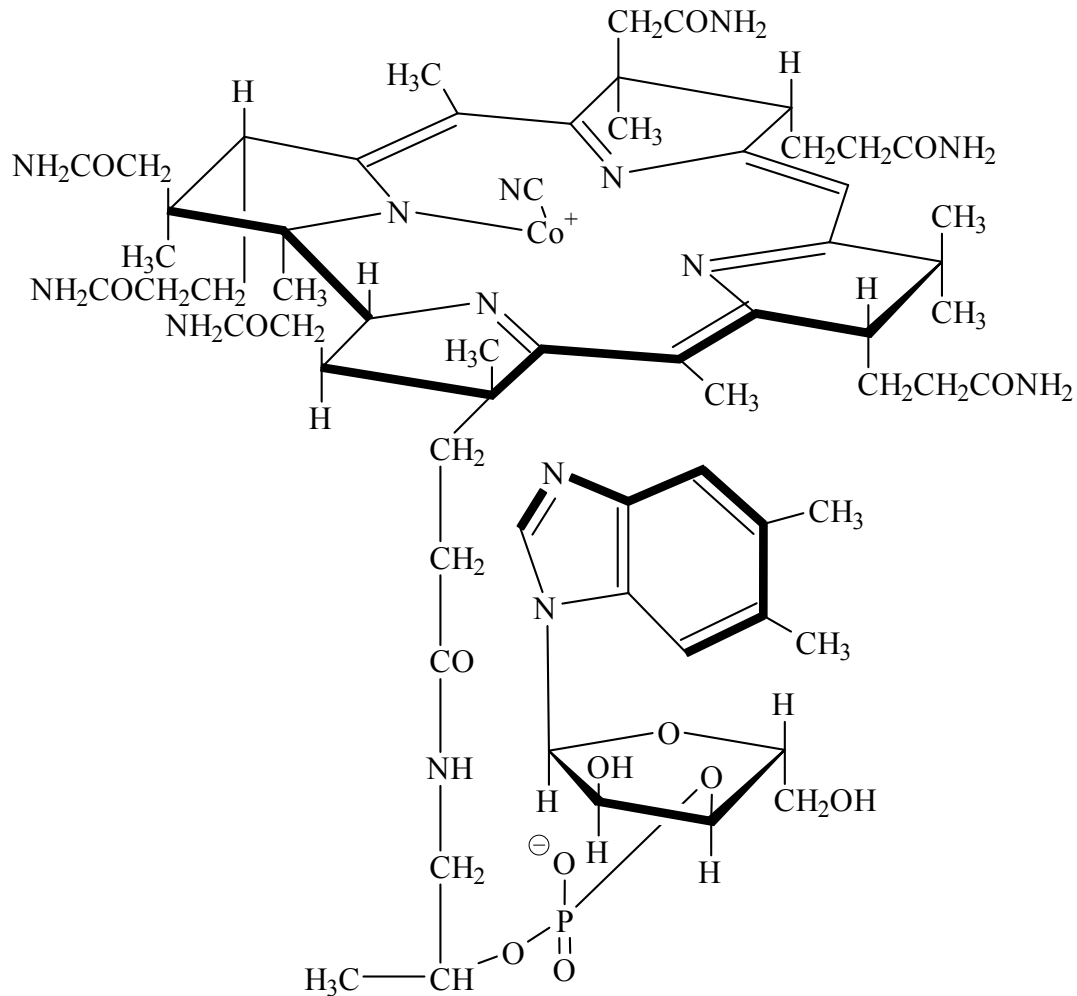
Vitamin A, Lard-factor, Antixerophthalmic vitamin, Axerophthol, Biosterol, Oleovitamin A, Ophthalamin (obsolete), Vitamin A1, Vitamin A alcohol, Acon, Afaxin, Agiolan, Alphalin, Anatola, Aoral, Apexol, Apostavit, Atav



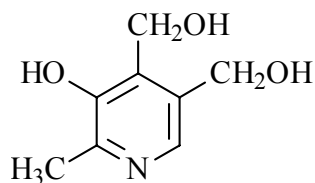
Ascorbic Acid, Vitamin C, Cevitamic Acid, Cebid, Cebion, Cantaxin, Celaskon, Cevalin, Cevatine, Cevimin, Cevitex, Cewin, Cipca, Cebicure, C-Vimin, Cevitamin, Testascorbic, Allercorb, Cecon, Cetebe, Ce-Vi-Sol, Ascorin, Ascorteal, Cegiolan, Adenex, Ascorvit



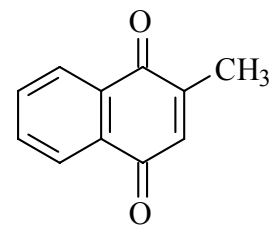
Vitamin D2, Calciferol, Ergocalciferol, Oleovitamin D2, Activated ergosterol, Viosterol, Drisdol, D-Tracetten, Dvit, Urto, Ostelin, Condol, Ergorone, Davitin, Metadee, Mina D2, Mulsiferol, Mykostin, Radsterin, Shock-Ferol, Dee-Ron



Vitamin B12, Cyanocobalamin, LLD factor, Lactobacillus lactis Dorner factor, Extrinsic factor, Antipernicious anemia principle, Anacobin, Antipernicin, Bedoce, Bedodeka, Bedoz, Behepan, Berubi, Berubigen, Betalin-12, Betolvex, Bevatine-12, Bevidox, Bexii

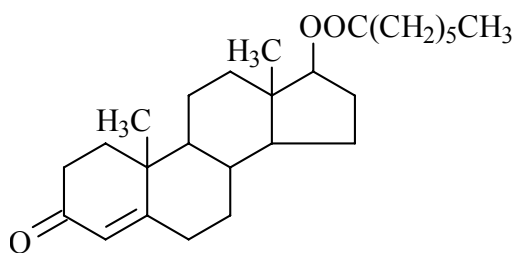


Pyridoxine, vitamin B6

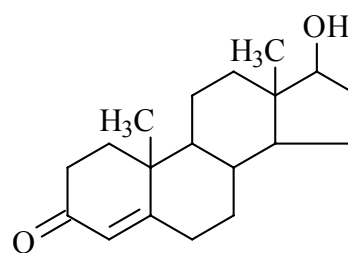


Menadione, Menaphthone, Vitamin K2(0), Vitamin K3, Kayklot, Kativ-G, Kipca, Oil Soluble, kappaxin, Aquakay, Aquinone, Kaergona, Kareon, Kayquinone, Kolklot, Panosine, Synkay, Thyloquinone, Kanone, Klottone

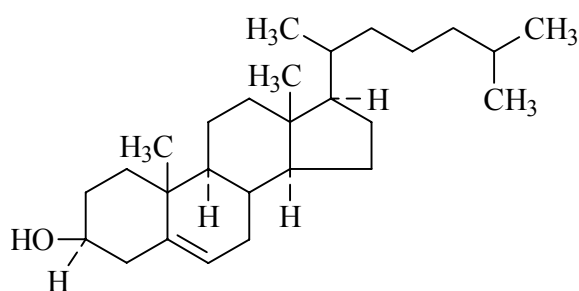
## Compuși Organici cu Pronunțată Manifestare Biologică



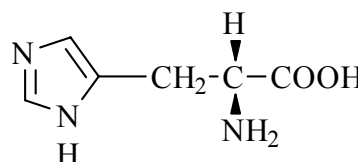
Testosterone Enanthate, Testosterone, Oenanthate, Testosterone heptoate, Androtardyl, Delatestryl, Malogen L.A., Orquisteron-E, Primoteston, Testate, Testinon, Testoenant, Testroval



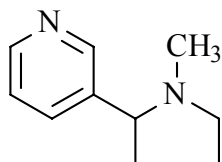
Testosterone, Geno-cris-taux Gremy, Malestrone (amps), Orquisteron, Percutacrine, Androgenique, Primotest, Sustanon, Mertestate, Testobase, Virosterone, Testryl, Testrone, Homosteron, Oreton-F, Teslen



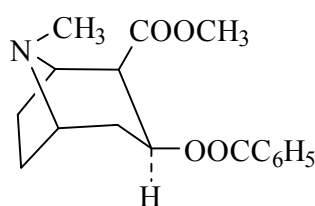
Cholesterol



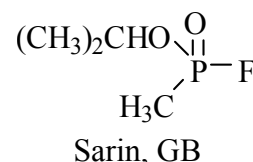
Histidine



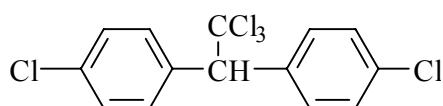
Nicotine



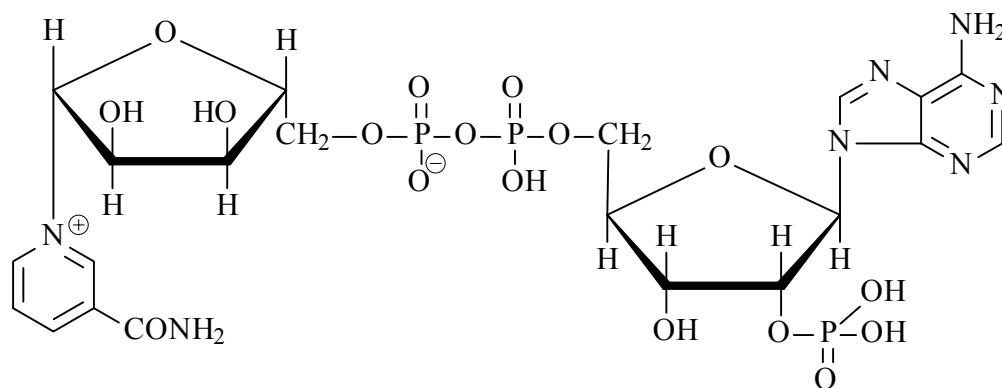
Cocaine



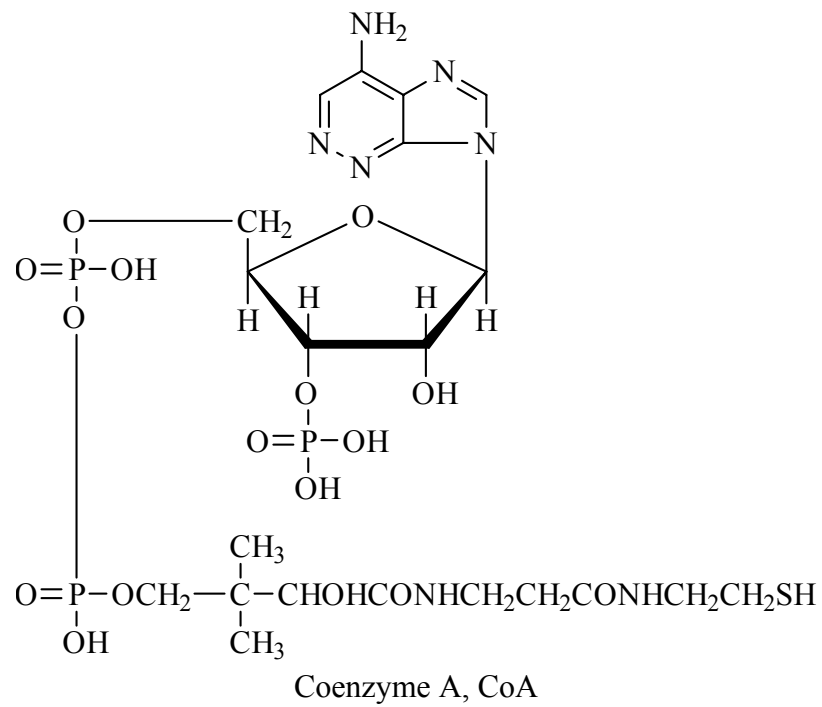
Sarin, GB



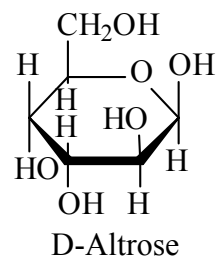
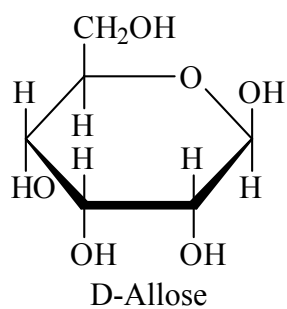
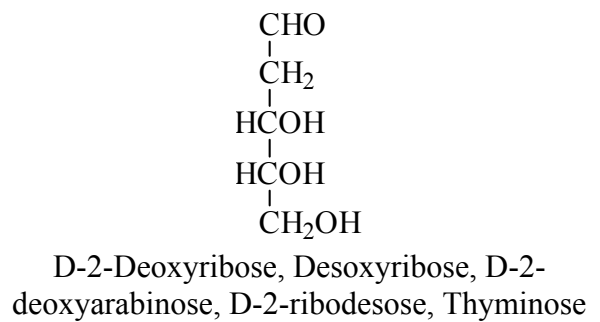
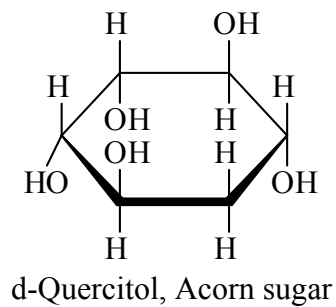
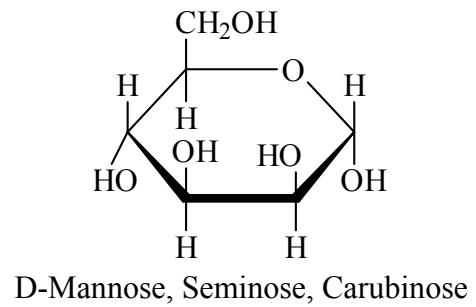
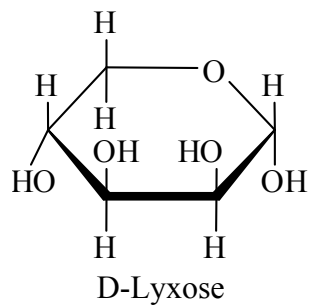
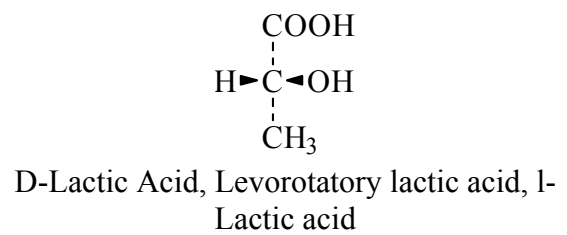
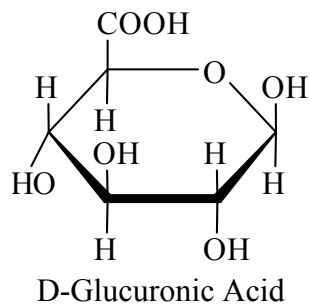
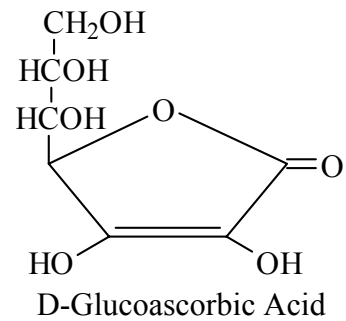
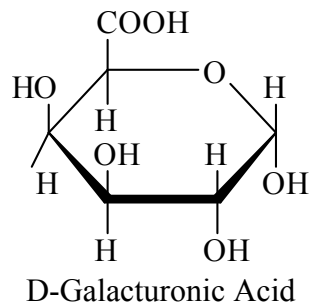
DDT, Dichlorodiphenyltrichloroethane, Chlorophenothane, Clofenotane, Dicophane, Pentachlorin, Agritan, Gesapon, Gesarex, Gesarol, Guesapon, Neocid



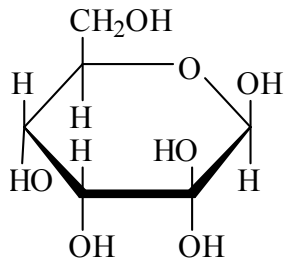
NADP, TPN, Coenzyme II, Co II, Phosphocozymase, Codehydrase II, Codehydrogenase II



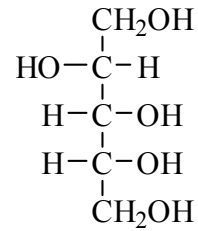
## Zaharuri



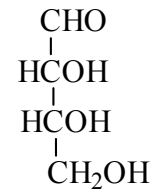




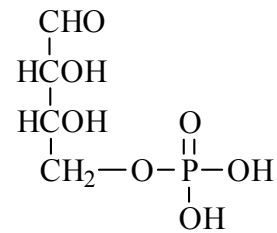
D-Altrose, D-Altropyranose



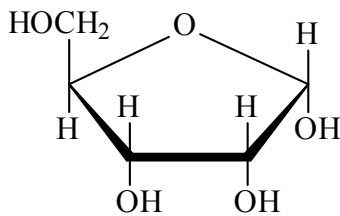
D-Arabitol



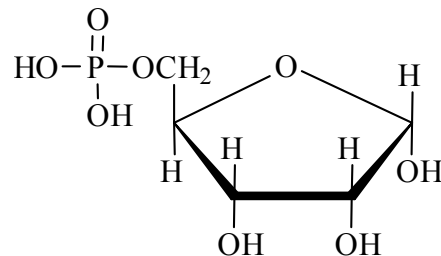
d-Erythrose



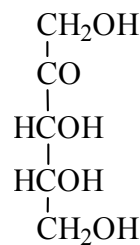
d-Erythrose 4-Phosphate



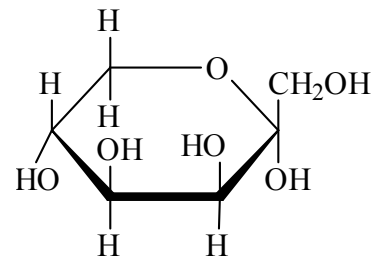
D-Ribose



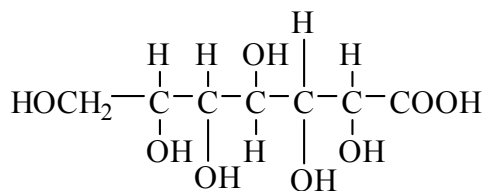
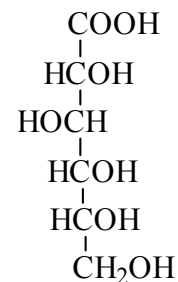
D-Ribose-5-phosphoric Acid

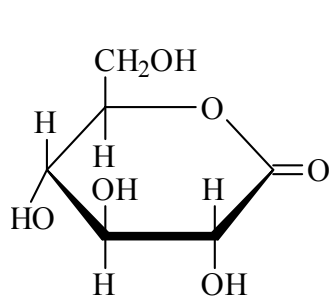


D-Ribulose, D-Adonose

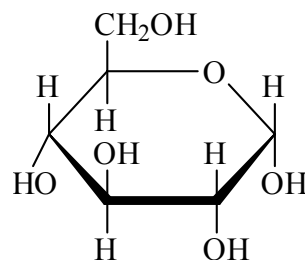


D-Tagatose

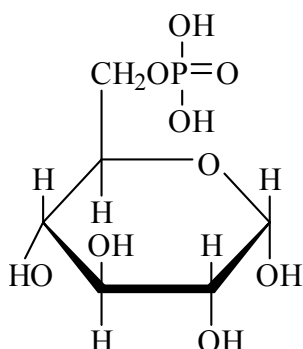
Glucoheptonic Acid, α-Glucoheptonic acid,  
Glucosemonocarboxylic acid,  
Glucomonocarboxylic acidGluconic Acid, D-Gluconic acid, Dextronic  
acid, Maltonic acid, Glyconic acid,  
Glyconic acid, Pentahydroxycaproic acid



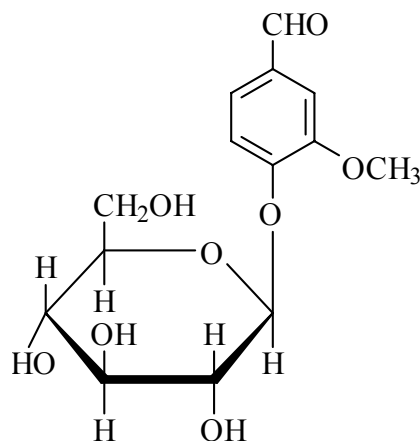
Gluconolactone, Glucono delta lactone,  
Delta gluconolactone



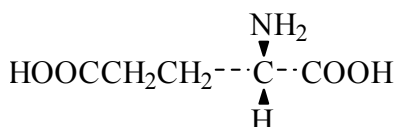
Glucose, D-Glucose, Dextrose, Blood sugar,  
Grape sugar, Corn sugar, Dextropur,  
Dextrosol, Glucolin



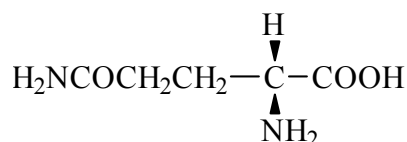
Glucose-6-phosphate, Glucose-6-phosphoric  
acid, Robison ester



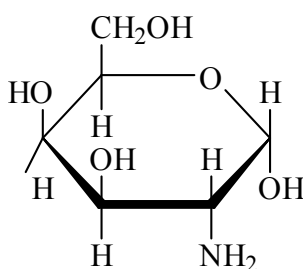
Glucovanillin, Vanillin-D-glucoside,  
Avenin, Vanilloside



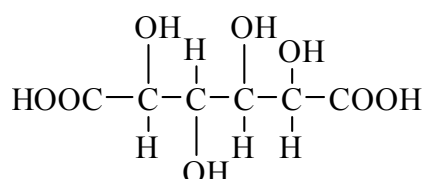
Glutamic Acid, Glu, IUPAC, Glutaminic  
acid, Glutacid



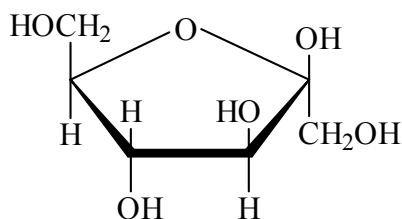
Glutamine



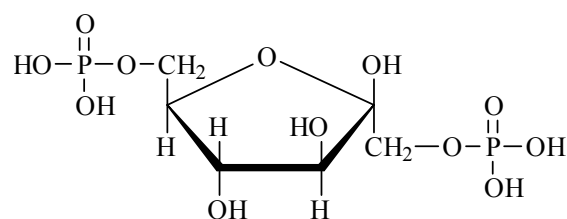
D-Galactosamine, GalN, Chondrosamine



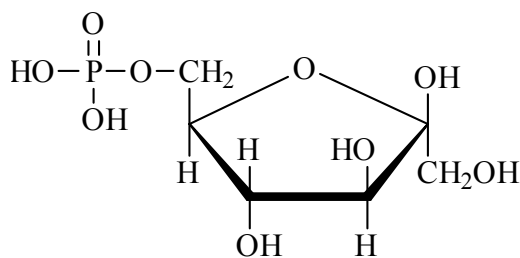
D-Glucaric Acid, Saccharic acid, D-  
Glucosaccharic acid, D-Tetrahydroxyadipic  
acid



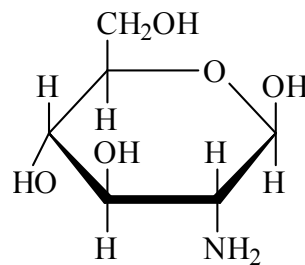
Fructose, Levulose, Fruit sugar, Fructosteril,  
Laevoral, Levugen, Laevosan



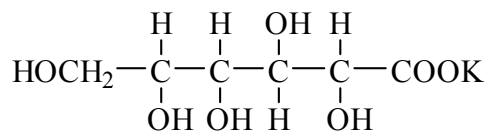
Fructose-1,6-diphosphate, Hexose  
diphosphate, Harden-Young ester, Esafosfina



Fructose-6-phosphate, Fructose monophosphate, Hexose phosphate, Hexose monophosphate, Neuberg ester

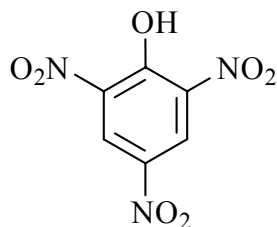
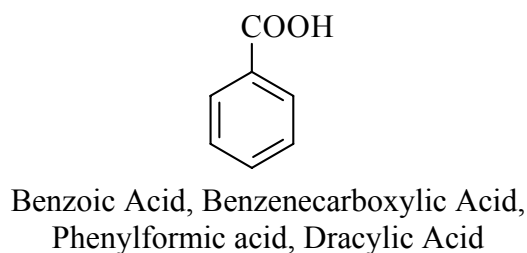
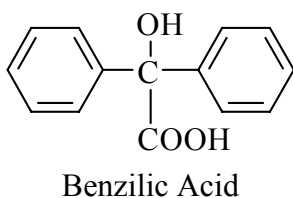
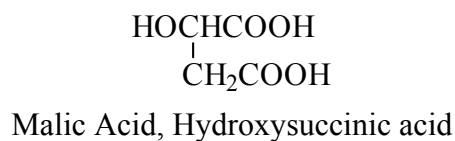
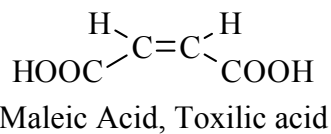


Glucosamine, Chitosamine



Potassium Gluconate, Gluconsan K, Kalimozan, Kaon, Katorin, Potasoral

### Câteva Acizi Organici mai Importanți



Picric Acid, Picronitric acid, Carbazotic acid, Nitroxanthic acid

## Protecția muncii în laborator

Înainte de începerea activității într-un laborator chimic este absolut necesar ca să se cunoască modul de organizare și instalațiile unui astfel de laborator. De asemenea, trebuie să fie cunoscute formele de prezentare a reactivilor, modul de manipulare a lor, și în general o serie de reguli de conduită și organizare a muncii.

O importanță deosebită o are cunoașterea perfectă a regulilor de protecția muncii și de prim ajutor.

Înșușirea unor metode și tehnici avansate de analiză și, în general, de investigație chimică trebuie să fie fundamentată prin cunoașterea temeinică a vaselor, ustensilelor și aparatelor de laborator împreună cu metodele de separare a componentelor din diferite tipuri de amestecuri.

În acest capitol introductiv se prezintă cunoștințele necesare unui experimentator începător în laboratorul chimic.

### Norme de organizarea și protecția muncii

Pentru ca lucrările practice să se desfășoare în bune condiții, în laboratoarele de chimie trebuie respectate, cu toată atenția, o serie de norme de protecția muncii și comportare în laborator.

#### *Norme de organizarea muncii*

1. În laborator se vor executa numai lucrările indicate. Nu este permis a se consuma substanțe pentru alte experiențe, neverificate în prealabil de cadrele didactice.
2. Nu este admisă înlocuirea substanțelor pentru efectuarea experiențelor fără aprobarea cadrului didactic.
3. Substanțele chimice se folosesc în cantități mici, de obicei câte 1 cm<sup>3</sup> din soluția respectivă, încât tot conținutul să nu depășească 1/3 din eprubetă.
4. Masa de lucru se va menține curată în permanență. Dacă în timpul lucrului s-au vărsat reactivi, ei se vor șterge imediat cu cârpa de masă. Acizii tari, înainte de a fi șterși, se vor neutraliza cu sodă sau cu var.
5. Este interzis a se schimba dopurile sticlelor între ele sau a se lăsa sticlele destupate, întrucât aceasta duce la impurificarea reactivilor și denaturarea rezultatelor lucrărilor.

La destuparea sticlelor trebuie să dăm o atenție deosebită manipulării dopurilor. Dopurile cu partea superioară plată se așează pe masă cu partea cilindrică în sus. Dopurile ce nu au parte superioară plată se iau între degetele arătător și mijlociu, ținând dopul în sus și nu spre palmă pentru a putea prinde sticla cu palma.

6. Sticlele cu reactivi se vor pune la loc imediat după folosire, păstrându-se ordine pe masa de lucru. Reactivii ce atacă sticla (NaOH, KOH) se vor astupa cu dopuri de cauciuc.

7. Pentru a evita alterarea reactivilor, surplusul de reactivi din vase nu se răstoarnă din nou în sticle. Trebuie să se evite introducerea baghetelor sau a pipetelor în sticlele cu reactivi.

8. Turnarea reactivilor din sticle nu se face în dreptul etichetelor, pentru a evita distrugerea lor. Dacă s-au prelins totuși câteva picături, se șterg imediat cu cârpa.

9. În chiuvete nu se vor arunca hârtii, hârtii de filtru, cioburi de sticlă, crete, bețe de chibrituri, substanțe pulverizate; ele se vor arunca într-un vas special pentru deșeuri. Când se toarnă în chiuvetă precipitate sau reactivi corozivi care atacă conducta (acid sulfuric) se lasă să curgă o cantitate mare de apă pentru a evita deteriorarea conductei.

10. După terminarea lucrărilor de laborator, înainte de a părăsi laboratorul, fiecare student este obligat să pună toate obiectele la locul lor, să închidă robinetul de gaz și de apă, să spele sticlăria folosită, întâi cu apa de la conductă și apoi cu apă distilată și să lase locul de muncă într-o stare de ordine perfectă.

### **Norme de comportare**

1. Este interzis fumatul în laborator! Poate produce aprinderea substanțelor chimice volatile și inflamabile.

2. Nu este permisă deplasarea de la o masă de lucru la alta! Poate cauza accidente de muncă.

3. În caz de incendiu nu se va crea panică, ci se vor lua măsuri urgente de stingere a incendiului.

4. Se va lucra cu multă atenție pentru a nu sparge vasele de sticlă și pentru a nu se deteriora mobilierul! Pagubele vor fi suportate de împlicinat(i).

5. În cazul când experimentele nu reușesc, se vor repeta cu vase perfect curate, respectându-se cu strictețe rețeta dată! Probabil neglijența în manipularea vaselor și a substanțelor a dus la insucces.

## Norme de protecția muncii

1. Pentru evitarea distrugerii hainelor prin stropire cu reactivi (cum sunt acidul sulfuric, bazele puternice, coloranții, permanganatul de potasiu, azotatul de argint, fenolii), se va purta halat.
2. Este interzisă gustarea soluțiilor și substanțelor de laborator.
3. Mirosirea substanțelor gazoase se va face cu prudență, executând o mișcare desupra vasului spre nas.
4. Eprubetele în care se fac experiențe nu trebuie îndreptate nici spre fața experimentatorului și nici spre a vecinilor, ci întotdeauna într-o direcție în care nu se află nimeni.
5. Ori de câte ori, din neatenție mâinile vin în contact cu un reactiv puternic (acid, bază, substanță toxică) ele trebuie spălate imediat cu multă apă.
6. Dacă trebuie încălzite substanțe explozive (acid picric, acetiluri) ele nu se vor încălzi brusc, ci în mod treptat și în vase în care rezistă la încălzire.
7. La aprinderea oricărui bec de gaz, se va da întâi foc chibritului și numai după aceea se deschide robinetul de gaz.
8. Substanțele volatile, foarte inflamabile (ca eterul etilic, eterul de petrol, sulfura de carbon, acetona, benzenul, benzina, alcoolul etilic) se vor feri de căldură mare și de lumina solară directă. Cu acești reactivi se va lucra numai în camere bine aerisite și la o depărtare de cel puțin 5 m de orice posibilitate de aprindere (flacăra, țigară aprinsă, reșou sau cuptor electric).
9. Substanțele periculoase ca fosfor, metale alcaline, benzină, sulfură de carbon, eter, carbid, acetonă, iod nu trebuie aruncate în chiuvetă sau la lada de gunoi; ele vor fi adunate în borcane cu reziduuri sau distruse imediat.
10. La diluarea cu apă a acidului sulfuric concentrat se va turna totdeauna acidul în apă și nu invers. Turnarea apei în acidul sulfuric duce la accidente grave, la arsuri care pot provoca pierderea vederii.
11. Toate reacțiile care se execută cu substanțe toxice sau în care se degajă substanțe toxice (hidrogen sulfurat, amoniac, acid cianhidric, clor, iod, fenol, solvenți organici) se vor efectua sub nișă, cu ventilație bună sau în aer liber.
12. Măsurarea soluțiilor toxice nu se va face prin pipetare, deoarece există pericolul de otrăvire, ci numai cu ajutorul biuretelor sau a pipetelor automate.

13. În cazul unui incendiu în laborator se vor stinge toate becurile de gaz, se vor decupla aparatele electrice, se vor îndepărta toate materialele ce pot contribui la extinderea incendiului și se va încerca stingerea acestuia folosind în primul rând nisipul și extincătoarele și numai în caz de mare pericol vor fi chemați pompierii.

14. În tot timpul cât se lucrează cu soluții sau substanțe solide toxice se va evita ducerea mâinilor la gură, nas sau ochi.

## **Reguli de acordare a primului ajutor**

### **În caz de accidente**

#### *Arsuri prin căldură*

Arsurile ușoare se tratează cu o soluție apoasă (1%) de acid picric. Pe față nu se pune acid picric; se poate utiliza, de asemenea, o soluție concentrată de permanganat de potasiu, o emulsie de oleocar, nitrofuran sau o alifie contra arsurilor procurată din farmacie.

În cazul arsurilor mai dureroase, se acoperă locul arsurii cu un strat gros de vaselină boricată și se bandajează ușor.

#### *Arsuri cu acizi*

În cazul arsurilor cu acizi se neutralizează acidul cu o soluție saturată la rece de bicarbonat de sodiu, iar în cazurile grave se pansează.

#### *Arsuri cu alcali (baze)*

În cazul arsurilor cu alcali se spală arsura cu multă apă, apoi cu acid boric sau acid acetic diluat.

#### *Arsuri cu brom*

În cazul arsurilor cu brom, se spală arsura cu o soluție concentrată de tiosulfat de sodiu și apoi cu apă.

#### *Arsuri cu fosfor*

În cazul arsurilor cu fosfor, se tratează locul imediat cu o soluție de sare manganoasă sau azotat de argint.

## **În caz de otrăvire**

### *Intoxicații cu clor și brom*

În cazul intoxicațiilor cu clor și brom, se va da intoxicatului să inhaleze vapori de apă, de amoniac sau de hidrogen sulfurat și va fi scos imediat la aer curat. El va trebui să facă cât mai multe mișcări, iar în cazuri grave i se va face respirație artificială.

### *Intoxicații cu hidrogen sulfurat*

În cazul intoxicațiilor cu hidrogen sulfurat, se scoate imediat accidentatul la aer, se îndepărtează îmbrăcămintea îmbibată cu hidrogen sulfurat. I se dă să miroase apă de clor sau apă de brom diluată. Se face respirație artificială. Hidrogenul sulfurat este foarte periculos, el poate precipita fierul din hemoglobina sangvină.

### *Otrăviri cu oxid de carbon*

În cazul intoxicațiilor cu oxid de carbon se face respirație artificială puternică.

### *Otrăviri cu amoniac gazos*

În cazul intoxicațiilor cu amoniac gazos, se face respirație artificială și se dă pentru inhalare apă de clor.

### *Otrăviri cu acizi tari*

În cazul intoxicațiilor cu soluții de acizi tari, se bea o suspensie de oxid de magneziu.

### *Otrăviri cu baze caustice*

În cazul intoxicațiilor cu baze caustice se bea o soluție de acid acetic sau acid citric diluat.

### *Otrăviri cu compuși de arsen*

În cazul intoxicațiilor cu compuși de arsen se bea o soluție proaspăt preparată de hidroxid feric sau, mai bine, un amestec de clorură ferică și hidroxid de magneziu.

### *Otrăviri cu plumb și mercur*

În cazul intoxicațiilor cu plumb, mercur și alte substanțe toxice se bea lapte.



## Chimie organică – sinteze și reacții specifice

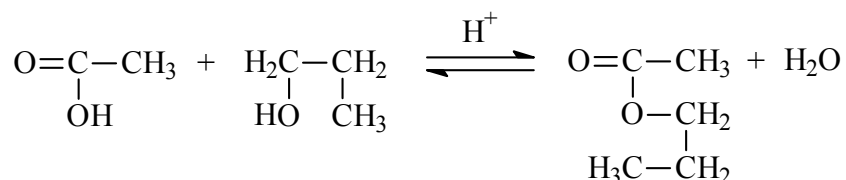
### Esterificarea

Alcoolii (și în unele cazuri fenolii) și acizii carboxilici reacționează reversibil pentru a forma esteri, reacția fiind catalizată de obicei de mediu acid.

Practic, în această lucrare se efectuează obținerea acetatului de n-propil prin esterificare azeotropă din acid acetic și n-propanol.

Obținerea acetatului de n-propil prin esterificare azeotropă

*Ecuatia reacției chimice este:*



*Materii prime:*

acid acetic – 1 mol; 60g; 57 ml

n-propanol – 1.75 moli; 105g; 130 ml

acid p-toluensulfonic – 5g

cloroform sau CCl<sub>4</sub> – 100 ml.

*Mod de lucru:*

În balonul de refluxare se introduc materiile prime și se încălzește la reflux până nu se mai observă separarea apei în separator. Din amestecul de reacție se distilă solventul și apoi prin distilare fracționată se separă alcoolul în exces de ester.

*Cerințe:*

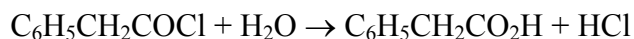
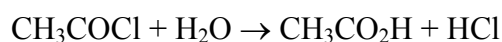
1. Construiți instalația de refluxare pe baza descrierii din modul de lucru
2. Distilați solventul
3. Construiți instalația de distilare fracționată
4. Separați alcoolul de ester

5. Cântăriți produsul obținut și calculați randamentul reacției
6. Determinați parametri fizico-chimici ai compusului obținut
  - indice de refracție la 20°C
  - punct de fierbere la 1 atm
7. Comparați rezultatele obținute cu valorile teoretice
  - $\eta = 70\%$ ,
  - p.f. = 101°C,
  - $n_D^{20} = 1.3843$

### Acilarea

Atât acilarea cât și alchilarea sunt consecințe ale comportării nucleofilice a grupării aminice. Acilarea implică atacul perechii de electroni neparticipanți ai atomului de azot la carbonul grupării  $>C=O$  a agentului acilant.

Acilcloridele alifaticе și cele aromatice cu un singur lanț sunt rapid hidrolizate de apă:

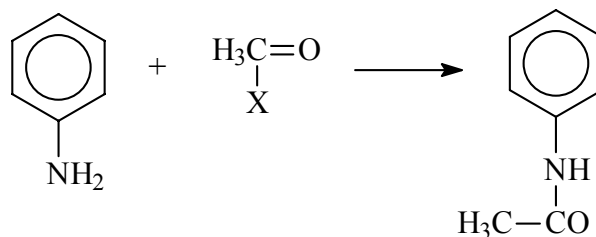


Benzoilclorida și omologii ce conțin gruparea  $-COCl$  atașată de nucleul aromatic sunt mult mai lent hidrolizate și supraviețuiesc pentru un timp mai lung, chiar și în prezența grupării apoase alcaline.

Alcoolii reacționează rapid, fenolii ceva mai puțin rapid cu acilcloridele pentru a forma esteri. De obicei se catalizează reacția în prezența grupărilor alcaline.

Acilarea anilinei – obținerea acetanilidei

*Ecuatia reacției chimice:*



unde X =  $-Cl$  sau  $-OCOCH_3$

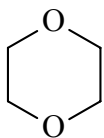
*Materii prime:*

anilină – 0.107 moli (10 g, 9.8 ml)

clorură de acetil 0.1 moli (7.8 g, 7 ml) sau

anhidridă acetică 0.1 moli (10 g, 9.2 ml)

dioxan – 200 ml.



: structura dioxanului

*Mod de lucru:*

La soluția clorurii de acetil sau anhidridei acetice în 100 ml de dioxan se adaugă sub agitare puternică, treptat, soluția anilinei în 100 ml dioxan. După circa 10 minute se toarnă amestecul de reacție peste 1 l de apă cu gheață și se acidulează ușor cu HCl diluat. Produsul solid se filtrează și se spală cu apă la neutru. Se poate recristaliza din alcool.

*Cerințe:*

1. Construiți instalația de reacție pe baza descrierii din modul de lucru
2. Efectuați reacția chimică
3. Separați la rece acetanilida
4. Construiți instalația de recristalizare din alcool
5. Purificați acetanilida
6. Cântăriți produsul obținut și calculați randamentul reacției
7. Determinați parametrii fizico-chimici ai compusului obținut și îi comparați cu valorile corespunzătoare substanței pure din cataloage de producător.

## Grăsimi

Grăsimile naturale sunt esteri cu șir lung de atomi de carbon la gruparea carboxilică. Hidroliza sau saponificarea (numită așa datorită faptului că sărurile corespunzătoare formează săpunuri) produce acizii grași corespunzători. Cei mai

importanți acizi grași - de exemplu acidul hexadecanoic (palmitic) și acidul cis-9-octadecenoic - au între 12 și 22 de atomi de carbon și pot fi nesaturați.

Acizii grași au cel mai des un număr par de atomi de carbon deoarece sunt derivați biologic din acidul etanoic (acetic). O contribuție importantă la formarea acizilor grași o are coenzima A.

### Indici de caracterizare pentru grăsimi

#### Indicele de aciditate

Prin indice de aciditate se înțelege numărul de miligrame de hidroxid de potasiu necesar pentru neutralizarea acizilor grași liberi conținuți în 1g probă de analizat (uleiuri volatile, uleiuri grase, balsamuri, ceruri).

#### *Materii prime:*

- alcool etilic
- eter etilic
- hidroxid de potasiu 0.1 n
- fenolftaleină 1% în etanol
- probă de acid gras

#### *Mod de lucru:*

Se cântăresc la balanța analitică 5g probă de analizat, dacă nu se prevede altfel. Se dizolvă în 50 ml amestec, format din volume egale de alcool etilic și eter etilic, neutralizat în prealabil la fenolftaleină – soluția (I) (dacă este necesar, dizolvarea se efectuează prin încălzire pe baia de apă, la reflux) și se titrează cu hidroxid de potasiu 0.1 n până la colorație roz.

#### *Formule de calcul pentru aciditate:*

Indicele de aciditate se calculează conform formulei:

$$I_A = \frac{5.61 \cdot V}{m}$$

în care:

$I_A$  = indicele de aciditate;

$V$  = volumul de hidroxid de potasiu 0,1 n folosit la titrare (în mililitri);

$m$  = masa probei luate în lucru (în grame);

5.61 = numărul de miligrame de hidroxid potasiu corespunzător la 1 ml de hidroxid de potasiu 0.1 n.

Dacă în timpul titrării apare o opalescență se mai adaugă amestec de alcool-eter până la redizolvare.

*Observație:* în cazul balsamurilor se ia în lucru 1 g probă de analizat.

### Indicele de saponificare

Indicele de saponificare reprezintă numărul de miligrame de hidroxid de potasiu necesar pentru neutralizarea acizilor liberi și a acizilor rezultați din saponificarea a 1 g probă de analizat.

Cu cât masa moleculară a gliceridei, respectiv a acizilor grași este mai mare cu atât cantitatea de hidroxid de potasiu necesară saponificării este mai mică. Deci valoarea indicelui de saponificare ne dă indicații asupra constituției chimice a grăsimii respective.

### *Materii prime:*

hidroxid de potasiu 0.5 m

acid clorhidric 0.5 m

fenolftaleină 1% în etanol

### *Mod de lucru:*

La 2 g probă de analizat, cântărite la balanța analitică, se adaugă 25 ml hidroxid de potasiu 0.5 m în alcool, într-un balon cu dop rodat și se încălzește la fierbere, pe baia de apă, la reflux, până nu se mai observă picături de grăsime la suprafața lichidului (30-60 minute). Soluția se diluează cu 25 ml apă proaspăt fiartă și adusă la aproximativ 80°C, se adaugă fenolftaleină soluție (I) și se titrează imediat cu acid clorhidric 0.5 m până la dispariția colorației roz.

În paralel, se efectuează determinarea cu o probă martor.

*Formule de calcul pentru saponificare:*

Indicele de saponificare se calculează după formula:

$$I_s = \frac{V_1 - V_2}{m} \cdot 28.5$$

în care:

$I_s$  = indice de saponificare;

$V_1$  = volumul de acid clorhidric 0.5 m folosit la titrarea probei martor ( în mililitri);

$V_2$  = volumul de acid clorhidric 0.5 m folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

$m$  = masa probei luate în lucru (în grame);

28.05 = numărul de miligrame de hidroxid de potasiu corespunzător la 1 ml hidroxid de potasiu 0.5 m.

Indice de iod

Prin indice de iod se înțelege numărul de grame de iod fixat de 100 g probă de analizat.

Masa probei luate în lucru, dacă nu se prevede altfel, este specificată în următorul tabel:

Indice de iod	Proba luată în lucru (grame)
până la 20	1
mai mult de 20 până la 60	0.5 – 0.25
mai mult de 60 până la 100	0.25 – 0.15
mai mult 100	0.15 – 0.10

*Materiale necesare:*

cloroform

iod

brom

acid acetic glacial

iodură de potasiu

tiosulfat de sodiu 0.1 m  
amidon soluție

*Mod de lucru:*

Proba luată în lucru, cântărită la balanța analitică, se dizolvă în 20 ml cloroform și se adaugă 25 ml monobromură de iod 0.1 m; într-un flacon cu dop rodat de 300 ml, agitând din când în când. Se adaugă 15 ml iodură de potasiu - soluție, 10 ml apă și se titrează cu tiosulfat de sodiu 0.1 m până la colorație galben deschis. Se adaugă 2 ml amidon soluție (I) și se continuă titrarea, agitând puternic până la decolorare.

*Modul de obținere al monobromurii de iod este următorul:*

6 g iod fin pulverizat se trec într-un balon cotat de 500 cm<sup>3</sup> cu puțin acid acetic glacial, se adaugă apoi 4 g brom și se agită până la dizolvarea completă a iodului. Se completează la semn cu acid acetic glacial.

În paralel se efectuează determinarea cu o probă martor.

*Formule de calcul:*

Indicele de iod se calculează conform formulei:

$$I_1 = 100 \cdot \frac{V_1 - V_2}{m} \cdot 0.01269$$

în care:

$I_1$  = indice de iod;

$V_1$  = volumul de tiosulfat 0.1 m folosit la titrarea probei martor (în mililitri);

$V_2$  = volumul de tiosulfat 0.1 m folosit la titrarea probei luate în lucru (în mililitri);

$m$  = masa probei luate în lucru ( în grame);

0.01269 = numărul de grame de iod corespunzător la 1 ml tiosulfat de sodiu 0.1 m.

*Observație:* Dacă proba luată în lucru consumă mai mult de jumătate din volumul de monobromură de iod 0.1 mol/l determinarea indicelui de iod se repetă, luând în lucru o masă mai mică de produs.

## Reacții specifice unor clase de compuși

### Reacții de înlocuire

- acizi slabi organici cu acizi tari:  $\text{CH}_3\text{-COONa} + \text{H}_2\text{SO}_4$

La o soluție de 10% acetat de sodiu se adaugă câteva picături de soluție de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10%. Se simte imediat mirosul de oțet (acid acetic).

- baze slabe organice cu baze tari: clorhidrat de amină + NaOH

La o soluție de 10% de clorhidrat de metilamină se adaugă câteva picături de soluție de NaOH 10%. Se simte imediat miros de metilamină (asemănător cu al amoniacului).

### Reacții de oxidare

*alcooli primari cu bicromat (galben → verde)*

La o soluție de bicromat de sodiu sau potasiu 5%, acidulată cu acid sulfuric se adaugă câteva picături de alcool etilic. Se încălzește eprubeta câteva minute și se observă modificarea culorii de la galben-roșcat la verde – albastrui.

*aldehyde – Tollens (glucoză + Tollens)*

La o soluție de glucoză se adaugă câteva picături de soluție Tollens (azotat de argint amoniacal). Se observă la încălzire ușoară apariția unei oglinzi de argint sau precipitat de argint metalic.

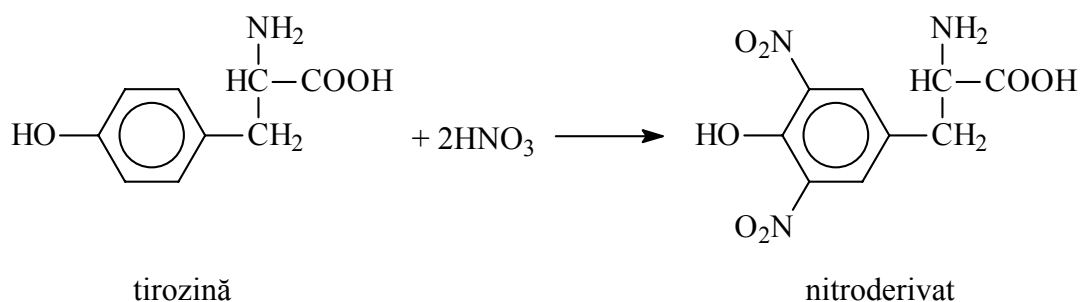
### Reacții de culoare

*Reacția Xantoproteică (pentru aminoacizi și proteine)*

Se datorează aminoacizilor cu nucleu aromatic în moleculă - fenilamină, tirozină și triptofan. Prin tratare cu acid azotic concentrat la cald, apare o colorație galbenă. Culoarea se datorează formării nitroderivaților nucleelor aromatice.



*Ecuatia reacției chimice:*



*Materii prime:*

soluție proteică diluată

acid azotic concentrat

amoniac concentrat

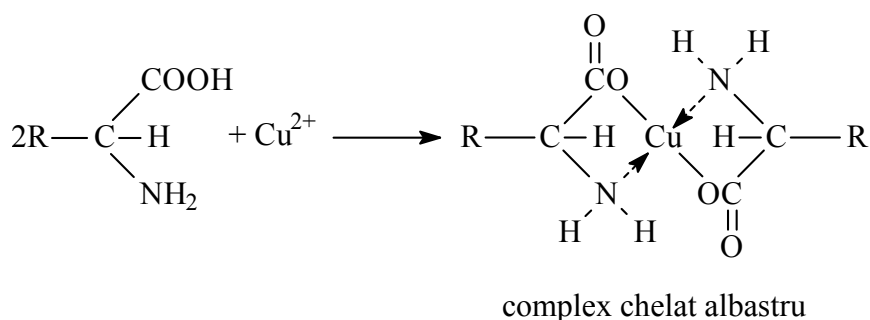
*Mod de lucru:*

Într-o eprubetă se iau 2-3 ml soluție proteică la care se adaugă aproximativ 1 ml HNO<sub>3</sub> concentrat. Apare un precipitat alb. Se fierbe 1-2 minute. Se răcește și se adaugă amoniac concentrat (2 ml) până la apariția unui precipitat galben-portocaliu.

**Reacția Biuretelui**

Reacția este pozitivă pentru aminoacizi, peptide și proteine, datorându-se legăturii peptidice, respectiv grupărilor -NH<sub>2</sub> și -COOH din poziția α.

*Ecuatia reacției chimice:*



Ea are loc prin tratarea unei soluții alcaline de poliprotidă cu sulfat de cupru; apare o colorație de la roz-violet, cu peptide, până la albastru-violet, cu proteine.

*Materii prime:*

soluție proteică

soluție de sulfat de cupru (5%)

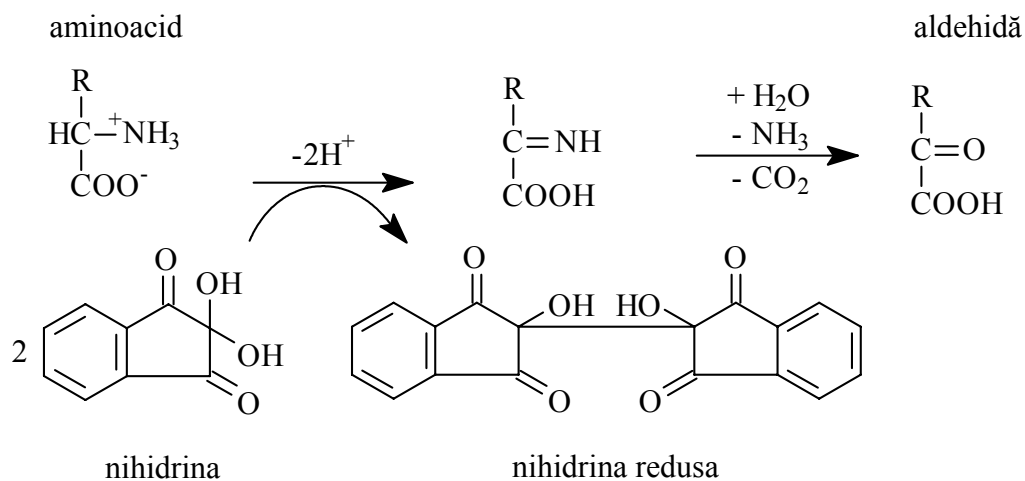
soluție de hidroxid de sodiu (20 – 30%)

*Mod de lucru:*

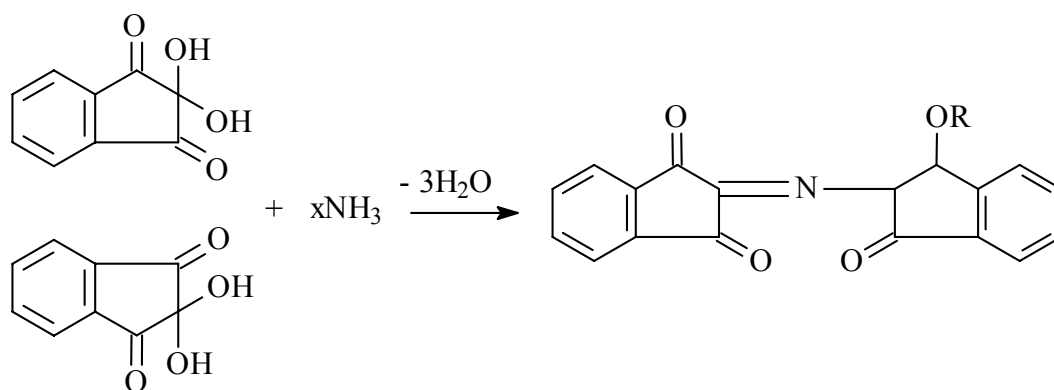
La 1-2 ml soluție proteică se adaugă un volum egal de hidroxid de sodiu și apoi 3-5 picături de soluție de sulfat de cupru. Lichidul se colorează în albastru violet.

## Reacția cu nihidrină

Prin încălzirea soluției de aminoacid, în prezența nihidrinei, are loc inițial o dezaminare oxidativă și o decarboxilare a aminoacidului. Ca rezultat se formează o aldehydă (cu un atom mai puțin decât a amino-acidului inițial), NH<sub>3</sub> și CO<sub>2</sub>. Reacția nihidrinei, în două etape, ar corespunde următoarelor secvențe:

*Ecuațiile reacției chimice:*

Reacția nihidrinei, în prezență de amoniac, suferă o schimbare și se desfășoară după ecuația:



unde  $R = \text{H}$  dacă  $x = 1$  și  $R = \text{NH}_2$  dacă  $x = 2$ .

Nihidrina este redusă în cantitate echivalentă la hidridantină. În următoarea etapă are loc condensarea unei molecule de nihidrină cu hidridantină și  $\text{NH}_3$ , cu formarea unui compus colorat în albastru sau albastru-violet.

*Materii prime:*

soluție proteică (aminoacizi, peptide, proteine)

soluție de nihidrină

15 mg nihidrină dizolvată în 5 ml etanol 96° (96% vol)

5 ml etilenglicol

0.1 ml acid acetic glacial

*Mod de lucru:*

Într-o serie de eprubete se iau 2-3 ml de soluție proteică la care se adaugă 0.5 ml soluție de nihidrină. Se încălzește la fierbere, apoi se răcește. Se observă formarea culorii albastru-violet.

## Biochimie

Un compus organic, care, introdus într-un organism, determină apariția unui răspuns biologic, a unei reacții specifice din partea organismului, se cheamă compus biologic activ. Biochimia este disciplina care dă răspuns la o serie de probleme legate de activitatea biologică a compușilor chimici.

Astfel, răspunsul biologic este condiționat de identitatea și structura chimică a compusului biologic activ care interacționează cu receptorii biologici. Aceștia sunt entități structurale, localizate în biomacromolecule (proteine, acizi nucleici, polizaharide) și au următoarele caracteristici :

- a) specificitate (sau selectivitate): receptorii recunosc enantiomerii sau diastereoizomerii;
- b) saturabilitate: numărul receptorilor este finit;
- c) se află în celula care generează răspunsul biologic respectiv.

Receptorii conțin grupe de atomi, într-o dispoziție sterică, în general, neîntâlnită în alte zone ale macromoleculii, celulei, organului sau corpului respectiv. Ele vor favoriza, de multe ori, reacții prin "vecinătate". Acesta este motivul pentru care investigarea structurii compușilor chimici oferă o serie de răspunsuri la problemele legate de manifestarea biologică a compușilor chimici.

În 1894 E. FISCHER formulează modelul "cheie-broască" potrivit căruia cheia (efectorul, compusul biologic activ) trebuie să se potrivească în cavitatea rigidă a receptorului (broasca), care este molecula din organismul biologic. Ulterior, din date spectroscopice (în primul rând RMN), s-a relevat importanța mobilității conformaționale, mutuale, a celor doi parteneri, teoria lui Fischer fiind doar un caz limită.

Luând în considerare mobilitatea moleculelor biologic active și a biomacromoleculelor ele se pot clasifica în:

- relativ rigide (alcaloizi, sulfamide, steroizi, citocromul C, nucleozide);
- relativ flexibile (penicilinele, cloramfenicolul, nicotina, t-ARN, anticorpilor);
- flexibile (alcooli liniari, peptidele liniare, histone, glicogen).

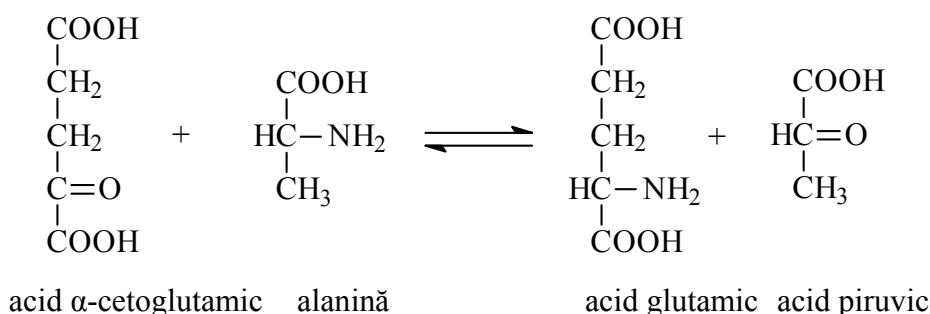
În interacțiunea efector - receptor, ambii parteneri fluctuează conformațional. Pe măsură ce distanța dintre ei se micșorează, cei doi parteneri își selectează conformațiile care permit realizarea celui mai stabil complex activat.

În cele 3 lucrări de biochimie se are în vedere punerea în evidență a activității glutamat-piruvat-transaminazei (GPT) ca dovadă a efectului biochimic, apoi urmează o lucrare de obținere a extractelor de macromolecule cu veritabilă manifestare biologică (proteine) și în ultima lucrare se efectuează reacțiile de culoare caracteristice vitaminelor.

### Determinarea activității GPT (metoda colorimetrică)

Se știe că GPT (glutamat-piruvat-transaminaza) catalizează reacția:

*Ecuția reacției chimice:*



Pentru a doza GPT, se lasă să reacționeze serul de analizat asupra  $\alpha$ -cetoglutaratului și alaninei în soluție tampon. Cantitatea de piruvat se măsoară fotometric, sub formă de 2,4-dinitrofenilhidrazonă.

*Reactivi:*

soluție tampon - substrat

tampon fosfat pH = 7.4;

alanină 2 mM;

acid  $\alpha$ -cetoglutamic 2 mM;

soluție de 2,4-dinitrofenilhidrazină

soluție de hidroxid de sodiu 0,4 n.

*Mod de lucru:*

În două eprubete se pipetează următorii reactivi:

*Reactivi:*

soluție tampon - substrat

tampon fosfat pH = 7.4,  
 alanină 2mM,  
 acid  $\alpha$ -cetoglutamic 2mM  
 soluție de 2,4-difenilhidrazină  
 soluție de hidroxid de sodiu 0.4 n

*Mod de lucru:*

În două eprubete se pipetează următorii reactivi (în ml):

reactivi	probă	martor
soluție tampon - sulfat	0.5	0.5
ser (proaspăt nehemolizat)	0.1	-
apă distilată se agită și se incubează 30 min. la 37°C	-	0.1
reactiv de culoare se agită și se lasă la temperatura camerei 20 min.	0.5	0.5
soluție de hidroxid de sodiu 0.4 n	5	5

Se agită și după 5 min. se citește extincția (la 546 nm) probei față de martor, în cuva de 1 cm. Dacă extincția depășește valoarea de 0.375 se diluează serul 1:10 și se repetă determinarea în condițiile de mai sus.

Corespondențele între valoarea  $E_{546\text{nm}}$  și activitatea enzimatică (mU) este redată în tabelul următor.

Tabel. Valoarea  $E_{546\text{nm}}$  și activitatea enzimatică

$E_{546\text{nm}}$	mU/ml	$E_{546\text{nm}}$	mU/ml
0.025	2	0.200	29
0.050	5	0.225	34
0.075	9	0.250	39
0.100	12	0.275	45
0.125	16	0.300	52
0.150	20	0.325	59
0.175	24	0.350	68
		0.375	77

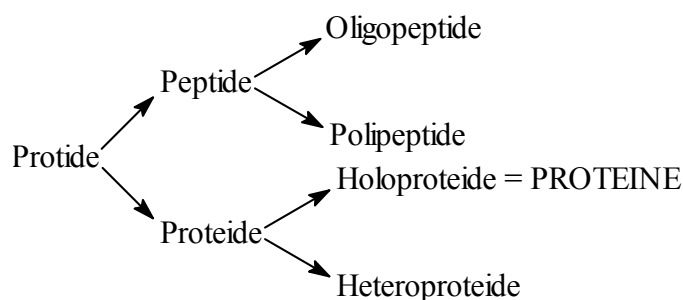
Valorile normale în ser:

până la 12 mU/ml.

### Obținerea extractelor de protide

Proteinele sunt produși naturali cu structură macromoleculară, insolubil legați de fenomenul vieții, care prin hidroliză (acidă, bazică sau enzimatică) se scindează în aminoacizi (cu foarte puține excepții:  $\alpha$ -aminoacizii).

Proteinele fac parte din marea clasă a protidelor, așa după cum rezultă din schema:



#### *Proteine din lapte*

La 50 ml lapte se adaugă un volum egal de apă și apoi, în picături, amestecând 0,2-0,3 ml acid acetic glacial, până la obținerea unui precipitat floconos.

După 5-10 minute amestecul se filtrează printr-un filtru creț, în prealabil umezit. Primele cantități se refiltrează.

Soluția limpede puțin gălbuie conține albumine și o parte din globulina din lapte.

Reziduul de pe filtru este format din cazeină amestecat cu grăsime.

#### *Albumină vegetală*

25 g de făină de grâu se amestecă cu 100 ml apă și se lasă să stea timp de 30-40 minute agitând din când în când, apoi se filtrează printr-un filtru creț. Primele porțiuni tulburi se refiltrează.

### Reacții de culoare caracteristice vitaminelor

Vitaminele fac parte din așa numiții biocatalizatori, componenți care reglează și stimulează procesele metabolice. Ele sunt foarte răspândite mai ales în regnul vegetal, găsindu-se în cantități mici.

Din punct de vedere chimic, între vitamine nu există nici o înrudire structurală. Fiecare vitamină prezintă reacții caracteristice, majoritatea fiind reacții de culoare, utilizat atât la indentificare structurală, cât și la dozarea pe cale chimică. Pentru dozarea vitaminelor, se pot utiliza, pe lângă metode chimice și metode biologice sau teste biologice.

*Vitamina A*, cât și provitaminele A (carotenoizii), dau o colorație albastră cu clorura de stibiu ( $\text{SbCl}_3$ ), în soluție cloroformică.

*Vitaminele D*, cât și provitaminele D (sterolii), dau o colorație roșie, instabilă, care trece în verde, cu anhidrida acetică și acidul sulfuric. De asemenea dau o colorație de la galben – până la roșu în soluție cloroformică.

*Vitamina E* (tocoferolii) dau o colorație roșie cu acidul azotic la cald în soluție alcoolică

*Vitaminele K* dau o colorație purpurie–albastră, cu metoxidul sau etoxidul de sodiu

*Vitamina B<sub>1</sub>* prin oxidare cu fericianura de potasiu în mediu alcalin (pH = 10) se transformă într-un produs numit „tiocrom”, care prezintă o fluorescență intensă albastră.

*Vitamina C* dă o colorație albastră cu acidul fosfomolibdenic.



## Factori Poluanți

### Toxicologie

Caracterizarea cantitativă a toxicității produselor chimice și naturale constituie o problemă foarte importantă pentru foarte multe domenii ale științei, de la știința mediului, chimie, alimentație și până la medicină.

În ceea ce privește medicina, ultimele cercetări în domeniul materialelor ce pot fi folosite ca înlocuitori în organism pentru diferite vase, articulații, tendoane sau oase, au condus la stabilirea unor standarde de biocompatibilitate, derivate din valorile de toxicitate măsurate pentru înlocuitori.

Potențialul efect biologic advers al biomaterialului este, în cele mai multe cazuri, aceeași cu cel cauzat de chimicale sau medicamente: iritație, sensibilitate crescută, toxicitate crescută în interiorul organelor și a țesuturilor, mutagenicitate, apariția tumorilor și probleme reproductive. Astfel, standardele de biocompatibilitate sunt controlate în prezent de 3 organizații internaționale: "*Organizația Internațională pentru Standardizare*" (ISO), care prevede 10993 de standarde și care sunt cunoscute ca *Evaluarea Biologică a Perifericelor Medicale* și este sub patent internațional; FDA - memorandumul cărții albastre; #G95-1 - standard aplicat în prezent doar în S.U.A. Această ghidare tripartită oferă informații de bază, o scurtă discuție a principiilor care este necesar a se avea în vedere la testarea biocompatibilității, și o matrice de corespondențe între utilizarea unui periferic și tipurile de modificări la nivel biologic care pot fi cauzate de chimicalele extrase din biomaterialele ce compun perifericul.

Caracterizările pot fi însoțite de multe metode, depinzând de rolul materialului. El poate determina proprietăți fizice, și atunci investigarea proprietăților fizice are un rol important; i se pot pune în evidență componente majore prin analiza în infraroșu sau alte tehnici de fitare a ampretei materialului; se pot include teste fizico-chimice pentru a determina greutatea reziduurilor nevolatile din extractele apoase sau alcoolice preparate sub anumite condiții controlate, sau teste pentru identificarea anumitor compuși de extracție și cantitățile lor relative.

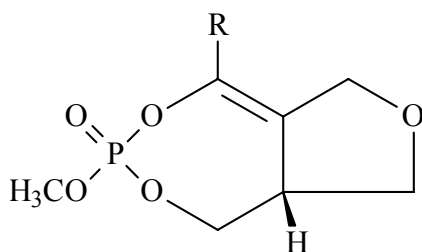
Într-un alt context, este luat în considerare riscul de utilizare. Acest tip de caracterizare este, pentru domeniul medical, prevăzută în lucrarea "Guidance for the

Biological Evaluation of Materials" produsă de Centrul pentru Periferice și Sănătate Radiologică de pe lângă FDA în decembrie 1995. În acord cu "noua paradigmă" descrisă în acest document, materialele sunt prima dată caracterizate prin identificarea și cuantificarea principalilor compuși chimici pe care îi conțin. Literatura din domeniul industrial (de producere a materialelor) a fost studiată pentru a determina toxicitatea relativă a acestor compuși. Bineînțeles că deciziile în legătură cu siguranța în folosirea perifericelor au fost bazate pe toxicitatea chimicalelor pe care acestea le conțin și cantitatea din aceste chimicale care este suportată de pacienți.

În principiu, este o aproximare foarte logică; se caută a se limita testarea pe pacienți, prin utilizarea rezultatelor furnizate de studiile de toxicitate. Acestea înlocuiesc, acolo unde este posibil, testările empirice "*in vitro*" sau "*in vivo*", cu sistematice și specifice calcule. Chiar dacă această aproximare este cu ani în urmă pentru a fi utilă, deoarece sunt deocamdată insuficiente date în ceea ce privește măsura speciilor chimice recuperabile din materialele folosite în perifericele medicale. De asemenea, cu toate că este multă informație în ceea ce privește răspunsul sistemului (organismului), totuși nu sunt suficiente date disponibile deocamdată pentru a prevedea răspunsul țesutului local.

Aceasta nu diminuează cu nimic din valoarea demersului științific de predicția a toxicității, care este prezentat în capitolele următoare. Se poate spune chiar că instrumentul statistic de lucru prezentat este răspunsul științei la problemele din ce în ce mai complexe și care operează cu volume tot mai mari de informație.

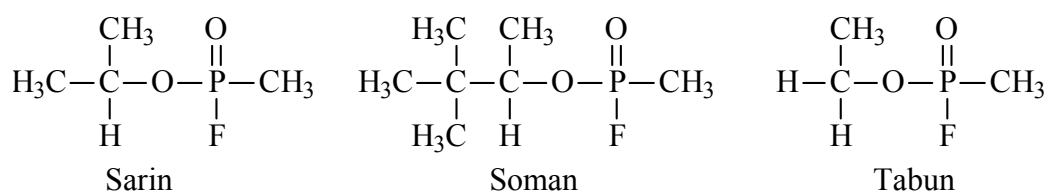
Trecând acum în domeniul insecticidelor, să analizăm toxicitatea indusă de insecticidele organofosforice. Această clasă s-a născut odată cu un articol obscur al autorilor Neumann și Peter (1987)<sup>1</sup>. Aceștia lucrau la "Ciba-Geigy Chemical Company" care s-a fuzionat recent cu vârful său "Sandoz" în Basle, Elveția. De notat că Geigy AG este compania unde Paul Mueller lucra când a descoperit proprietățile insecticide ale DDT. Aceștia au izolat un produs natural de la o bacterie solară: *streptomyces antibioticus*, din rasa DSM, descoperită în 1951.



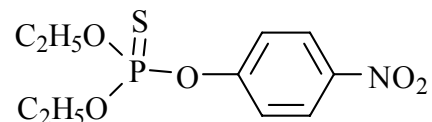
R = CH<sub>3</sub> (CGA 134736); R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (CGA 134735)

Cei doi compuși au excepționale proprietăți de inhibiție a colinesterazei. "735" este ceva mai activ împotriva muștelor de casă "cap AChE" și "736" este ceva mai bun împotriva eritrocitelor AChE de bovine (celulele sângelui roșu sunt pline de colinesterază. Principalul aport al articolului menționat este dovada pe care a adus-o că insecticidele sintetice au partea lor de contribuție în lumea naturală. Plantele sunt parte integrantă a aceluiași ecosistem cu insectele și au dezvoltat strategii pentru anularea atacurilor insectelor. Cel mai bun exemplu este aici nicotina din planta de tabac. În același mod chimic, florile au dezvoltat structuri complexe pentru atracția polenizatorilor care sunt necesari pentru reproducere.

Termenul de insecticide organofosforice cuprinde toate insecticidele care au atomul de fosfor în structură. Termenul de fosfați referă analogii acidului fosforic,  $H_3PO_4$ , în care un atom de fosfor este legat de un șir tetraedral de 4 atomi de oxigen. Insecticidele organofosforice care au un atom de carbon legat direct de atomul de fosfor sunt numite insecticide fosfonate, iar dacă atomul de fosfor este legat de 2 atomi de carbon se numesc insecticide fosfinate. În cele ce urmează vom referi întreaga clasă a insecticidelor organofosforice prin OP. Munca de pionierat în domeniul OP i-a fost atribuită lui Gerhard Schrader de la Bayer Chemical Company (Farbenfabriken - dye chemical company - compania de chimicale mortale) în Germania anilor 1930. Schrader a sintetizat numeroși compuși, dar doi dintre ei sunt de menționat: TEPP (tetraetilpirofosfat) și Schradan (un alt pirofosfat). Primul a fost folosit timp de mai mulți ani, dar este foarte toxic și de aceea nu este preferat în practica actuală. Cel de-al doilea a fost înlocuit, de asemenea, prin compuși superiori calitativ, dar cu toate acestea Schradan este notabil pentru faptul că a constituit începutul primului insecticid sistemic, capabil să fie luat și fixat în plante unde să-și manifeste potențialul insecticid. Pe lângă acești compuși, Bayer a sintetizat câteva gaze cu efect neuromotor, care au fost folosite în al doilea Război Mondial. Aceste gaze au căpătat o faimă mai mult rea decât bună și au fost incluse în notoriul gaz Sarin care a fost folosit deliberat în incidentul de omor în masă din linia de metrou din Tokyo din 1995.



Gazul sarin are o toxicitate orală acută în jur de 0.01 mg/Kg corp, care este cu două ordine de mărime mai toxic decât cele mai toxice categorii de compuși comerciali.



Parathion, DNTP, S.N.P., E 605, AC 3422, ENT 15108, Alkron, Alleron, Aphamite, Etilon, Folidol, Fosferno, Niran, Paraphos, Rhodiatox, Thiophos

În contrast, parationul are o toxicitate de 3-13 mg/Kg corp.

Ca măsură cantitativă a toxicității, indicii de toxicitate sunt un bun parametru. De exemplu,  $I_{50}$  este concentrația de inhibitor în sistem care omoară 50% din populația considerată. Iată un exemplu de acest tip:

Efectul amestecării cu apă de brom a insecticidelor OP asupra abilității de a inhiba enzima colinesterazei. ("Heath", 1961, p. 63).

Compus	$I_{50}$ (M), înainte	$I_{50}$ (M), după
parathion	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-8}$
diazinon	$1.8 \times 10^{-5}$	$7.0 \times 10^{-7}$
malathion	$1.0 \times 10^{-4}$	$4.0 \times 10^{-7}$
chlorthion	$1.4 \times 10^{-4}$	$4.0 \times 10^{-7}$
me-parathion	$1.5 \times 10^{-5}$	$5.0 \times 10^{-7}$
EPN	$2.0 \times 10^{-5}$	$6.0 \times 10^{-7}$

## **Analiza toxicologică a unor detergenți**

### **diferențierea detergenților anionici, cationici și neionici**

Peste 10 ml soluție de analizat se adaugă 1-2 picături reactiv acid citric - galben de metanil (peste 2.5 g acid citric în 25 ml de apă se adaugă 0.02 g galben de metanil, se încălzește la fierbere, se filtrează).

O colorație roz-roșie indică prezența detergenților anionici, iar o colorație portocalie prezența detergenților cationici și neionici.

Peste 10 ml soluție de analizat se adaugă 2 picături de reactiv benzidină (0.5 g benzidină și 10 g acid citric, se dizolvă în 10 ml apă, se fierbe 2 min.). Se amestecă cu 15 ml soluție ce conține 15 g acid tartric, apoi se acidulează (în prezență de turnesol) cu acid tartric 25%. Se adaugă 2 picături de metavanadat de sodiu 2%.

În raport cu natura detergentului prezent, colorația este:

roz – violetă (în aproximativ 3 min.) - detergent anionic sulfonat

galben deschis – detergenți anionici sulfați

galben închis - detergenți cationici

verde închis – detergenți neionici.

## **Analiza detergenților cationici**

### *Identificare*

Peste 4 ml acid sulfonic concentrat se adaugă o picătură de sulfat de cupru 5% și 1-2 picături soluție de analizat.

În prezența detergenților cationici lichidul se colorează în violet și apare un precipitat negru.

Soluția de analizat la tratare cu 2-3 picături soluție de acid azotic concentrat și 5 picături de azotat de argint 5%.

Se formează un precipitat alb-gălbui, greu solubil în amoniac.

Soluția de analizat la tratarea cu un amestec de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat - formaldehidă (50:1).

Se formează o colorație portocalie.

### **Determinare cantitativă**

Principiu: cationul cuaternar de la detergentul cationic formează, în mediu alcalin, cu colorantul anionic de tip metiloranj (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>Na compuși colorați, extractibili în cloroform, colorimetrabili.

### *Materii prime:*

clorură de benzalconiu sau alt detergent cationic

soluție de metiloranj 0.15%

soluție de hidroxid de sodiu 10%

cloroform

acid clorhidric 2 n

### *Mod de lucru:*

Se iau 50 ml produs de analizat se prelucrează în pâlnie de separare, paralel cu martor de reactivi, și cu o scară de etalonare cu concentrația cuprinsă între 5-100 μg clorură de benzalconiu sau alt detergent cationic / 50 ml apă.

În fiecare se adaugă 0.5 ml metiloranj 0.15%, 1 ml NaOH 10% și 20 ml cloroform. Se agită timp de 3 minute. Faza de solvent separată se trece în altă pâlnie de separare, se adaugă 5 ml HCl 2n și se agită. Faza apoasă acidă colorată (în care a trecut detergentul) se separă eventual prin filtrare.

Se măsoară extincțiile la spectrofotometru la 508 nm în cuva de 1 cm, față de martorul de reactivi. Valoarea extincției probei se raportează la curba etalon, obținându-se concentrația C în  $\mu\text{g}$  detergent cationic în probă.

*Calcul:*

$$\text{mg detergent cationic} / 100 \text{ ml produs analizat} = \frac{2 \cdot C}{1000}$$

## **Analiza detergenților anionici**

### **determinare cantitativă**

#### *Principiu:*

Detergenții anionici cu albastru de metilen formează un compus de culoare albastră, extractibil în  $\text{CHCl}_3$ .

Sensibilitatea reacției este 10  $\mu\text{g/ml}$ . Reacția nu este specifică, interferează derivații sulfonați, carboxilați, fosforici.

Aminele aromatice pot determina scăderea intensității culorii finale.

#### *Materii prime:*

laurilsulfat de sodiu sau alt detergent anionic

soluție de hidroxid de sodiu 1n

soluție de acid sulfuric 1n

cloroform

albastru de metilen

acid sulfuric concentrat

fosfat monosodic monohidrat

#### *Mod de lucru:*

Se prelucrează paralel cu proba și o scară de etalonare cu concentrație cuprinsă între 50-200  $\mu\text{g}$  laurilsulfat de sodiu (sau alt detergent anionic) /100ml apă distilată.

Fiecare probă se alcalinizează cu hidroxid de sodiu ( $\text{NaOH}$  1n), în prezența de fenolftaleină 1% în etanol, până la viraj roz-violaceu, apoi se decolorează cu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1n (evitând excesul).

Soluțiile incolore se tratează cu 10 ml  $\text{CHCl}_3$  și cu 25 ml reactiv albastru de metilen ( 0.01 g albastru de metilen se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă 25 ml apă, 3.4 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrat, 25 g fosfat monosodic monohidrat și apă la 500 ml).

Pentru o izolare cantitativă se repetă operațiunea de extracție în  $\text{CHCl}_3$  inițial cu 10 ml și apoi cu încă 5 ml  $\text{CHCl}_3$ .



Cele trei faze cloroformice separate se reunesc într-o pâlnie de separare și se purifică prin spălare cu 50 ml soluție fosfat monosodic monohidrat 10% ce conține 1.3 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat.

Faza de solvent se separă, eventual se filtrează printr-un filtru uscat, se măsoară extincțiile probei și a etaloanelor la spectrofotometru la 640 nm în cuva de 1 cm, față de CHCl<sub>3</sub>; valoarea extincției probei se raportează la curba etalon, obținându-se concentrația C în μg detergent anionic în probă.

*Calcul:*

- rezultatul se exprimă în laurilsulfat de sodiu sau alt detergent anionic:

$$\text{mg lauril sulfat de sodiu} / 100 \text{ ml} = \frac{C}{1000}$$

*Observație:*

Metoda poate fi aplicată și la determinarea detergenților anionici din apă, sensibilitatea reacției fiind de 10 μg/l apă. Dacă apa conține sulfuri, polisulfuri sau tiosulfați în prealabil se va efectua o oxidare cu perhidrol.

Extragerea compusului colorat în mediu alcalin și apoi în mediu acid, împiedică interferarea fenolilor, fosfaților, sulfaților, nitraților, tiocianaților și substanțelor proteice, eventual prezente în probă.

## Studii de corelație structură - activitate poluantă

### Considerații Generale

Utilizarea instrumentelor statistice în investigarea șirurilor de date necesită o fundamentare teoretică statistică riguroasă. Conceptele elementare statistice intervin în procesul de înțelegere a naturii cantitative a realității<sup>2</sup>. Cărțile introductive recomandate sunt Kachigan (1986)<sup>3</sup>, Runyon și Haber (1976)<sup>4</sup>. Pentru discuții mai avansate ale teoriei elementare a statisticii și supozițiile statistice, cărțile clasice sunt Hays (1988)<sup>5</sup> și Kendall și Stuart (1979)<sup>6</sup>.

### Operatori de Medie și Împrăștiere

#### Valori Medii

Fie  $X$  un șir de  $n$  valori  $X_1, X_2, \dots, X_n$ . Pentru calculul valorii medii, următorii indicatori sunt cei mai folosiți:

Media Aritmetică,  $AM(X)$ , dată de:

$$AM(X) = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (7.1)$$

Media Geometrică,  $GM(X)$ , obținută din expresia:

$$GM(X) = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n X_i} \quad \text{cu } X_i > 0 \quad = \exp(AM(\ln(X))) \quad (7.2)$$

De notat că pentru  $n$  par, expresia pentru  $GM$  poate fi nedeterminată, când produsul  $\prod X_i$  este negativ.

Media Armonică,  $HM(X)$ , dată de:

$$HM(X) = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{X_i}} = 1 / AM(1/X) \quad (7.3)$$

Media Euleriană,  $EM(X)$ , calculată ca:

$$EM(X) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n X_i^2}{n}} = \sqrt{AM(X^2)} \quad (7.4)$$

Valoarea mediană,  $m(X)$ , este numărul:

$$m(X) = \begin{cases} \left( X_{\pi(\frac{n}{2})} + X_{\pi(\frac{n}{2}+1)} \right) / 2, & \text{for } n \text{ even} \\ X_{\pi(\frac{n+1}{2})}, & \text{for } n \text{ odd} \end{cases}, \pi \text{ a.î. } X_{\pi} \text{ este şir ordonat} \quad (7.5)$$

În cele ce urmează,  $M(X)$  semnifică orice valoare medie (7.1-7.5).

Valorile la modă sunt numerele date de:

$$\tilde{X} = \{X_i \mid f_i = \sup\{f_j, 1 \leq j \leq n\}, f_j \text{ frequency of } X_j \text{'s apparition}\} \quad (7.6)$$

*Indicatori de Abatere (Împrăştiere)*

Dispersia  $D$  este numărul dat de:

$$D_M(X) = EM(X - M(X)) \quad (7.7)$$

și este o măsură a împrăștierii valorilor lui  $X$  în jurul valorii medii  $M(X)$ .

Indicele  $M$  referă chiar tipul mediei în jurul căreia se aplică indicatorul statistic. În general, dacă indicele  $M$  lipsește, se consideră că media este media implicită, cea aritmetică.

Abaterea Standard  $s$  este numărul calculat de:

$$s_M(X) = \sqrt{n/(n-1)} D_M(X) \quad (7.8)$$

Abaterea absolută medie  $am$  este dată de:

$$am_M(X) = AM(abs(X - M(X))) \quad (7.9)$$

Se numește varianță și se notează în forma  $s^2$ ,  $am^2$ ,  $D^2$  pătratul unei abateri ( $s$ ,  $am$ ,  $D$ ).

## Corelații

Corelația este o măsură a relației între 2 sau mai multe variabile. Scara de măsurătoare pentru valorile variabilelor trebuie să fie cel puțin o scală gradată, dar există coeficienți de corelație care operează și cu alte tipuri de dată<sup>7</sup>.

Coeficienții de corelație au valori reale subunitare, având valori de la -1.00 la +1.00. Valoarea -1.00 reprezintă corelația perfect negativă pe când valoarea +1.00 reprezintă corelația perfect pozitivă. O valoare de 0.00 pentru un coeficient de corelație reprezintă lipsa corelației.

Cel mai utilizat coeficient de corelație este coeficientul lui Pearson,  $r$ , numit și coeficientul de corelație liniară sau corelația produs-moment<sup>8</sup>.

*Coeficientul de corelație Pearson, r*

Fie X și Y două șiruri de date.

Cantitatea definită de ecuația:

$$\mu(X, Y) = AM(XY) - AM(X)AM(Y) \quad (7.10)$$

se numește momentul de ordinul doi sau covarianța sau corelația șirurilor X și Y de date.

Coeficientul de corelație Pearson, r este dat de:

$$r(X, Y) = \frac{\mu(X, Y)}{\sqrt{\mu(X, X) \cdot \mu(Y, Y)}} \quad (7.11)$$

Mărimea  $\mu(X, Y)$  furnizează aceleași valori ca și pătratul dispersiei (varianța indusă de dispersie) pentru X:

$$D^2(X) = \mu(X, X) \quad (7.12)$$

Dintre toate aceste mărimi (7.10-7.12) coeficientul de corelație (7.11) este cel mai frecvent folosit pentru caracterizarea statistică a corelației între două serii de date. Dintre motivele pentru care coeficientul de corelație este preferat se pot menționa: (a) coeficientul de corelație este adimensional (nu depinde de unitatea de măsură pentru seriile de date); (b) este o mărime relativă care nu depinde de ordinul de mărime al valorilor comparate, ci doar de raportul de variație.

Mai mult,  $\mu(X, Y)$  este maxim când dependența liniară între X și Y este maximă și r devine mare de asemenea. Când r este 1, corelația își atinge maximul și X și Y sunt mărimi direct proporționale.

De asemenea,  $\mu(X, Y)$  este mic în valoare adevărată și mare în valoare absolută când dependența liniară între X și Y este maximă și r este mic în valoare reală și mare în valoare absolută. Când  $r = -1$ , corelația își atinge maximul și X și Y sunt mărimi invers proporționale.

*Corelația Rangurilor. Spearman  $\rho$  și Kendal  $\tau$* 

Corelația rangurilor este folosită în special pentru șiruri de date care nu au valori riguros determinate, uneori afectate de erori sistematice. În acest caz, singurul parametru util este poziția valorii măsurătorii în șirul valorilor ordonate ale măsurătorilor.

Este introdusă noțiunea de rang: rangul este poziția măsurătorii în șirul ordonat crescător al măsurătorilor. Fie șirul  $X_1, X_2, \dots, X_n$  și fie permutarea  $\pi$ :

$$\pi: \{1, \dots, n\} \rightarrow \{1, \dots, n\}: X_{\pi(i)} \leq X_{\pi(i+1)}, 1 \leq i \leq n-1 \quad (7.13)$$

care pune în ordine crescătoare măsurătorile. Rangul lui  $X_i$  în şirul ordonat este  $\pi^{-1}(i)$ . Pentru comparaţie, vezi aceeaşi permutare  $\pi$  din relaţia (7.5).

Fie şirurile  $X_1, X_2, \dots, X_n$  şi  $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$  şi  $\pi_1, \pi_2$  permutările care pun în ordine pe  $X$  şi  $Y$ :

$$X_{\pi_1(i)} \leq X_{\pi_1(i+1)}, \quad Y_{\pi_2(i)} \leq Y_{\pi_2(i+1)}, \quad 1 \leq i \leq n-1 \quad (7.14)$$

şi fie:

$$d_k = \pi_1(k) - \pi_2(k), \quad 1 \leq k \leq n, \quad \text{şi } d = \sum |d_k| \quad (7.15)$$

Dacă  $d = 0$  atunci seriile considerate sunt în aceeaşi ordine şi există o corespondenţă perfectă a rangurilor.

Este de notat faptul că:

$$AM(\pi_1) = AM(\pi_2) = \frac{n+1}{2} \quad (7.16)$$

şi ţinând seama de acest fapt, coeficientul de corelaţie Spearman  $\rho$  (corelaţia de ranguri), se obţine prin aplicarea coeficientului Pearson pentru variabilele  $\pi_1^{-1}$  şi  $\pi_2^{-1}$ :

$$\rho(X, Y) = r(\pi_1^{-1}, \pi_2^{-1}) = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad (7.17)$$

Mai multe detalii despre puterea şi eficienţa coeficientului Spearman  $\rho$  se pot găsi în 5,9,10,11.

Pentru a defini coeficientul de corelaţie Kendall este necesar se introduc funcţiile  $K_1$  şi  $K_2$  date de relaţia pentru  $K_1$ :

$$K_1(i) = \left| \left\{ k \mid \pi_2^{-1}(k) < \pi_2^{-1}(i), \pi_1^{-1}(k) < \pi_1^{-1}(i), k < i \right\} \right| \quad (7.18a)$$

care este numărul rangurilor din  $Y$  mai mici decât rangul lui  $Y_i$  din  $Y$  şi de asemenea mai mici decât rangul lui  $X_i$  din  $X$ , şi de relaţia pentru  $K_2$ :

$$K_2(i) = \left| \left\{ k \mid \pi_2^{-1}(k) > \pi_2^{-1}(i), \pi_1^{-1}(k) < \pi_1^{-1}(i), k < i \right\} \right| \quad (7.18b)$$

care este numărul rangurilor din  $Y$  mai mari decât rangul lui  $Y_i$  din  $Y$  şi de asemenea mai mici decât rangul lui  $X_i$  din  $X$ .

Cantităţile:

$$P_i = 1 - \pi_2(i) + K_1(i); \quad Q_i = n - \pi_2(i) - K_2(i); \quad S_i = P_i + Q_i; \quad S = (S_i)_{1 \leq i \leq n} \quad (7.19)$$

odată calculate, coeficientul de corelaţie Kendall  $\tau$  este obţinut ca:

$$\tau(X, Y) = \frac{2}{n-1} AM(S) \quad (7.20)$$

Două observaţii sunt imediate:

- (i)  $\tau = 1$  când ambele serii sunt în aceeaşi ordine  $\pi_1 = \pi_2$

(ii)  $\tau = -1$  când seriile sunt în ordine inversă  $\pi_1 \circ \pi_2 = 1_N$ .

De notat că corelația rangurilor este folosită cu succes în programarea genetică<sup>12,13</sup>.

Kendall  $\tau$  este echivalent cu Spearman  $\rho$  dacă se stabilesc câteva reguli cu privire la șirurile de date. Cei doi coeficienți sunt de asemenea comparabili în termeni de putere statistică. De asemenea, cele două statistici nu sunt identice în magnitudine, datorită regulilor diferite de formare. Siegel și Castelan<sup>14</sup> exprimă relația între cele două mărimi prin inegalitatea:

$$-1 \leq 3\tau - 2\rho \leq 1 \quad (7.21)$$

Foarte important, Kendall  $\tau$  și Spearman  $\rho$  implică interpretări diferite; dacă Spearman  $\rho$  poate fi privit ca produsul-moment de ordinul II simplu al rangurilor, Kendall  $\tau$  reprezintă o probabilitate. Mai exact, este diferența între probabilitatea cu care datele observate sunt în aceeași ordine și probabilitatea cu care datele observate sunt în ordine diferită în cele două variabile. Kendall<sup>14</sup>, Everit<sup>15</sup> și Siegel & Castellan<sup>16</sup> discută coeficientul Kendall  $\tau$  în detaliu.

### *Corelații în Grupuri Neomogene*

Lipsa omogenității în șirurile de date cu care se efectuează corelația poate fi un alt factor care invalidează valoarea corelației. Să ne închipuim cazul când coeficientul de corelație este calculat din date care vin din două grupuri experimentale diferite, dar acest fapt este ignorat când se efectuează corelația. În acest caz să presupunem că în unul din experimente, manipularea experimentală duce la mărirea valorilor ambelor variabile corelate. Efectul observat al acestui fapt este formarea unor clusteri distincți în scatterplot.

În aceste cazuri, o corelație ridicată între cele două variabile se poate obține, dar aceasta nu reprezintă adevărata relație între cele două variabile. Pentru a înlătura astfel de neplăceri, dacă se presupune că datele măsurate au suferit un fenomen de tipul celui descris mai sus, trebuie căutate subseturile din șirul de date și apoi realizată corelația separat pentru fiecare subset de observații. Metoda descrisă de analiză este cunoscută sub numele de Cluster Analysis.

### *Corelația Spurious*

Dacă nu se poate demonstra o relație cauzală bazată pe coeficienții de corelație, se poate totuși identifica așa numita corelație spurious. Aceasta este o corelație care este dată, în cea mai mare parte, de influența altor variabile.

De exemplu, există corelație între cantitatea totală de pierderi într-un incendiu și numărul de pompieri care sting focul. Oricum, ce această corelație nu indică este aceea că dacă chemi puțini pompieri atunci tu vei minimiza pierderile. A treia variabilă (mărimea inițială a focului) poate influența atât cantitatea de pierderi cât și numărul de pompieri. Dacă controlăm valoarea acestei variabile (de exemplu dacă o considerăm fixă) atunci corelația va dispărea sau poate își va schimba semnul.

Principala problemă cu corelația spurios este aceea că în general noi nu cunoaștem care este agentul ascuns. Oricum, în cazul în care știm unde să ne uităm, putem utiliza corelațiile parțiale pentru a controla (elimina parțial) influența unei variabile specificate.

## **Teste pentru Validare**

Putem testa diferențe între grupuri (probe independente), diferențe între variabile (probe dependente) și relații între variabile. Pentru ecuațiile de regresie, estele se numesc teste de semnificație.

### *Diferențe Între Grupuri Independente*

Uzual, când avem două probe și dorim să comparăm concomitent valorile mediilor pentru câteva variabile de interes, putem folosi testul t pentru probe independente. Ca alternativă la testul t avem Wald-Wolfowitz Runs Test, Mann-Whitney U Test și Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test.

### *Testul t pentru Probe Independente*

Testul t este cea mai cunoscută metodă de a evalua diferențele în medii dintre două grupuri. Teoretic, testul t poate fi folosit atunci când mărimea probelor este foarte mică ( $<10$ ); unii cercetători sunt de părere că testul este valid și pentru valori chiar mai mici pentru n, numărul de determinări (probe).

Ipoteza de normalitate poate fi evaluată privind distribuția datelor sau efectuând un test de normalitate. Ipoteza egalității varianțelor poate fi verificată cu un test F sau, se poate folosi testul Levene (sau, la fel de bine, modificarea sa Brown-Forsythe). Dacă aceste condiții nu se îndeplinesc, se poate evalua diferența în medii între două grupuri folosind alternativele la testul t.

Valoarea  $p$  inclusă în testul  $t$  reprezintă probabilitatea de eroare implicată în acceptarea ipotezei noastre de cercetare despre existența unei diferențe în medii. Tehnic vorbind, aceasta este probabilitatea de eroare asociată cu respingerea ipotezei că nu există diferențe între cele două categorii de observații (corespunzătoare celor două grupuri). Câțiva cercetători sugerează că dacă diferența este în direcția prezisă, se poate considera doar jumătate (one tail) din probabilitatea de distribuție, și aceasta va împărți la 2 valoarea  $p$  standard raportată de testul  $t$  (two tailed probability).

#### *Wald-Wolfowitz Runs Test*

Acest test presupune că variabilele luate în considerare sunt continue și sunt măsurate cel puțin pe o scală ordinală (valorile măsurate sunt ordonate relativ una față de alta).

Wald-Wolfowitz Runs Test consideră ipoteza că două probe independente obținute pentru două populații diferă în unele caracteristici, nu doar ținând seama de medie ci și de forma generală a distribuției. Ipoteza nulă este că cele două probe provin de la aceeași populație. Ținând seama de acest fapt, testul este diferit de testul parametric  $t$ , care testează strict diferențele în locație (medie) ale celor două probe. Siegel (1956)<sup>17</sup> recomandă o corecție continuă când proba combinată nu are mărime prea mare.

#### *Mann-Whitney U Test*

Mann-Whitney U test este o alternativă neparametrică la testul  $t$  pentru probe independente. Este necesar ca datele să fie măsurate cel puțin pe o scală ordinală (să fie permisă cel puțin ordonarea rangurilor). Interpretarea testului este esențial identică cu interpretarea rezultatului furnizat de testul  $t$  pentru probe independente, exceptând faptul că testul U este calculat pe baza sumei rangurilor mai exacte decât media (este o măsură a diferenței în ranguri medii). Testul U este cea mai sensibilă alternativă la testul  $t$  pentru probe independente; de fapt, în unele cazuri, testul U poate oferi o mai mare putere de a respinge ipoteza nulă decât testul  $t$ .

Pentru probe mai mari de 20, distribuția de probe cu testul U aproximează foarte rapid distribuția normală<sup>18</sup>.



### *Kolmogorov-Smirnov Test*

Testul Kolmogorov-Smirnov pornește de la ipoteza că două probe sunt construite din populații diferite. Spre deosebire de testul t pentru probe independente sau de testul Mann-Whitney U, care testează diferențele în localizare pentru două probe (diferențe în medii, diferențe în ranguri medii, respectiv) testul Kolmogorov-Smirnov este de asemenea sensibil la diferențe în forma generală a distribuției pentru cele două probe (diferențe în dispersie, diferențe în skewness, etc.).

### *Diferențe între Grupuri Dependente*

Testul t pentru probe dependente ne ajută a dobândi un avantaj în una dintre tipurile specifice de design, în care o importantă sursă de variații în interiorul grupului (așa-numita eroare) poate fi ușor identificată și exclusă din analiză.

Mai exact, dacă două grupuri de observații (care pot fi comparate) sunt bazate pe aceeași probă care a fost testată dublu (ex. înainte și după un tratament) atunci o parte considerabilă a variației din interiorul grupului în ambele grupuri de rezultat poate fi atribuită diferențelor individuale inițiale dintre probe. De notat că, într-un sens, acest fapt nu este foarte diferit decât în cazul când cele două grupuri sunt în întregime independente, și de asemenea diferențele individuale contribuie la varianța erorii.

În cazul probelor independente, noi nu putem ști nimic despre ea, deoarece noi nu putem identifica (sau extrage) variația dată de diferențele individuale în subiecți. Oricum, dacă aceeași probă a fost testată dublu, atunci putem ușor identifica (sau extrage) această variație.

Mai exact, în loc să tratăm fiecare grup separat, și să analizăm scorurile pe linii, putem privi doar diferențele între cele două măsurători în fiecare probă.

Prin extragerea celui mai bun scor din a doua pentru fiecare probă și analizând doar aceste pure diferențe (perechi), noi vom putea exclude întreaga parte a variației în setul de date, care rezultă dintr-o inegală bază pentru subiecții individuali.

### *Diferențe Pereche*

Fie  $Y^1$  și  $Y^2$  două variabile care estimează aceeași proprietate măsurată. Atunci, fie:

$$\mathbf{D} = \mathbf{Y}^1 - \mathbf{Y}^2 \quad (7.21)$$

Variabila D (diferențele pereche) este cu media  $AM(D)$  și deviația standard dată de:

$$s(D) = \sqrt{\frac{n}{n-1} (AM(D^2) - AM^2(D))} \quad (7.22)$$

În acest caz, valoarea t asociată calculată din valorile datelor experimentale este:

$$t = \frac{AM(D)}{s(D)} \sqrt{n} = \frac{\sqrt{n-1}}{\sqrt{\frac{AM(D^2)}{AM^2(D)} - 1}} \quad (7.23)$$

### *Testul de Semn*

Testul de semn este o alternativă la testul t pentru probe dependente. Testul este aplicabil în situațiile în care cercetătorul are două măsurători (sub două condiții) pentru fiecare subiect și vrea să stabilească care dintre cele două măsurători (sau condiții) este diferită. Fiecare variabilă din prima listă se va compara cu fiecare variabilă din a doua listă. Singura presupunere necesară pentru acest test este că distribuția variabilei de interes este continuă. Nu există supoziții cu privire la natura formei de distribuție. Testul calculează numărul de ori (peste subiecți) pentru care valoarea primei variabile ( $Y^1$ ) este mai mare decât valoarea celei de-a doua variabile ( $Y^2$ ). Sub ipoteza nulă (cele două variabile nu sunt diferite una de alta), așteptăm ca acest caz să se petreacă proximativ în 50% din cazuri. Bazat pe distribuția binomială, putem calcula valoarea z asociată numărului de cazuri observate pentru care  $Y^1 > Y^2$  și se calculează probabilitatea asociată pentru această valoare z.

### *Wilcoxon Matched Pairs Test*

Această procedură presupune că variabilele considerate sunt măsurate pe o scală care permite ordonarea după rang a observațiilor și, de asemenea, permite ordonarea după rang a diferențelor între variabile. Acest tip de scală este uneori referit ca scală metrică ordonată.<sup>19</sup> Așadar, condițiile impuse pentru acest test sunt mai stringente decât cele pentru testul de semn. Oricum, dacă testul este efectuat, dacă magnitudinea în diferențe conține informații semnificative, acesta este mult mai sensibil decât testul de semn. În fapt, dacă condițiile impuse pentru testul parametric t pentru probe dependente (interval scalat) sunt îndeplinite, atunci acest test este la fel de puternic ca și testul t.

### *McNemar Chi-Square*

Acest test este aplicabil în situațiile când frecvențele de apariție sunt clasificate în tabele de forma:

$$\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

și reprezintă probe dependente. Două valori Chi-square sunt calculate: A/D și B/C. Testul chi-square A/D testează ipoteza că frecvențele în celulele A și D sunt identice. Testul chi-square B/C testează ipoteza că frecvențele în celulele B și C sunt identice.

### *Relații între Variabile*

Pentru a exprima o relație între două variabile se calculează în mod uzual coeficientul de corelație  $r$ . Echivalente pentru coeficientul de corelație standard sunt Spearman  $\rho$  și Kendall  $\tau$ .

Dacă două variabile de interes sunt categorizate în natura lor (admis/respins vs. femei/bărbați) cele mai potrivite statistici pentru testarea relației între două variabile sunt testul Chi-square, coeficientul Phi-square și testul Fisher exact.

### *Testul Chi-Square al Calității Regresiei*

Chi-square este calculat folosind frecvențele observate ale valorilor lui  $Y$ . Categoriile în care frecvența așteptată este mai mică decât 5 sunt comasate pentru a forma categorii mai mari. Dacă testul este semnificativ, se respinge ipoteza că datele observate urmează distribuția presupusă.

Corecția Yates la testul statistic Chi-square se aplică pentru tabele mici  $2 \times 2$ . Acestea pot fi îmbunătățite prin reducerea valorii absolute a diferențelor între valoarea așteptată și valoarea observată pentru frecvențe cu 0.5 înainte de ridicare la pătrat.

Această corecție, care face estimarea mai conservativă, este uzual aplicată când tabelele conțin doar valori mici pentru frecvențele observate, astfel încât câteva frecvențe devin mai mici decât 10.

Pentru discuții suplimentare ale acestei corecții, se poate urmări Hays (1988)<sup>5</sup>, Kendall & Stuart (1979)<sup>6</sup>, Everitt (1977)<sup>16</sup>, Conover (1974)<sup>20</sup>, Mantel (1974)<sup>21</sup>.

### *Coeficientul Phi-Square*

Phi-square este o măsură a corelației între două variabile categorizate dintr-un tabel. Valoarea acestuia poate fi între 0 (corespunzătoare unei lipse de legătură între factori) și 1 (corespunzătoare unei perfecte relații de dependență între cei doi factori din tabel). Pentru mai multe detalii se poate studia Castellan și Siegel (1988, p.232) <sup>14</sup>.

### *Testul Fișher Exact*

Fiind date frecvențele marginale în tabel și presupunând că populația în cei doi factori din tabel nu este legată prin nici o dependență, cât de ușor este de a obține frecvențe ca neadevărate sau eronate decât unele care sunt observate?

Pentru  $n$  mic, această probabilitate poate fi calculată exact prin numărarea tuturor tabelelor ce pot fi construite bazat pe frecvențele marginale. Acesta este raționamentul de operare al testului Fisher Exact.

Se calculează probabilitatea exactă pentru ipoteza nulă a obținerii distribuției curente a frecvențelor din interiorul celulelor tabelului, sau una care este mai mult neadevărată.

### *Teste Statistice de Semnificație*

Formulele standard pot fi aplicate pentru calculul varianței erorilor  $s_e$ , valorii  $F$  asociate lui  $r_M$ , și a valorii  $t$  asociată coeficienților de regresie. Există o bogată literatură de specialitate în acest sens: Netter, Wasserman & Kutner (1985), Stevens (1986), Cooley & Lohnes (1971), Lindeman, Merenda & Gold (1980), Morrison (1967), Darlington (1990) <sup>22</sup>, Pedhazur (1973) <sup>23</sup>, Younger (1985) <sup>24</sup>.

### *Varianța Erorii, $s_e$*

Fie  $p$  numărul de variabile independente în ecuația de regresie (vezi ecuația 7.36). Varianța erorii  $\varepsilon$  este estimată de  $s_e$  prin formula:

$$s_e^2 = \frac{n}{n-p-1} \text{AM}((Y - \hat{Y})^2) \quad (7.24)$$

*Valoarea F Asociată lui  $r_M$* 

Fie  $Y$  un șir de valori și  $\hat{Y}$  o estimare pentru  $Y$ . Valoarea  $F$  este dată de:

$$F = (n - p - 1) \frac{AM((\hat{Y} - AM(Y))^2)}{AM((Y - \hat{Y})^2)} \quad (7.25)$$

*Valoarea t pentru Coeficienții de Regresie*

Este calculat estimatorul  $s_{b_k}^2$  pentru eroarea în calculul coeficientului  $b_k$ , folosind ecuația (7.24):

$$s_{b_k}^2 = \frac{1}{n} \frac{s_e^2}{AM((X^k - AM(X^k))^2)} = \frac{1}{n - p - 1} \frac{AM((Y - \hat{Y})^2)}{AM((X^k - AM(X^k))^2)} \quad (7.26)$$

și, de aici, valoarea  $t$  pentru  $b_k$  se obține prin relația:

$$t_{b_k} = \frac{abs(b_k)}{s_{b_k}} \quad (7.27)$$

*Intervalul de Încredere*

Fie  $\alpha$  probabilitatea de eroare, implicată în ipoteza că  $b_k$  este coeficientul lui  $X^k$ . Valoarea teoretică pentru  $t$ , notată  $t^*$  este de forma  $t^*(\alpha, n-p-1)$ , și se obține prin inversarea funcției

$$\alpha = St(x, d) = \frac{\Gamma\left(\frac{d+1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{d}{2}\right)\sqrt{\pi d}} \cdot \frac{1}{\sqrt{\left(1 + \frac{x^2}{d}\right)^{d+1}}} \quad (7.28)$$

când se obține:

$$t^*(\alpha, d) = x \text{ pentru care } St^I(x, d) = \alpha. \quad (7.29)$$

unde  $d$  este numărul de grade de libertate:

$$d = n - p - 1 \quad (7.30)$$

iar  $x$  este o valoare reală ( $x = t^*$ ) și  $\alpha$  este probabilitatea de eroare.

Ipoteza că  $b_k$  este coeficientul lui  $X^k$  se acceptă dacă:

$$t_{b_k} > t^*(\alpha, n-p-1) \quad (7.31)$$

Se calculează valoarea pentru  $t^*(\alpha/2, n-p-1)$  și, folosind valoarea calculată pentru  $s_{b_k}$  se calculează intervalul de încredere pentru coeficientul  $b_k$ :

$$b_k \pm t^*(\alpha/2, n-p-1) \cdot s_{b_k} \quad (7.32)$$

și apoi intervalul de încredere pentru valorile calculate  $\hat{Y}$  (ecuația 7.36):

$$\hat{Y} = b_0 + \sum_{k=1}^p \left( b_k \pm t^* \left( \frac{\alpha}{2}, n - p - 1 \right) \cdot s_{b_k} \right) \quad (7.33)$$

### Statistica în Chimie

Orice fenomen natural, și în special fenomenele care pot fi cuantificate prin valori numerice sunt produse de una sau mai multe cauze. Experimentul, acest puternic instrument de cercetare, devine eficient prin abilitatea cercetătorului de a înlocui un sistem complex de cauze cu un sistem mai simplu, în care doar o cauză circumstanțială este permis să varieze într-un moment de timp.

Chimistul și fizicianul au un avantaj cert în cercetarea lor. În științele exacte, instrumentul de experimentare a atins un înalt nivel de sensibilitate. Cu toate acestea, instrumentul statistic de cercetare nu este abandonat; ba mai mult, putem spune că în cercetarea modernă, analiza statistică este mereu folosită. Analistul are de-a face cu fenomene provocate de cauze complexe ale căror modele nu sunt ușor de construit. O problemă importantă care se cere rezolvată este validarea statistică a modelului presupus. Cel mai uzual mod este efectuarea experimentului în ipotezele prezise de model<sup>25</sup>.

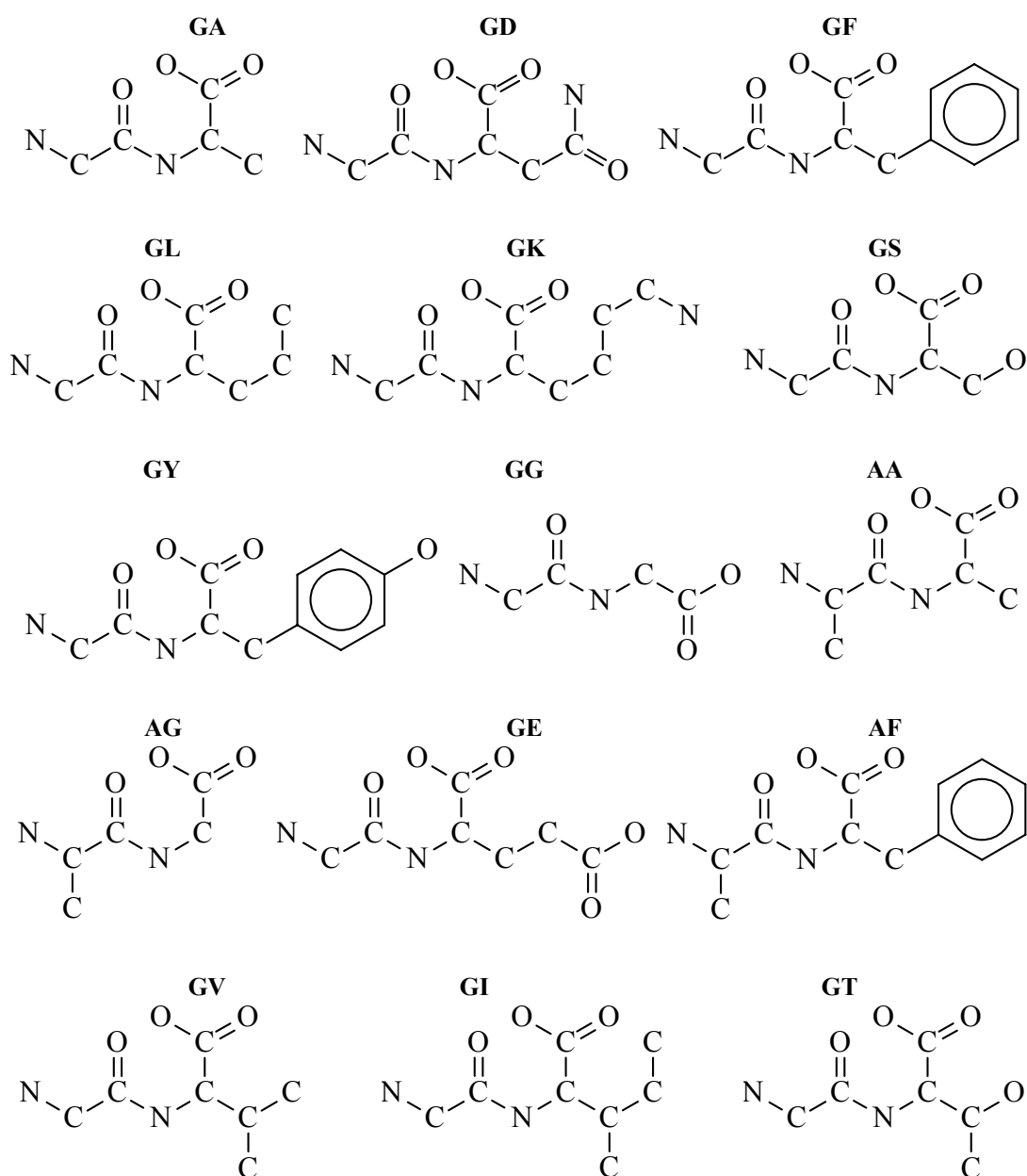
O analiză completă situațiilor cu care se întâlnește un chimist analist este discutată în<sup>26</sup>. De asemenea, pentru probleme specifice topologiei moleculare și analizei QSAR/QSPR este recomandată<sup>27</sup>.

## Predicția activității poluante biologic la o serie de 58 dipeptide

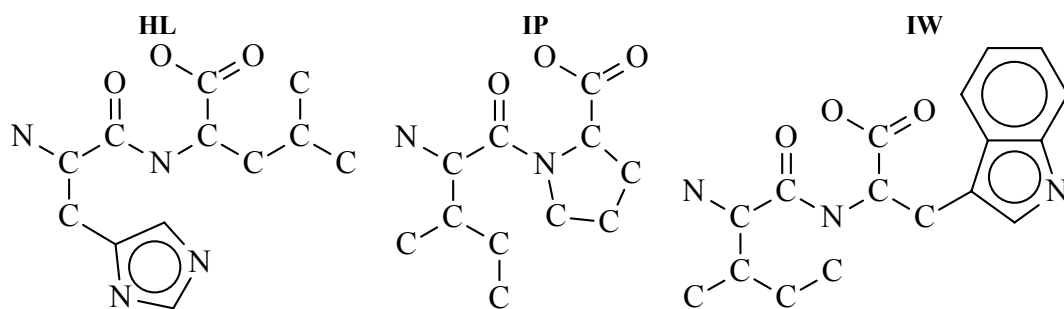
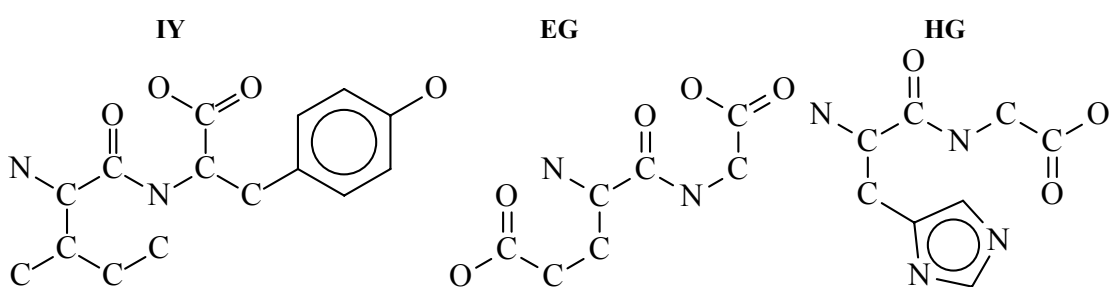
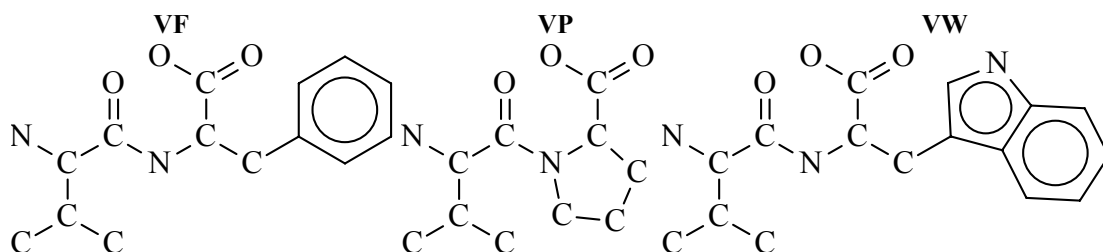
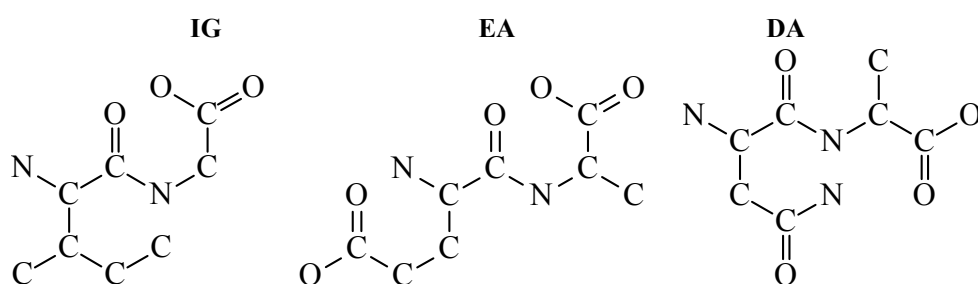
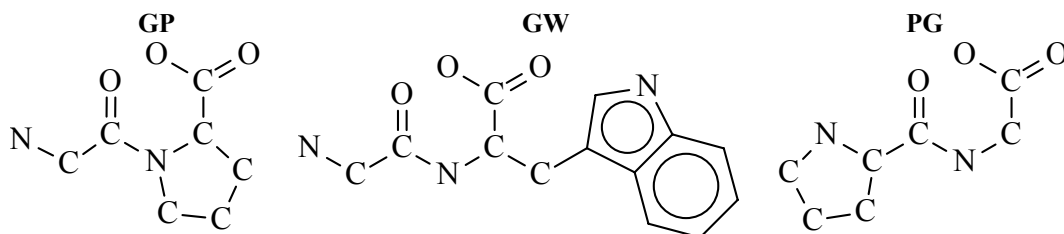
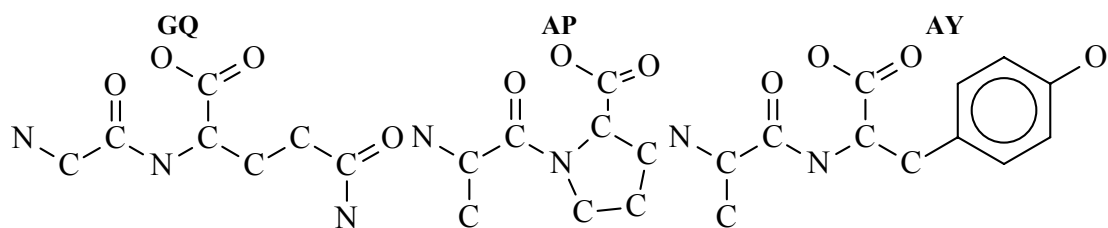
Pentru a ilustra studiul corelațional a fost ales un set de 58 dipeptide cu activitate biologică (activitate inhibitoare a ACE, măsurată în  $\log IC_{50}$ ).<sup>28</sup>

### Structura și Proprietățile Clasei de 58 Dipeptide<sup>29</sup>

#### Structura

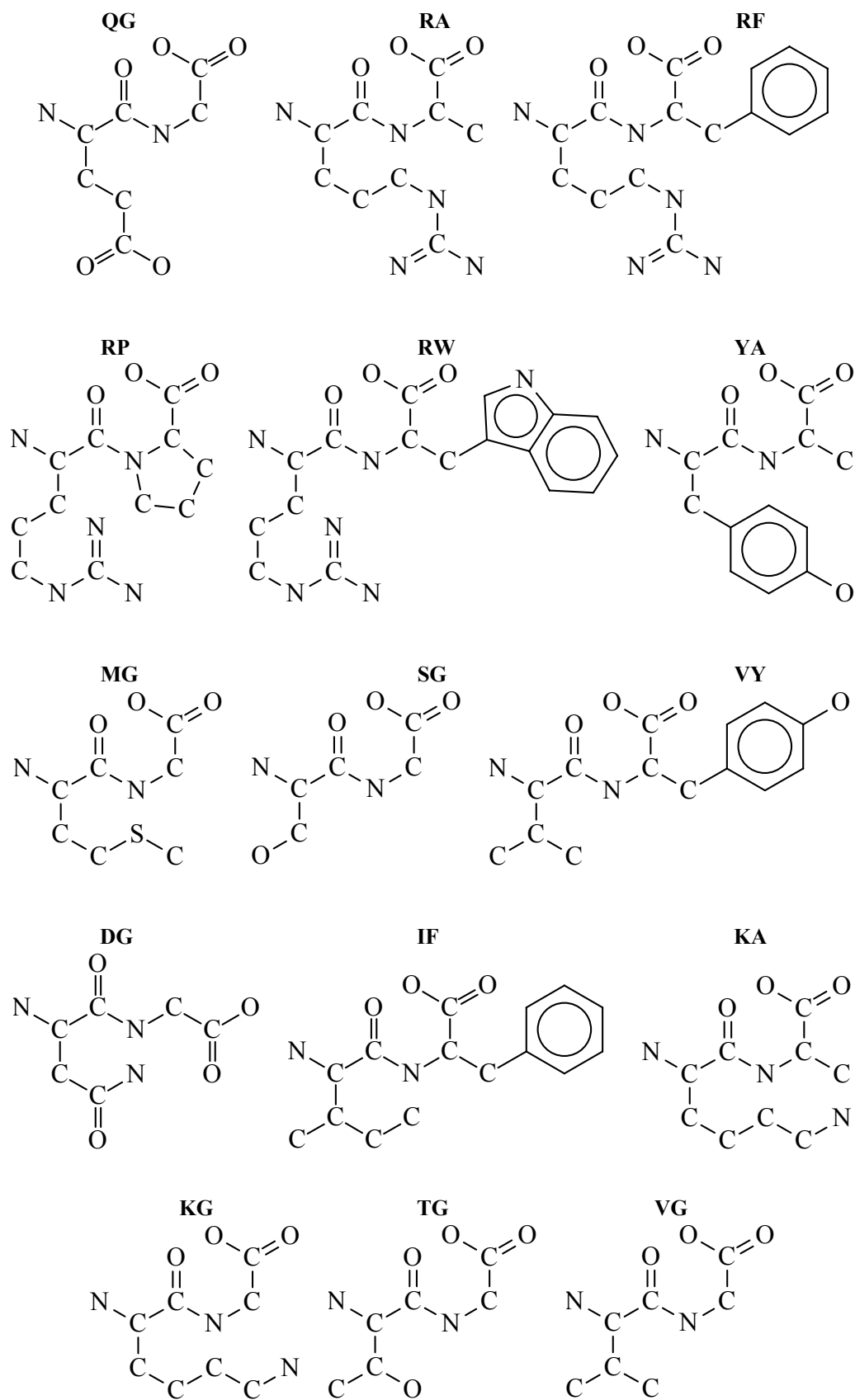


Structura dipeptidelor GA, GD, GF, GL, GK, GS, GY, GG, AA, AG, GE, AF, GV, GI, GT

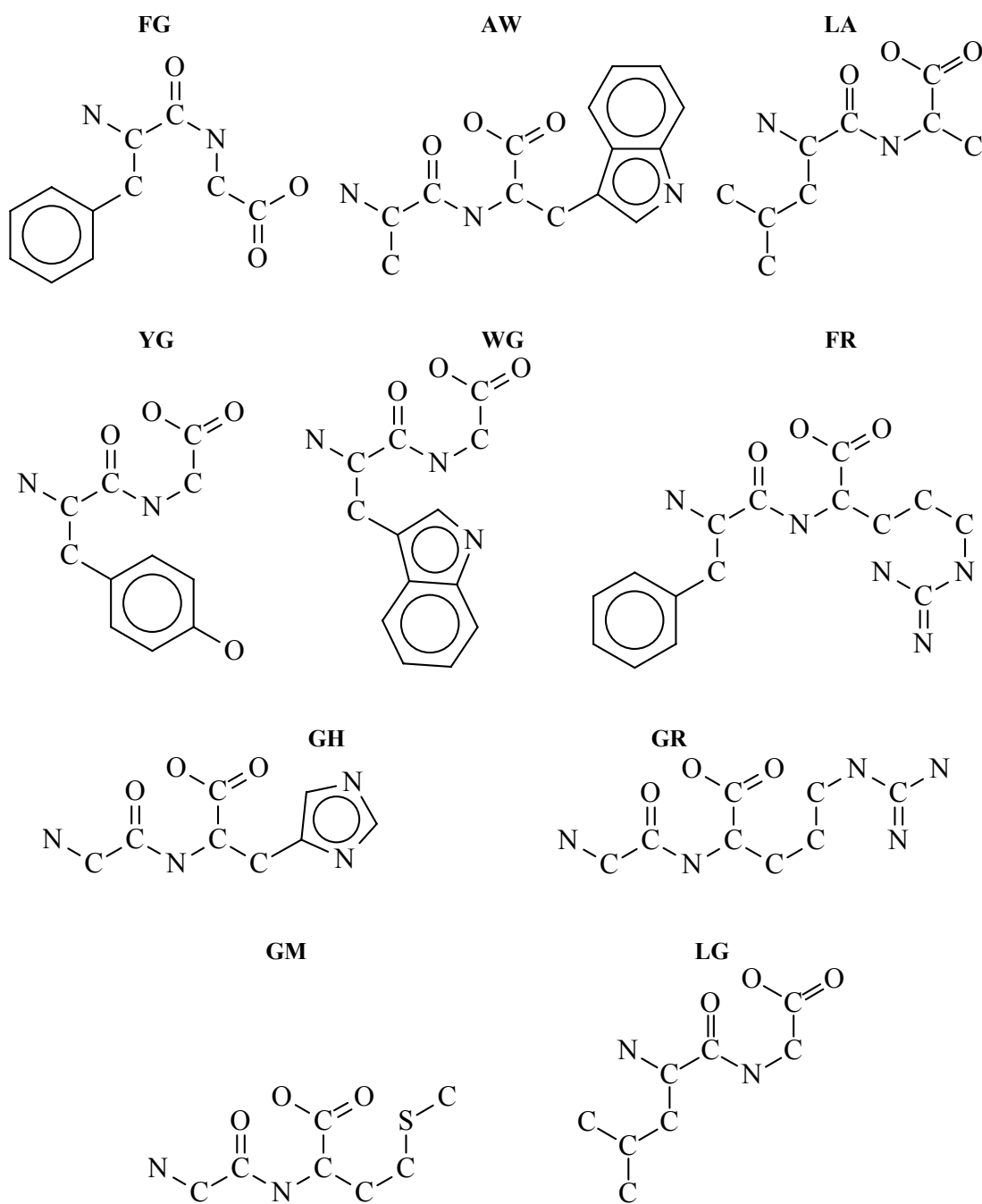


Structura dipeptidelor GQ, AP, AY, GP, GW, PG, IG, EA, DA, VF, VP, VW, IY, EG, HG, HL, IP, IW





Structura dipeptidelor QG, RA, RF, RP, RW, YA, MG, SG, VY, DG, IF, KA, KG, TG, VG, KG, TG, VG



Structura dipeptidelor FG, AW, LA, YG, WG, FR, GH, GR, GM, LG

*Proprietățile*

Proprietățile pentru clasa de 58 structuri chimice sunt date în tabelul de mai jos. Prima proprietate considerată este Sum of One Electron Energy, calculată în Modelul Extended Hückel Single Point, calculată de programul HyperChem. A doua proprietate moleculară este activitatea inhibitoare  $-\log IC_{50}$  pe ACE preluată din <sup>30</sup>.

Suma One-Electron Energy Calculată pe Single Point Semi-Empirical Extended-Huckel și Activitatea Inhibitoare pe ACE pentru cele 58 Dipeptide

nr	den	Inh	Energie
1	vw	5.80	-50006
2	iw	5.70	-52444
3	iy	5.43	-49430
4	aw	5.00	-45132
5	rw	4.80	-59054
6	vy	4.66	-46992
7	gw	4.52	-42690
8	vf	4.28	-44096
9	ay	4.06	-42118
10	ip	3.89	-39104
11	rp	3.74	-46190
12	af	3.72	-39223
13	gy	3.68	-39676
14	ap	3.64	-31497
15	rf	3.64	-53621
16	vp	3.38	-36710
17	gp	3.35	-29442
18	gf	3.20	-36781
19	if	3.03	-46534
20	vg	2.96	-30312
21	ig	2.92	-32750
22	gi	2.92	-32751
23	gm	2.85	-32539
24	ga	2.70	-25435
25	yg	2.70	-39677
26	gl	2.60	-32750
27	ag	2.60	-25437
28	gh	2.51	-35554
29	gr	2.49	-39835

nr	den	Inh	Energie
30	kg	2.49	-35370
31	fg	2.43	-36780
32	gs	2.42	-28336
33	gv	2.34	-30311
34	mg	2.32	-32540
35	gk	2.27	-35368
36	ge	2.27	-35330
37	gt	2.24	-30778
38	wg	2.23	-42691
39	hg	2.20	-35548
40	gq	2.15	-35062
41	gg	2.14	-22925
42	qg	2.13	-35332
43	sg	2.07	-28338
44	lg	2.06	-32752
45	gd	2.04	-32590
46	tg	2.00	-30776
47	eg	2.00	-35332
48	dg	1.85	-32593
49	pg	1.77	-29485
50	la	3.51	-35192
51	ka	3.42	-37810
52	ra	3.34	-42276
53	ya	3.34	-42117
54	aa	3.21	-27878
55	fr	3.04	-53620
56	hl	2.49	-45310
57	da	2.42	-35033
58	ea	2.00	-37772

*Regresia Monovariată pentru Energie*

Sunt redate scorurile pentru cei mai buni 175 indici în regresia monovariată, precum și modelele de regresie obținute (programul StatMon.Exe).

Ecuțiile celor mai bune 175 modele de proprietate sunt în forma:

$$\text{Predicted Energy} = b_0 + b_1 \cdot \text{Ln}(\text{Index}),$$

unde performanța indicilor și parametrii de regresie sunt redate în tabelul următor:

**Performanța în Corelație pentru Cei Mai Buni 175 Indici Calculați la Moleculele 1-58 și Parametrii de Regresie Corespunzători**

Denumire	r	b <sub>1</sub>	b <sub>0</sub>
lnDGfDiEp2/d2PP_	-0.99933	-2.2812E+03	-3.1167E+03
lnDGfDiE_p/d_PP_	-0.99923	-2.3441E+03	-4.5782E+03
lnDGjDiEp2/d2PP_	-0.99921	-2.2935E+03	-2.9821E+03

lnDGsDiEp2/d2PP_	-0.99911	-2.2983E+03	-2.2738E+03
lnRTfDiE_p*d_PP_	-0.99911	-2.2615E+03	-5.7356E+02
lnDGjDiE_p/d_PP_	-0.99910	-2.3552E+03	-4.4675E+03
lnDGsDiE_p/d_PE2	-0.99909	-2.2888E+03	-2.6063E+03
lnDGsDiE_p/d_PP_	-0.99908	-2.3638E+03	-3.7317E+03
lnDGsDiE_p/d2PE_	-0.99907	-4.4124E+03	-1.3803E+03
lnDGsDiEp2/d2PE2	-0.99907	-2.1882E+03	-1.3155E+03
lnDGsDeE_p/d_PE2	-0.99906	-2.2539E+03	-2.9850E+03
lnDGjDiE_p/d_PP2	-0.99904	-2.2835E+03	-1.7396E+03
lnDGsDeEp2/d2PE2	-0.99904	-2.1707E+03	-1.5320E+03
lnRGfDiE_p*d_PP_	-0.99902	-2.2095E+03	1.1445E+03
lnRTsDiE_p_PP2	-0.99899	-2.0665E+03	3.8090E+03
lnDGfDiE_p/d_PP2	-0.99898	-2.2618E+03	-1.9784E+03
lnRTfDiE_p_PP_	-0.99898	-2.2802E+03	-7.2870E+02
lnRTjDiE_p*d_PP_	-0.99897	-2.2781E+03	-3.7206E+02
lnRTsDiE_p/d_PP2	-0.99895	-2.1836E+03	3.2744E+03
lnRTfDiE_p/d_PP2	-0.99892	-2.1922E+03	3.0574E+03
lnRTjDiE_p/d_PP2	-0.99891	-2.1965E+03	3.1145E+03
lnRTsDeE_p/d2PP2	-0.99891	-2.1969E+03	3.0853E+03
lnRTsDeE_p/d2PE2	-0.99890	-2.1980E+03	3.0391E+03
lnRTsDeE_p/d_PP2	-0.99890	-2.1809E+03	3.2502E+03
lnDGjDiE_p/d2PP_	-0.99890	-4.4703E+03	2.5344E+03
lnRTsDiE_p/d2PP2	-0.99890	-2.1977E+03	3.0946E+03
lnRTfDiE_p/d2PP2	-0.99890	-2.1974E+03	3.0557E+03
lnRTjDiE_p/d2PP2	-0.99889	-2.1984E+03	3.0693E+03
lnRGjDiE_p*d_PP_	-0.99889	-2.2214E+03	1.3015E+03
lnRTjDiE_p_PP2	-0.99889	-2.1837E+03	3.2224E+03
lnRTsDiE_p/d2PE2	-0.99889	-2.1988E+03	3.0511E+03
lnRGsDiE_p*d_PP_	-0.99888	-2.2236E+03	1.8996E+03
lnDGsDiEp2/d2PE_	-0.99887	-2.2989E+03	-3.4799E+03
lnDGsDiE_p/d2PE2	-0.99886	-4.1248E+03	2.4065E+03
lnRTsDiEp2/d2PP2	-0.99886	-1.1402E+03	1.5845E+03
lnRTfDiEp2/d2PP2	-0.99886	-1.1402E+03	1.5679E+03
lnRTjDiEp2/d2PP2	-0.99886	-1.1404E+03	1.5715E+03
lnRTsDiEp2/d2PE2	-0.99886	-1.1404E+03	1.5686E+03
lnRTsDeEp2/d2PE2	-0.99886	-1.1405E+03	1.5708E+03
lnRTsDeEp2/d2PP2	-0.99886	-1.1402E+03	1.5876E+03
lnDGfDiE_p/d2PP_	-0.99885	-4.4378E+03	2.3129E+03
lnRTsDiE_p_PP_	-0.99885	-2.2915E+03	-1.1639E+02
lnRTjDiE_p_PP_	-0.99884	-2.2899E+03	-6.1313E+02
lnDGsDeEp2/d2PE_	-0.99883	-2.2967E+03	-3.4969E+03
lnDGsDeEp2/d2PP_	-0.99882	-2.2951E+03	-2.3079E+03
lnRTfDiE_p_PP2	-0.99881	-2.1665E+03	2.9896E+03
lnDGjDiEp2/d2PP2	-0.99880	-2.1678E+03	-6.7147E+02
lnRTfDiE_p/d_PP_	-0.99880	-2.2890E+03	-8.1404E+02
lnDGsDeE_p/d_PP_	-0.99880	-2.3550E+03	-3.8149E+03
lnRTsDeE_p_PP_	-0.99879	-2.2874E+03	-1.5925E+02
lnDGsDeE_p/d2PE_	-0.99879	-4.3774E+03	-1.6033E+03
lnRTsDeE_p/d_PP_	-0.99878	-2.2953E+03	-5.7216E+02
lnRTsDeE_p_PP2	-0.99877	-2.0505E+03	3.5990E+03

lnRTsDiE_p/d_PP_	-0.99876	-2.2949E+03	-5.8267E+02
lnDGsDiE_p/d_PE_	-0.99873	-2.3531E+03	-5.0453E+03
lnDGsDeE_p/d_PE_	-0.99872	-2.3488E+03	-5.0751E+03
lnRTjDiE_p/d_PP_	-0.99871	-2.2942E+03	-7.5309E+02
lnDGsDeE_p/d_PP2	-0.99869	-2.1190E+03	-9.7127E+02
lnRTfDiE_p/d2PP_	-0.99868	-2.2929E+03	-8.6149E+02
lnRTsDeE_p/d2PP_	-0.99868	-2.2965E+03	-7.6346E+02
lnRTsDiE_p*d_PP_	-0.99868	-2.2801E+03	8.8409E+02
lnRTsDiE_p/d2PP_	-0.99866	-2.2957E+03	-7.7524E+02
lnDGsDeE_p/d2PE2	-0.99865	-4.0500E+03	1.8456E+03
lnRTjDiE_p/d2PP_	-0.99863	-2.2955E+03	-8.3050E+02
lnRTjDeEp2/d2PE2	-0.99861	-1.1583E+03	2.0310E+03
lnRTfDeEp2/d2PP2	-0.99861	-1.1583E+03	2.0334E+03
lnRTjDeEp2/d2PP2	-0.99861	-1.1583E+03	2.0334E+03
lnRTfDiEp2/d2PP_	-0.99859	-1.1696E+03	-1.7122E+03
lnRTsDiEp2/d2PP_	-0.99859	-1.1699E+03	-1.6988E+03
lnRTsDeEp2/d2PP_	-0.99859	-1.1701E+03	-1.6910E+03
lnRTjDiEp2/d2PP_	-0.99858	-1.1698E+03	-1.7064E+03
lnDGfDiEp2/d2PP2	-0.99858	-2.1424E+03	-9.7930E+02
lnRTsDiEp2/d2PE_	-0.99857	-1.1696E+03	-1.7198E+03
lnRTsDeEp2/d2PE_	-0.99857	-1.1698E+03	-1.7135E+03
lnRGsDeE_p*d_PP_	-0.99857	-2.2241E+03	1.8979E+03
lnDGsDiE_p/d2PP_	-0.99856	-4.3612E+03	3.7745E+03
lnRTsDeE_p/d2PE_	-0.99856	-2.2963E+03	-9.0792E+02
lnRTsDiE_p/d2PE_	-0.99855	-2.2959E+03	-9.1468E+02
lnRGsDiE_p*d_PE_	-0.99855	-2.2308E+03	9.6161E+02
lnRGjDiE_p/d_PP2	-0.99854	-2.2724E+03	5.9771E+02
lnRGsDeE_p/d_PP_	-0.99853	-2.3169E+03	-2.5941E+03
lnDGsDeEp2/d2PP2	-0.99851	-1.9982E+03	3.8270E+02
lnRTfDeEp2/d2PP_	-0.99851	-1.1722E+03	-1.6571E+03
lnRTjDeEp2/d2PP_	-0.99851	-1.1722E+03	-1.6571E+03
lnRGsDiE_p/d_PE2	-0.99851	-2.2784E+03	4.8539E+02
lnRTjDeEp2/d2PE_	-0.99850	-1.1719E+03	-1.6710E+03
lnDGsDiE_p/d_PP2	-0.99849	-2.1466E+03	-6.3687E+02
lnRGfDiE_p/d_PP_	-0.99845	-2.3138E+03	-3.0227E+03
lnRGsDiE_p/d_PP_	-0.99845	-2.3233E+03	-2.5437E+03
lnRGfDiE_p/d_PP2	-0.99844	-2.2629E+03	4.8501E+02
lnRGjDiE_p/d_PP_	-0.99840	-2.3206E+03	-2.9471E+03
lnDGjDeEp2/d2PE2	-0.99839	-2.2768E+03	-2.6423E+02
lnRGfDeE_p/d_PP2	-0.99838	-2.3222E+03	1.1780E+03
lnRGjDeE_p/d_PP2	-0.99838	-2.3223E+03	1.1798E+03
lnRGsDeE_p*d_PE_	-0.99837	-2.2340E+03	9.9356E+02
lnRTsDeE_p*d_PP2	-0.99836	-1.8691E+03	5.5388E+03
lnRGsDiE_p/d_PP2	-0.99832	-2.1985E+03	8.5576E+02
lnRGjDeE_p/d_PE2	-0.99832	-2.3225E+03	1.0128E+03
lnRGsDeE_p/d_PE2	-0.99832	-2.2448E+03	8.8662E+01
lnRGsDiEp2/d2PP2	-0.99831	-1.1536E+03	-1.3969E+03
lnDGfDeEp2/d2PP_	-0.99831	-2.3466E+03	-2.4539E+03
lnDGjDeEp2/d2PP_	-0.99830	-2.3470E+03	-2.4496E+03
lnDGsDiEp2/d2PP2	-0.99828	-2.0200E+03	6.7715E+02

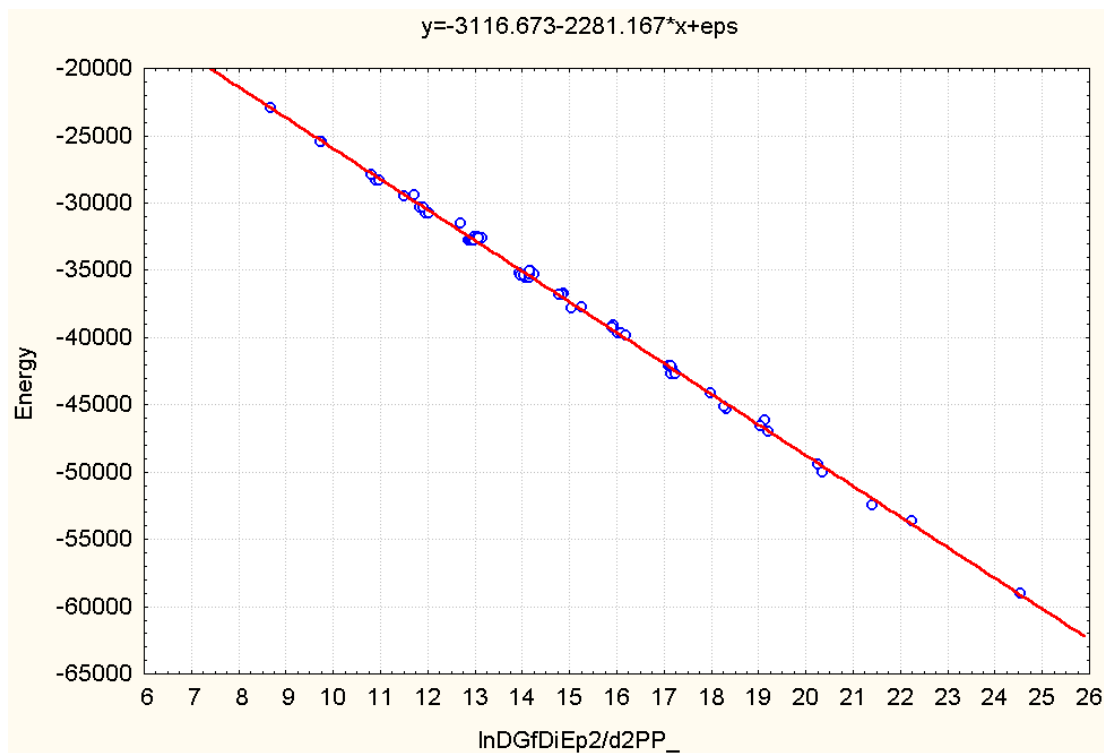
lnDGsDeE_1/p_PP2	-0.99827	-2.3555E+03	6.5069E+03
lnRTfDeE_p*d_PP_	-0.99825	-2.3309E+03	2.1635E+02
lnRTsDiE_p*d_PP2	-0.99825	-1.8864E+03	5.8054E+03
lnRGsDeE_p/d_PE_	-0.99824	-2.3203E+03	-3.2232E+03
lnRTjDeE_p*d_PP_	-0.99823	-2.3319E+03	2.2759E+02
lnDGfDeE_p/d_PP_	-0.99822	-2.4035E+03	-4.0410E+03
lnDGjDeE_p/d_PP_	-0.99822	-2.4039E+03	-4.0375E+03
lnRTjDeE_p/d2PE2	-0.99821	-2.2676E+03	3.9925E+03
lnRTfDeE_p/d2PP2	-0.99820	-2.2675E+03	4.0121E+03
lnRTjDeE_p/d2PP2	-0.99820	-2.2675E+03	4.0122E+03
lnDGjDeE_p/d_PE2	-0.99820	-2.3618E+03	-1.8331E+03
lnRGjDiEp2/d2PP2	-0.99819	-1.1590E+03	-1.5182E+03
lnRTfDeE_p/d_PP2	-0.99818	-2.2668E+03	4.0684E+03
lnRTjDeE_p/d_PP2	-0.99818	-2.2669E+03	4.0689E+03
lnRGfDiEp2/d2PP2	-0.99818	-1.1587E+03	-1.5248E+03
lnRGsDiEp2/d2PE2	-0.99818	-1.1589E+03	-1.5320E+03
lnRGsDiE_p/d_PE_	-0.99817	-2.3215E+03	-3.2184E+03
lnRGsDeEp2/d2PE2	-0.99817	-1.1492E+03	-1.7383E+03
lnRGjDeEp2/d2PP2	-0.99816	-1.1635E+03	-1.4200E+03
lnRGfDeEp2/d2PP2	-0.99816	-1.1635E+03	-1.4200E+03
lnRGjDeEp2/d2PE2	-0.99815	-1.1634E+03	-1.4316E+03
lnRTsDeE_p*d_PP_	-0.99814	-2.2561E+03	5.6989E+02
lnRTjDiE_p*d_PP2	-0.99812	-2.1216E+03	3.3614E+03
lnRTfDeE_p_PP_	-0.99811	-2.3328E+03	-1.4287E+02
lnDGfDiE_1/p_PP_	-0.99810	-2.4418E+03	-1.3230E+03
lnRTjDeE_p_PP_	-0.99810	-2.3331E+03	-1.3963E+02
lnDGsDeE_1/p_PP_	-0.99810	-2.4496E+03	-6.6169E+02
lnRGfDeE_p/d_PP_	-0.99809	-2.3491E+03	-2.6790E+03
lnRGjDeE_p/d_PP_	-0.99809	-2.3492E+03	-2.6775E+03
lnRTfDeE_p_PP2	-0.99807	-2.2609E+03	4.2618E+03
lnDGsDiE_1/p_PP2	-0.99807	-2.3812E+03	6.8337E+03
lnRTjDeE_p_PP2	-0.99807	-2.2614E+03	4.2684E+03
lnRGsDeEp2/d2PP2	-0.99805	-1.1421E+03	-1.6359E+03
lnDGsDiE_1/p_PP_	-0.99803	-2.4611E+03	-5.6137E+02
lnDGjDeEp2/d2PE_	-0.99803	-2.3384E+03	-3.0885E+03
lnRTfDeE_p/d_PP_	-0.99799	-2.3317E+03	-3.4310E+02
lnRTjDeE_p/d_PP_	-0.99798	-2.3318E+03	-3.4223E+02
lnDGjDeE_p/d_PE_	-0.99796	-2.3888E+03	-4.7302E+03
lnDGsDeE_1/p_PE2	-0.99793	-2.4197E+03	5.3607E+03
lnRTfDeE_p/d2PP_	-0.99792	-2.3305E+03	-4.4756E+02
lnRTjDeE_p/d2PP_	-0.99792	-2.3305E+03	-4.4734E+02
lnRTjDeE_p/d2PE_	-0.99786	-2.3286E+03	-5.5333E+02
lnDGfDiE_1/p_PP2	-0.99786	-2.4337E+03	5.9814E+03
lnDGjDiE_1/p_PP_	-0.99785	-2.4514E+03	-1.2202E+03
lnRGsDeEp2/d2PP_	-0.99785	-1.1691E+03	-4.2023E+03
lnRGjDeE_p/d_PE_	-0.99784	-2.3430E+03	-3.0114E+03
lnRGsDeE_p*d_PE2	-0.99784	-2.0984E+03	5.2042E+03
lnDGfDeE_p/d_PP2	-0.99782	-2.3704E+03	-8.2560E+02
lnRGsDiEp2/d2PP_	-0.99782	-1.1689E+03	-4.2115E+03
lnRGsDeE_p*d_PP2	-0.99781	-1.9058E+03	6.2845E+03

lnDGjDeE_p/d_PP2	-0.99780	-2.3713E+03	-8.1535E+02
lnRGsDiE_p*d_PE2	-0.99779	-2.0700E+03	4.7737E+03
lnRGfDiEp2/d2PP_	-0.99775	-1.1678E+03	-4.2642E+03
lnRGjDiEp2/d2PP_	-0.99775	-1.1682E+03	-4.2575E+03
lnDGfDeEp2/d2PP2	-0.99771	-2.2690E+03	5.2081E+02
lnDGjDiE_1/p_PP2	-0.99771	-2.4452E+03	6.1276E+03
lnRGfDeE_p*d_PP_	-0.99771	-2.2734E+03	1.9414E+03
lnRGsDeEp2/d2PE_	-0.99770	-1.1676E+03	-4.2859E+03
lnRGjDeE_p*d_PP_	-0.99770	-2.2739E+03	1.9475E+03
lnRGfDeEp2/d2PP_	-0.99770	-1.1690E+03	-4.2458E+03
lnRGjDeEp2/d2PP_	-0.99770	-1.1690E+03	-4.2458E+03
lnRGsDiEp2/d2PE_	-0.99770	-1.1676E+03	-4.2893E+03
lnDGjDeEp2/d2PP2	-0.99769	-2.2701E+03	5.3406E+02
lnRGjDeEp2/d2PE_	-0.99766	-1.1684E+03	-4.2764E+03
lnDGsDeE_p/d2PP_	-0.99766	-4.2941E+03	3.2243E+03
lnRGfDiE_p*d_PP2	-0.99756	-2.0305E+03	4.8672E+03
lnRGjDiE_p*d_PP2	-0.99752	-2.0519E+03	5.1909E+03
lnRGsDeE_p/d_PP2	-0.99751	-2.1649E+03	4.6266E+02
lnRGjDeE_p*d_PE_	-0.99748	-2.2712E+03	1.4589E+03
lnDGsDeE_1/p_PE_	-0.99740	-2.4437E+03	-1.7392E+03
lnRGsDiE_p*d_PP2	-0.99737	-1.9186E+03	6.4849E+03
lnDGsDiE_1/p_PE2	-0.99737	-2.4411E+03	5.6182E+03

Cel mai bun model QSPR îl realizează indicele DGfDiEp2/d2PP\_ prin ecuația:

$$\text{Predicted Energy} = -3.1167E+03 - 2.2812E+03 \cdot \ln(\text{DGfDiEp2/d2PP}_)$$

$$r = -0.99933$$



Regresia Monovariată Energie vs Energie Prezisă Calculată cu Indicele lnDGfDiEp2/d2PP\_

*Regresia Bivariată pentru Energie*

Cele mai bune scoruri în regresia bivariată sunt următoarele:

Biv1 (1 =  $\ln DGfDiEp2/d2PP\_$ , 2 =  $\ln DGfDiE\_p/d\_PP\_$ )

$$\text{biv1} = -5014.27 \cdot \ln DGfDiEp2/d2PP\_ + 2809.16 \cdot \ln DGfDiE\_p/d\_PP\_ - 1375.18$$

$$\text{și } r(\text{Energie}, \text{biv1}) = 0.999305$$

Biv2 (41 =  $\ln DGfDiE\_p/d2PP\_$ , 12967 =  $1/DTfDiM\_p/d2HP\_$ )

$$\text{biv2} = -4264.99 \cdot \ln DGfDiE\_p/d2PP\_ + 22249.3 \cdot 1/DTfDiM\_p/d2HP\_ - 1823.92$$

$$\text{și } r(\text{Energie}, \text{biv2}) = 0.999448$$

Biv3 (2065 =  $RTsDiCp2/d2GP2$ , 7539 =  $DTjDeP\_d\_HE\_$ )

$$\text{biv3} = -2797.56 \cdot RTsDiCp2/d2GP2 + 2109.88 \cdot DTjDeP\_d\_HE\_ - 8613.06$$

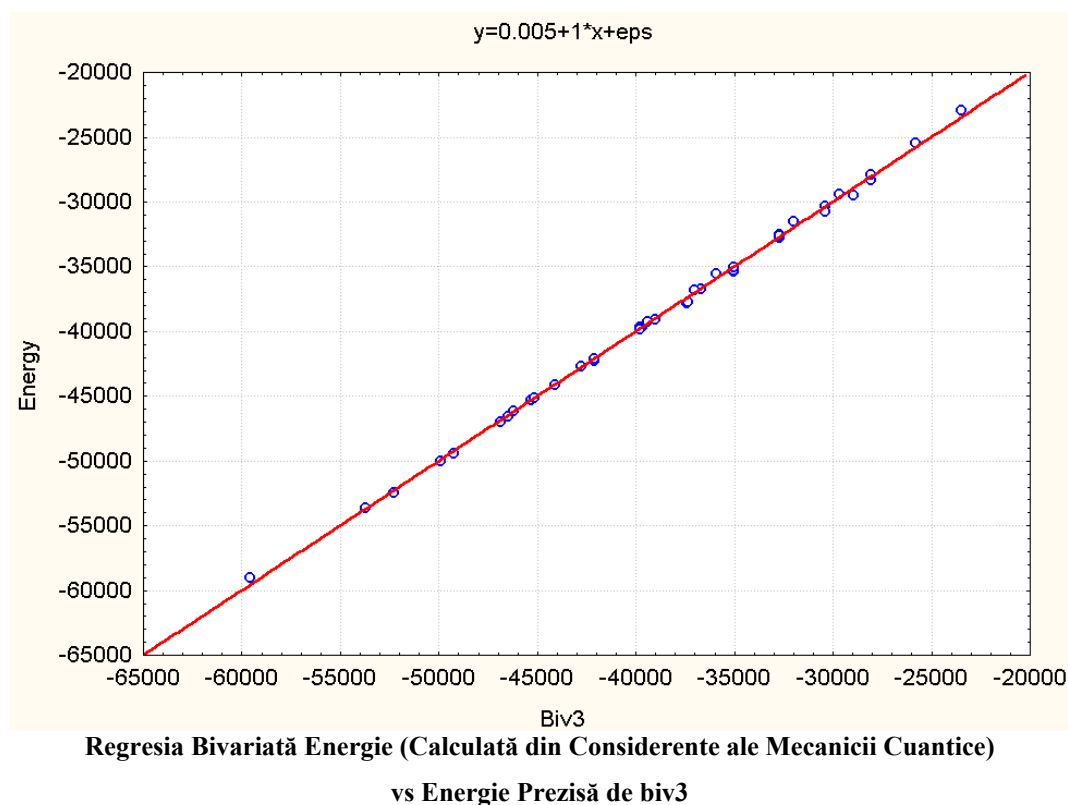
$$\text{și } r(\text{Energie}, \text{biv3}) = 0.999495$$

Indicii calculați, valorile prezise pentru energie biv3 și valorile energiei sunt redată în tabelul de mai jos.

<b>biv1, biv2, biv3 (Energia Prezisă) și Energie</b>			
biv1	biv2	biv3	Energy
-3.96770E+04	-3.96771E+04	-3.96769E+04	-39677
-4.21142E+04	-4.22648E+04	-4.21371E+04	-42117
-4.22599E+04	-4.24247E+04	-4.27996E+04	-42691
-4.69951E+04	-4.70687E+04	-4.68676E+04	-46992
-4.95867E+04	-4.97994E+04	-4.99026E+04	-50006
-3.71754E+04	-3.70322E+04	-3.66985E+04	-36710
-3.01140E+04	-3.02922E+04	-3.03974E+04	-30312
-4.41754E+04	-4.42561E+04	-4.41059E+04	-44096
-3.03605E+04	-3.05289E+04	-3.03974E+04	-30776
-2.79102E+04	-2.80515E+04	-2.80721E+04	-28338
-5.91249E+04	-5.87248E+04	-5.95733E+04	-59054
-4.66535E+04	-4.66248E+04	-4.61882E+04	-46190
-5.35953E+04	-5.37140E+04	-5.37072E+04	-53621
-4.21224E+04	-4.22030E+04	-4.21346E+04	-42276
-3.53074E+04	-3.54585E+04	-3.50414E+04	-35332
-2.92539E+04	-2.92272E+04	-2.89528E+04	-29485
-3.27606E+04	-3.28011E+04	-3.26992E+04	-32540
-3.24778E+04	-3.26298E+04	-3.27027E+04	-32752
-3.49609E+04	-3.50020E+04	-3.50352E+04	-35192
-3.49349E+04	-3.49796E+04	-3.50430E+04	-35370



-3.73968E+04	-3.74696E+04	-3.73898E+04	-37810
-4.93616E+04	-4.93539E+04	-4.92386E+04	-49430
-5.19584E+04	-5.20800E+04	-5.22825E+04	-52444
-3.96330E+04	-3.93663E+04	-3.90402E+04	-39104
-3.26097E+04	-3.26011E+04	-3.27105E+04	-32750
-4.65615E+04	-4.65509E+04	-4.64701E+04	-46534
-4.49854E+04	-4.48474E+04	-4.53438E+04	-45310
-3.52765E+04	-3.51576E+04	-3.59238E+04	-35548
-3.99707E+04	-3.99423E+04	-3.97730E+04	-39676
-4.25509E+04	-4.25922E+04	-4.27787E+04	-42690
-3.03535E+04	-3.02033E+04	-3.03982E+04	-30311
-3.06259E+04	-3.04539E+04	-3.03982E+04	-30778
-2.81492E+04	-2.79640E+04	-2.80702E+04	-28336
-3.99762E+04	-3.99169E+04	-3.97646E+04	-39835
-3.54760E+04	-3.53397E+04	-3.50354E+04	-35062
-2.98925E+04	-2.99059E+04	-2.96691E+04	-29442
-3.30085E+04	-3.27945E+04	-3.26964E+04	-32539
-4.23170E+04	-4.24309E+04	-4.21348E+04	-42118
-4.49012E+04	-4.51295E+04	-4.51508E+04	-45132
-3.21104E+04	-3.20868E+04	-3.20175E+04	-31497
-3.94578E+04	-3.95461E+04	-3.93874E+04	-39223
-3.70887E+04	-3.69498E+04	-3.70332E+04	-36781
-3.27436E+04	-3.25870E+04	-3.26991E+04	-32750
-3.52085E+04	-3.50263E+04	-3.50387E+04	-35368
-3.28495E+04	-3.26028E+04	-3.27117E+04	-32751
-3.55767E+04	-3.52524E+04	-3.59125E+04	-35554
-2.26733E+04	-2.26757E+04	-2.34966E+04	-22925
-3.56407E+04	-3.54910E+04	-3.50354E+04	-35330
-3.31713E+04	-3.29394E+04	-3.26991E+04	-32590
-2.52953E+04	-2.54092E+04	-2.57866E+04	-25435
-5.35857E+04	-5.37540E+04	-5.37111E+04	-53620
-3.68025E+04	-3.68217E+04	-3.70500E+04	-36780
-3.53084E+04	-3.54541E+04	-3.50414E+04	-35332
-3.78180E+04	-3.78373E+04	-3.73841E+04	-37772
-3.28389E+04	-3.29124E+04	-3.27027E+04	-32593
-3.53625E+04	-3.52968E+04	-3.50352E+04	-35033
-2.51729E+04	-2.55251E+04	-2.57902E+04	-25437
-2.77557E+04	-2.79969E+04	-2.80914E+04	-27878



### Concluzii

1. Cel mai bun indice în regresia monovariată nu furnizează cea mai bună corelație în regresia bivariată.
2. Cea mai bună pereche de indici în corelația bivariată nu este o asociere de cei mai ortogonali indici (cum reclamă metoda DCA), ci, o cea mai bună asociere de indici rezultată prin traversarea întregii familii.
3. Corelația constant mare ( $r > 0.999$ ) dintre cei mai buni indici și energia rezultată din calcule cuantice pe modelul de aproximație Hückel extins demonstrează natura cuantică a FPIF.
4. Suma energiilor de un electron pentru setul de 17 molecule este modelat cel mai bine de biv3. Modelul QSPR pentru energie este:
 
$$-2797.56 \cdot RTsDiCp2/d2GP2 + 2109.88 \cdot DTjDeP\_d\_HE\_ - 8613.06$$
5. Analizând ecuațiile și pentru biv2 și biv3 observăm că modelul de proprietate care descrie cel mai bine proprietatea este topologic, ceea ce relevă dependența energiei prezise de topologia moleculară. O altă observație importantă o constituie tipul superpozării descriptorilor de interacție în descrierea energiei: 3 din 6 indici sunt obținuți în modele cu superpozare multiplicativă. Ținând cont de modelul logaritmic observat în primii 175 indici, rezultă că contribuțiile de vârf în calculul “Sum of One-

Electron Energy, Extended Hückel Model, Single Point Calculation” sunt colectate în valoarea globală sumativ (logaritmul produsului este suma). Acest lucru este evident, dacă privim chiar numele dat acestei energii, însă indicii de proprietate nu au beneficiat de această “privire”, identificarea modelului făcându-se prin metode numerice de calcul. Acest fapt vine să demonstreze capabilitățile FPIF în stabilirea modelului de proprietate.

6. În regresia monovariată operatorul preferat care se aplică celor mai buni indici în descrierea energiei este logaritmul natural, ln (în primele 175 cazuri). Aceasta ne duce la concluzia că legătura între variația macroscopică a proprietății (cum ar fi, de exemplu pH-ul) și variația microscopică a stării moleculare (cum ar fi, corespunzător,  $[H^+]$ ) se face pe scară logaritmică<sup>1</sup>. Nu se repetă apariția ln în cazul regresiei bivariante deoarece aceasta (regresia bivariată) este la un nivel superior de rafinament (descriere a dependenței QSPR) față de regresia monovariată. Acest lucru vine să demonstreze stratificarea nivelelor de interpretare ale FPIF în 3: (1) regresia monovariată și interpretarea sa; (2) regresia bivariată între cel mai bun indice în regresia monovariată și cel mai bun partener din FPIF și interpretarea sa; și (3) regresia bivariată care descrie cel mai bine proprietatea și interpretarea sa.

#### *Regresia Monovariată pentru Inhibiție*

Sunt redate scorurile pentru cei mai buni 7 indici în regresia monovariată, precum și modelele de regresie obținute (programul StatMon.Exe).

Ecuatiile celor mai bune 7 modele de proprietate sunt în forma:

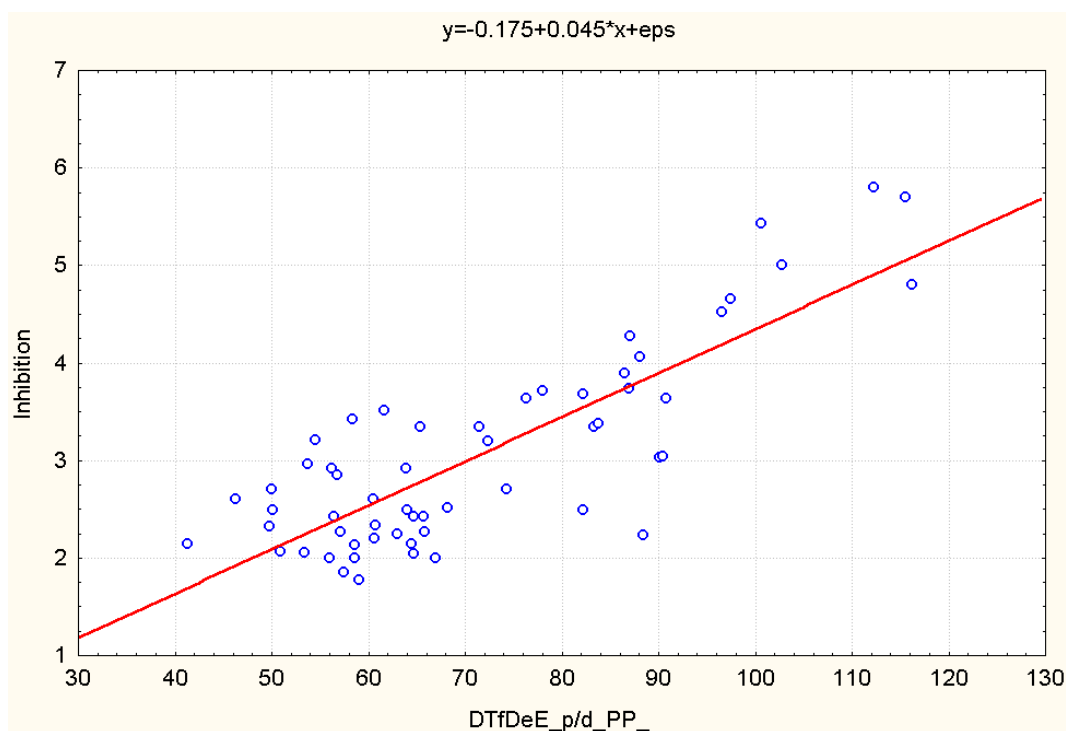
$$\text{Predicted Inhibition} = b_0 + b_1 \cdot \text{Index},$$

unde valorile indicilor și ai parametriilor de regresie sunt redate în tabelul următor:

#### **Performanța în Corelație pentru Cei Mai Buni 20 Indici Calculați la Moleculele 1-58**

Denumire	r	b <sub>1</sub>	b <sub>0</sub>
DTfDeE_p/d_PP_	0.82111	4.522E-02	-1.754E-01
DTjDeE_p/d_PP_	0.82106	4.528E-02	-1.792E-01
DGfDeE_p_PP2	0.80670	3.899E-02	1.649E+00
DGjDeE_p_PP2	0.80670	3.899E-02	1.649E+00
DTfDiP_1/d_GP2	0.80502	4.586E-01	-6.462E-01
DTjDiP_1/d_GP2	0.80471	4.601E-01	-6.527E-01
DTsDiP_1/d_GP2	0.80249	4.460E-01	-7.446E-01
DTfDeM_p/d_PP_	0.80241	9.941E-02	7.533E-01
DTjDeM_p/d_PP_	0.80236	9.933E-02	7.547E-01
DTfDeM_p/d_GP2	0.80089	1.917E-01	3.080E-01
DTjDeM_p/d_GP2	0.80084	1.919E-01	3.055E-01

DTfDiP_1/d_AP2	0.80059	4.023E-01	-5.792E-01
DGfDeC_1/p_HP2	0.80013	6.158E-02	1.437E+00
DGjDeC_1/p_HP2	0.80013	6.158E-02	1.437E+00
DTjDiP_1/d_AP2	0.79967	4.058E-01	-6.019E-01
DTfDeM_p/d_AP2	0.79917	1.854E-01	1.942E-01
DTjDeM_p/d_AP2	0.79909	1.857E-01	1.911E-01
DTsDeM_p/d_GP2	0.79866	2.865E-01	-7.621E-01
DTfDeMp2/d2GP_	0.79766	1.555E-01	8.996E-02
DTjDeMp2/d2GP_	0.79759	1.558E-01	8.618E-02
DTsDiP_1/d_AP2	0.79723	3.797E-01	-6.288E-01
DTsDeM_p/d_AP2	0.79714	2.212E-01	-3.148E-01
DGfDeC_1/p_GP2	0.79606	4.446E-02	1.379E+00
DGjDeC_1/p_GP2	0.79605	4.445E-02	1.379E+00
RTfDeC_1/p_SP2	0.79573	4.493E-02	1.388E+00



Regresia Monovariată Inhibiție vs Inhibiție Prezisă Calculată cu Indicele DTfDeE\_p/d\_PP\_

Cel mai bun model QSAR în monovariabilă a fost:

$$\text{Predicted Inhibition} = -1.754E-01 + 4.522E-02 \cdot \text{DTfDeE\_p/d\_PP\_}$$

#### Regresia Bivariată pentru Inhibiție

Cele mai bune performanțe în regresia bivariată sunt următoarele:

Biv1 (1 = DTfDeE\_p/d\_PP\_, 2517 = lnRGjDeEp2/d2AE\_)

$$\text{biv1} = 1.08894E-01 \cdot \text{DTfDeE\_p/d\_PP\_} - 5.05271 \cdot \ln \text{RGjDeEp2/d2AE\_} + 12.3458$$

$$\text{și } r(\text{Inhibiție, biv1}) = 0.8793544$$

Biv2 (2 = DTjDeE\_p/d\_PP\_, 4770 = DGfDiP\_p/d\_GP\_)

$$\text{biv2} = 0.0366329 \cdot \text{DTjDeE\_p/d\_PP\_} - 2.7667\text{E-}03 \cdot \text{DGfDiP\_p/d\_GP\_} + 0.482453$$

$$\text{și } r(\text{Inhibiție, biv2}) = 0.8827227$$

Biv3 (101 = DTsDeE\_p/d2SP2, 6632 = DGjDiP\_p/d\_GP\_)

$$\text{biv3} = 1.57396\text{E-}03 \cdot \text{DTsDeE\_p/d2SP2} - 3.879\text{E-}03 \cdot \text{DGjDiP\_p/d\_GP\_} + 2.14697$$

$$\text{și } r(\text{Inhibiție, biv3}) = 0.8841478$$

Biv4 (129 = DTsDeEp2/d2SP2, 6632 = DGjDiP\_p/d\_GP\_)

$$\text{biv4} = 2.5447\text{E-}04 \cdot \text{DTsDeEp2/d2SP2} - 4.32936\text{E-}03 \cdot \text{DGjDiP\_p/d\_GP\_} + 1.9849$$

$$\text{și } r(\text{Inhibiție, biv3}) = 0.8842553$$

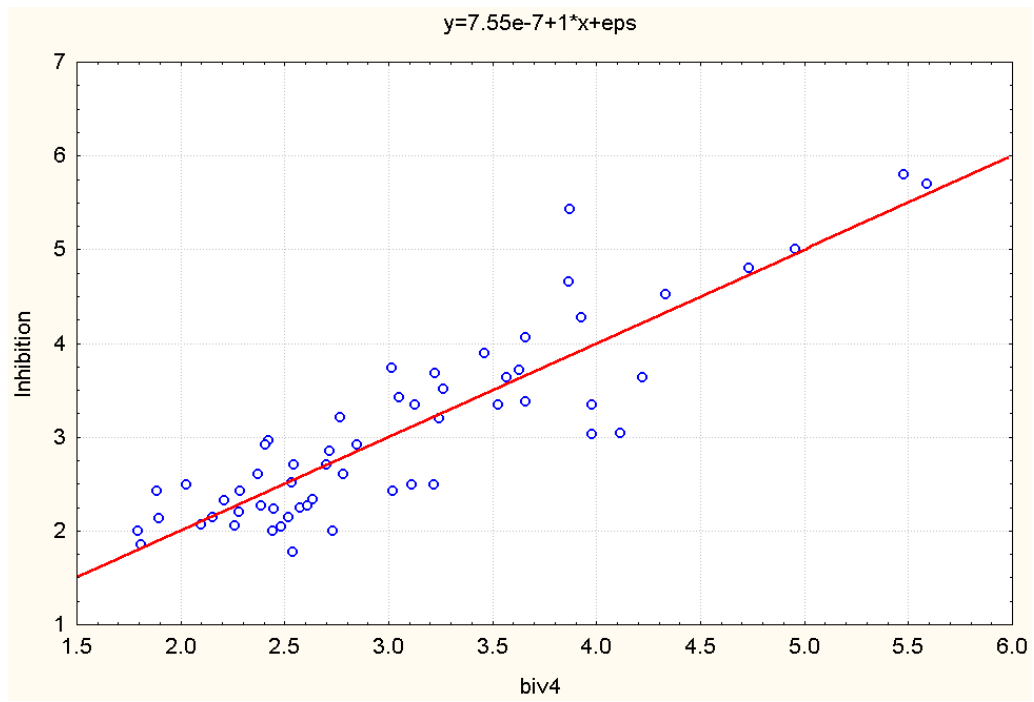
Indicii calculați, valorile precise pentru inhibiție biv1, biv2, biv3 și biv4 și valorile inhibiției sunt redate în tabelul de mai jos.

**Valorile Inhibiției și Inhibiției Prezise de biv1, biv2, biv3 și biv4**

bv1	biv2	biv3	biv4	inh.
2.70031	2.69986	2.70051	2.70114	2.70
2.86726	3.90342	3.97605	3.97884	3.34
3.14377	2.84656	2.86763	2.44819	2.23
4.45873	4.20065	3.86149	3.86778	4.66
5.38921	5.40621	5.56069	5.47575	5.80
3.60387	3.56088	3.41553	3.65964	3.38
2.49833	2.33792	2.44126	2.42339	2.96
3.61492	3.95219	3.91918	3.92623	4.28
2.52642	2.41301	2.44132	2.44016	2.00
2.35132	2.06482	2.14498	2.09759	2.07
5.47015	4.77210	4.85384	4.73062	4.80
3.74664	3.06600	2.79168	3.01489	3.74
3.58217	4.08608	4.14103	4.21904	3.64
2.82877	3.23193	3.37650	3.52830	3.34
2.28660	2.06568	1.92177	1.89420	2.13
1.93189	2.33226	2.50092	2.53983	1.77
2.45918	2.02931	2.24166	2.20833	2.32
2.37323	2.18930	2.29149	2.25985	2.06
2.81338	3.06209	3.17547	3.26244	3.51
2.18204	1.89172	2.07721	2.02750	2.49
2.60045	2.77674	2.98081	3.05220	3.42
4.71516	4.26178	3.85813	3.87022	5.43
5.65848	5.55425	5.65952	5.59076	5.70
3.85004	3.47071	3.23053	3.46262	3.89
2.67213	2.37527	2.42254	2.40919	2.92
3.88003	4.04198	3.96064	3.97844	3.03

---

3.54489	3.45508	3.19449	3.21734	2.49
1.94807	2.30642	2.38731	2.27925	2.20
3.35725	3.41155	3.30514	3.22219	3.68
4.11469	4.31273	4.55029	4.33050	4.52
2.82234	2.71380	2.62642	2.63712	2.34
2.86503	2.73789	2.55538	2.57611	2.24
2.60660	2.36997	2.30510	2.28314	2.42
2.78804	2.96193	3.00777	3.10923	2.49
2.64932	2.66482	2.47964	2.51605	2.15
2.93081	2.97927	2.97422	3.12657	3.35
2.86310	2.58726	2.68838	2.71444	2.85
3.82974	3.84898	3.68737	3.65852	4.06
4.65245	4.86366	5.10585	4.95757	5.00
3.05133	3.35743	3.35217	3.56539	3.64
2.99697	3.55220	3.66494	3.62821	3.72
2.54223	3.16000	3.32720	3.24195	3.20
2.78523	2.76361	2.75175	2.78118	2.60
2.65836	2.49894	2.59009	2.60782	2.27
3.04269	2.91276	2.80793	2.84759	2.92
2.31069	2.71628	2.61029	2.53400	2.51
2.11259	1.85301	2.22159	2.15208	2.14
2.74311	2.62149	2.35314	2.38590	2.27
2.64160	2.68541	2.45206	2.48399	2.04
2.42183	2.36355	2.56142	2.54537	2.70
3.85244	4.00946	4.04209	4.11318	3.04
1.82772	2.04369	2.11735	1.88697	2.43
2.28736	2.00062	1.83055	1.79239	2.00
2.79746	2.83653	2.65728	2.73270	2.00
2.10336	2.01191	1.85493	1.80730	1.85
2.60056	3.01967	2.92743	3.02180	2.42
2.34631	2.12897	2.40907	2.37141	2.60
2.66131	2.61838	2.74899	2.76563	3.21



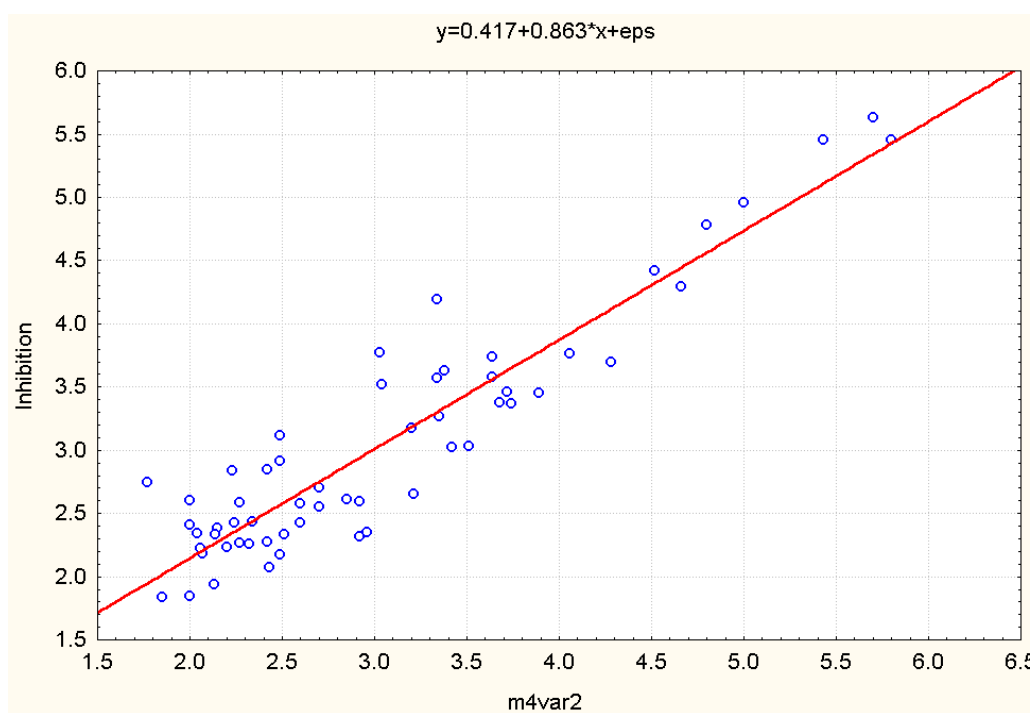
**Regresia Bivariată Inhibiție vs Inhibiție Prezisă de biv3 calculată**

## Concluzii

1. Cel mai bun indice în regresia monovariată nu furnizează cea mai bună corelație în regresia bivariată.
2. Cea mai bună pereche de indici în corelația bivariată nu este o asociere de cei mai ortogonali indici (cum reclamă metoda DCA), ci, o cea mai bună asociere de indici rezultată prin traversarea întregii familii.
3. Corelația constant mare ( $r > 0.99$ ) dintre cele mai bune combinații de indici biv2 și biv3 și inhibiția activității mitodepresive pe ACE demonstrează puterea de predicție a activității biologice a FPIF.
4. Inhibiția activității mitodepresive pe ACE pentru setul de 58 molecule este modelat cel mai bine de biv4. Modelul QSAR pentru inhibiție este:  
$$2.5447E-04 \cdot DTsDeEp2/d2SP2 - 4.32936E-03 \cdot DGjDiP\_p/d\_GP\_ + 1.9849$$
5. Analizând ecuațiile pentru biv1, biv2, biv3 și biv4 observăm că modelul de proprietate care descrie cel mai bine proprietatea este geometric, ceea ce relevă dependența energiei prezise de geometria moleculară. De asemenea, proprietatea atomică joacă un rol important, cardinalitatea, proprietate matematică, identificată în ecuația inițială, fiind apoi înlocuită, la următorul nivel de rafinament, ecuațiile următoare, de mărimi de natură fizico-chimică, sarcina parțială și electronegativitatea, mărimi electrice. O altă observație importantă o constituie tipul superpozării descriptorilor de interacție în descrierea energiei: în ambele ecuații apare atât superpozarea sumativă cât și superpozarea prin sumă armonică. Este de remarcat și modelul de câmp  $p2/d2$  adoptat de 2 din cei mai buni 3 indici și modelul de potențial adoptat de al treilea în descrierea interacției. De aici rezultă că inhibiția activității mitodepresive este produsă cu precădere de o interacție de câmp electric.
6. În ambele ecuații apare linearizarea logaritmică la un termen al regresiei ( $\ln DTsDiE\_p/d\_HE2$  sau  $\ln RGsDiEp2/d2HE2$ ), ceea ce duce la interpretarea că unul din cei doi parametri de structură care generează manifestarea în proprietate biologică este puternic dependent de structură ( $DGsDiPp2/d2SE2$ ) iar celălalt parametru ( $\ln DTsDiE\_p/d\_HE2$  sau  $\ln RGsDiEp2/d2HE2$ ) este slab dependent de structură. Însăși instabilitatea tipului modelului (DT și apoi RG) vine să confirme acest fapt.



### Regresia 2×2 Variată pentru Inhibiție



**Regresia 2×2 Variată Inhibiție vs Inhibiție Prezisă de m4var2 calculată**

### Validarea Puterii de Discriminare a FPIF

Efectuăm analiza de corelație Inhibiție vs. Energie, pentru a stabili dacă cele două mărimi sunt intercorelate. Coeficientul  $r(\text{Inhibiție}, \text{Energie}) = 0.67447152$  dovedește că nu există dependență liniară între cele două mărimi.



**Regresia și Intervalul de Încredere pentru Dependența Liniară Inhibiție - Energie**

Puterea de discriminare a FPIF este dovedită, deoarece cu ajutorul indicilor din FPIF am reușit să modelăm liniar atât Energia în proporție dată de  $r = 0.999495$  (ecuația 13.5) și Inhibiția în proporție dată de  $r = 0.9292013$  (ecuația 13.13), deși cele două mărimi nu sunt dependente liniar ( $r = 0.67447152$ ).

### Concluzii pentru Validarea Modelelor de Proprietate Fragmentală

1. Cel mai bun indice în regresia monovariată nu furnizează cea mai bună corelație în regresia bivariată.
2. Cea mai bună pereche de indici în corelația bivariată nu este o asociere de cei mai ortogonali indici (cum reclamă metoda DCA), ci, o cea mai bună asociere de indici rezultată prin traversarea întregii familii.
3. Suma energiilor de un electron pentru setul de 58 molecule este modelat cel mai bine de ecuația:

$$-54.02 \cdot RTfDeM\_p/d2SP\_ + 697865 \cdot 1/DTsDeE\_1/p\_SE\_ - 43266$$

4. Inhibiția activității mitodepresive pe ACE pentru setul de 58 molecule este modelat cel mai bine de ecuația (13.10):

$$0.937 \cdot DGsDiPp2/d2SE2 - 10.06 \cdot \ln RGsDiEp2/d2HE2 + 14.488$$

5. Modelele de proprietate implementate în FPIF au fost capabile să identifice operatorul sumativ ca regulă compozită în cadrul proprietății "Sum of One-Electron Energy, Extended Hückel Model, Single Point Calculation". A fost pusă în evidență natura preponderent constitutivă a mărimii energiei și preponderent constructivă a mărimii inhibiției.

## Bibliografie

### Bibliografie pentru secțiunea de chimie experimentală

1. A. Ciocioc, N. Vlăsceanu, "Lucrări practice de chimie organică pentru licee", Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1983.
2. S. Mager, A. Donea, I. Hopârtean, A. Benkö, "Lucrări practice de chimie organică", volumul I, Lito. "Babeş-Bolyai", Cluj-Napoca, 1990.
3. S. Mager, I. Hopârtean, A. Donea, A. Benkö, "Lucrări practice de chimie organică", volumul II, Lito. "Babeş-Bolyai", Cluj-Napoca, 1991.
4. SoftShell International Ltd., "ChemWindow Version 5.0.1", Bio-Rad Laboratories, 1600 Ute Avenue, 1997.
5. K. Peter, C. Vollhardt, "Organic Chemistry", H. W. Freeman and Company, New York, 1987.
6. D. J. Pietrzyk, C. W. Frank, "Analytical Chemistry", Academic Press, New York, 1986.
7. G. H. Dazeley, "Organic Chemistry", Cambridge University Press, 1974.
8. I. N. Nesfântu, "Chimie organică cu caracter problematizat-programat", Editura Didactică și Pedagogică, București, 1978.
9. M. Diudea, I. Gutman, L. Jäntschi, "Molecular Topology", Nova Science, Commack, New York, 2000.
10. A. A. Sliusarev, S. V. Jukova, "Biologie" (trad. lb. rusă), Ed. Lumina, Chișinău, 1990.
11. C. Bodea, "Tratat de biochimie vegetală. Partea I: fitochimie, vol. III", Ed. Acad. R.S.R., 1966.

**Bibliografie pentru secțiunea de chimie corelațională**

- 
- <sup>1</sup> Neumann N., Peter P., Insecticidal organophosphates: Nature made them first, *Experientia*, **1987**, *43*, 1235-1237.
- <sup>2</sup> Nisbett, R. E., Fong, G. F., Lehman, D. R., Cheng, P. W., Teaching Reasoning, *Science*, **1987**, *238*, 625-631.
- <sup>3</sup> Kachigan, S. K., Statistical Analysis: An Interdisciplinary Introduction to Univariate and Multivariate Methods, New York, *Redius Press*, **1986**.
- <sup>4</sup> Runyon, R. P., Haber, A., Fundamentals of Behavioral Statistics. Reading, MA, *Addison-Wesley*, **1976**.
- <sup>5</sup> Hays, W. L., Statistics, New York, *CBS College Publishing*, **1988**.
- <sup>6</sup> Kendall, M., Stuart, A., The Advanced Theory of Statistics (Vol. 2), New York, *Hafner*, 1979.
- <sup>7</sup> Galton, F., Co-relations and Their Measurement, *Proceedings of the Royal Society of London*, **1888**, *45*, 135-145.
- <sup>8</sup> Pearson, K., Regression, Heredity, and Panmixia, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, **1896**, *Ser. A, 187*, 253-318.
- <sup>9</sup> Gibbons, J. D., Nonparametric Methods for Quantitative Analysis, New York, *Holt, Rinehart and Winston*, **1976**.
- <sup>10</sup> Olds, E. G., The 5% Significance Levels for Sums of Squares of Rank Differences and a Correction, *Annals of Mathematical Statistics*, **1949**, *20*, 117-118.
- <sup>11</sup> Hotelling, H., Pabst, M. R., Rank Correlation and Tests of Significance Involving no Assumption of Normality, *Annals of Mathematical Statistics*, **1936**, *7*, 29-43.
- <sup>12</sup> Gilbert R., Goodacre R., Woodward A.M., Kell D.B.; Using Genetic Programming in Analysis of Chromatographic Data for a Series of Bromo-Alkenes, *Anal. Chem.*, **1997**, *69(21)*, 4381-4389.
- <sup>13</sup> Goldberger G. M.; Duncan O. D., Structural Equation Models in the Social Sciences, New York, *Seminar Press*, **1989**.
- <sup>14</sup> Siegel, S., Castellan, N. J., Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences, New York, *McGraw-Hill*, **1988**.
- <sup>15</sup> Kendall, M. G., Rank Correlation Methods, London, *Griffin*, **1975**.

- 
- <sup>16</sup> Everitt, B. S., *The Analysis of Contingency Tables*, London, *Chapman and Hall*, **1977**.
- <sup>17</sup> Siegel, S., *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, New York: McGraw-Hill, 1956.
- <sup>18</sup> Siegel, A. E., Film-Mediated Fantasy Aggression and Strength of Aggressive Drive, *Child Development*, **1956**, 27, 365-378.
- <sup>19</sup> Coombs, C. H., Psychological Scaling Without a Unit of Measurement, *Psychological Review*, **1950**, 57, 145-158.
- <sup>20</sup> Conover, W. J., Some Reasons For Not Using the Yates Continuity Correction on 2x2 Contingency Tables, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1974**, 69, 374-376.
- <sup>21</sup> Mantel, N., Comment and Suggestion on the Yates Continuity Correction, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1974**, 69, 378-380.
- <sup>22</sup> Darlington, R. B., *Regression and Linear Models*, New York, *McGraw-Hill*, **1990**.
- <sup>23</sup> Pedhazur, E. J., *Multiple Regression in Behavioral Research*, New York, *Holt, Rinehart, and Winston*, **1973**.
- <sup>24</sup> Younger, M. S., *A First Course in Linear Regression* (2nd ed.), Boston, *Duxbury Press*, **1985**.
- <sup>25</sup> Jäntschi L., Optimizarea Fazei Mobile la Amestecuri de Trei Solvenți, *Lucre de Licență*, Univ. B.-B., Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Cluj-Napoca, 1997, 74 pag.
- <sup>26</sup> Nașcu H., Jäntschi L., Hodișan T., Cimpoi C., Câmpan G., Some Applications of Statistics in Analytical Chemistry, *Review Anal. Chem.*, **1999**, 47 pag.
- <sup>27</sup> Diudea M., Gutman I., Jäntschi L., *Molecular Topology*, Nova Science, Commack, New York, Chapter 9: Elements of Statistics, in press (22 pag.), **1999**.
- <sup>28</sup> Diudea M., Gutman I., Jäntschi L., "Molecular Topology", Nova Science, New York, 2000.
- <sup>29</sup> Diudea M., Jäntschi L., Opreș D., QSAR between FPIF and Biological Activity of Dipeptides, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, submitted.
- <sup>30</sup> Cocchi M., Johansson E., Amino Acids Characterization by Grid and Multivariate Data Analysis, *Quant. Struct. Act. Relat.*, **1993**, 12, 1-8.