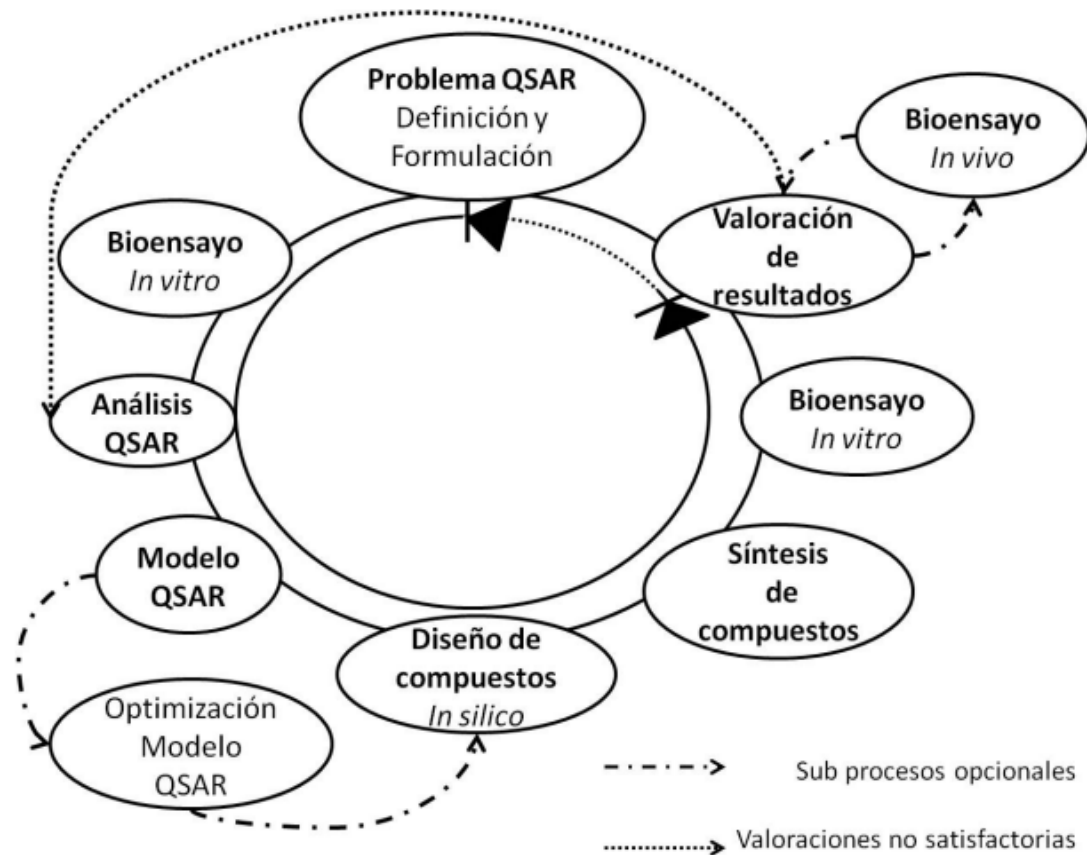


# HERRAMIENTAS PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ANÁLISIS CUANTITATIVO DE RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-BIORESPUESTA (Q.S.A.R.)

**CURSO DE PROFUNDIZACIÓN PEDECIBA-QUÍMICA**

**NOVIEMBRE 2022**



**Dr. Hugo Cerecetto**  
**Dr. Marcos Couto**

# Parámetros y descriptores hidrofóbicos

Type	Descriptors
Hydrophobic Parameters	Partition coefficient ; log P
	Hansch's substitution constant; $\pi$
	Hydrophobic fragmental constant; $f, f'$
	Distribution coefficient; log D
	Apparent log P
	Capacity factor in HPLC; log $k'$ , log $k'W$
	Solubility parameter; log S

# Parámetros y descriptores electrónicos

Type	Descriptors
Electronic Parameters	Hammett constant; $\sigma$ , $\sigma^+$ , $\sigma^-$
	Taft's inductive (polar) constant; $\sigma^*$
	Swain and Lupton field parameter
	Ionization constant; $pK_a$ , $\Delta pK_a$
	Chemical shifts: IR, NMR

# Parámetros y descriptores electrónicos

Type	Descriptors
Electronic Parameters	Hammett constant; $\sigma$ , $\sigma^+$ , $\sigma^-$

Según la Ec. De Hammett el valor sigma depende de los efectos **inductivos** y de **resonancia**

# Parámetros y descriptores electrónicos

Type	
Electronic Parameters	Swain and Lupton field parameter

Swain y Lupton describen dos nuevos parámetros **R (resonancia)** y **F (field, campo)** para:

**R** cuantificar los efectos de resonancia de un sustituyente

**F** cuantificar la contribución por efecto inductivo de un sustituyente

# Parámetros y descriptores electrónicos

Type

Electronic Parameters

Swain and Lupton field parameter

[RETURN TO ISSUE](#) | [< PREV](#) [ARTICLE](#) [NEXT >](#)

## A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters

Corwin. Hansch, A. Leo, and R. W. Taft

**Cite this:** *Chem. Rev.* 1991, 91, 2, 165–195

Publication Date: March 1, 1991

<https://doi.org/10.1021/cr00002a004>

© American Chemical Society

[RIGHTS & PERMISSIONS](#)

Article Views

52650

Altmetric

41

Citations

6428

[LEARN ABOUT THESE METRICS](#)

Share

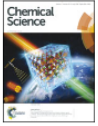


TABLE I. Hammett and Modified Swain-Lupton Constants<sup>a,d</sup>

	substituent	$\sigma_m$	$\sigma_p$	$F^b$	$R^c$	ref(s)
1.	BF <sub>2</sub>	0.32	0.48	0.26	0.22	109
2.	Br	0.39	0.23	0.45	-0.22	183
3.	GeBr <sub>3</sub>	0.66	0.73	0.61	0.12	139
4.	SiBr <sub>3</sub>	0.48	0.57	0.44	0.13	139
5.	Cl	0.37	0.23	0.42	-0.19	183
6.	HgCl	0.33	0.35	0.33	0.02	74
7.	SO <sub>2</sub> Cl	1.20	1.11	1.16	(-0.05)	134
8.	SCl	0.44	0.48	0.42	0.06	74
9.	ICl <sub>2</sub>	1.10	1.11	1.03	0.08	110
10.	P(O)Cl <sub>2</sub>	0.78	0.90	0.70	0.20	74
11.	PCl <sub>2</sub>	0.54	0.61	0.50	0.11	164
12.	P(S)Cl <sub>2</sub>	0.70	0.80	0.63	0.17	74
13.	GeCl <sub>3</sub>	0.71	0.79	0.65	0.14	139
14.	SiCl <sub>3</sub>	0.48	0.56	0.44	0.12	139
15.	F	0.34	0.06	0.45	-0.39	183
16.	HgF	0.34	0.33	0.35	-0.02	74
17.	SOF	0.74	0.83	0.67	0.16	74
18.	SO <sub>2</sub> F	0.80	0.91	0.72	0.19	142
19.	IF <sub>2</sub>	0.85	0.83	0.82	0.01	110
20.	POF <sub>2</sub>	0.81	0.89	0.74	0.15	164
21.	PF <sub>2</sub>	0.49	0.59	0.44	0.15	109
22.	GeF <sub>3</sub>	0.85	0.97	0.76	0.21	139
23.	SF <sub>3</sub>	0.70	0.80	0.63	0.17	110
24.	SiF <sub>3</sub>	0.54	0.69	0.47	0.22	164
25.	IF <sub>4</sub>	1.07	1.15	0.98	0.17	110
26.	PF <sub>4</sub>	0.63	0.80	0.54	0.26	110
27.	SF <sub>5</sub>	0.61	0.68	0.56	0.12	179
28.	I	0.35	0.18	0.42	-0.24	183
29.	IO	0.58	0.62	0.55	0.07	63
30.	IO <sub>2</sub>	0.68	0.78	0.61	0.17	170
31.	NO	0.62	0.91	0.49	0.42	107
32.	NO <sub>2</sub>	0.71	0.78	0.65	0.13	183
33.	ONO <sub>2</sub>	0.55	0.70	0.48	0.22	74
34.	N=N <sup>+</sup>	1.76	1.91	1.58	0.33	182
35.	N=N <sup>+</sup> (BF <sub>4</sub> ) <sup>-</sup>	1.65	1.79	1.48	0.31	88
36.	NNO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.00	-0.43	0.20	-0.63	112
37.	N <sub>3</sub>	0.37	0.08	0.48	-0.40	130
38.	O <sup>-</sup>	-0.47	(-0.81)	-0.26	(-0.55)	181
39.	SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-0.02	-0.05	0.03	-0.08	135
40.	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.30	0.35	0.29	0.06	81
41.	S	-0.36	-1.21	0.03	-1.24	74, 97
42.	AsO <sub>2</sub> H <sup>-</sup>	0.00	-0.02	0.04	-0.06	74, 87
43.	H	0.00	0.00	0.03	0.00	-
44.	NHNO <sub>2</sub>	0.91	0.57	0.99	-0.42	112
45.	OH	0.12	-0.37	0.33	-0.70	183
46.	S(O)OH	-0.04	-0.07	0.01	-0.08	74
47.	PO <sub>2</sub> H <sup>-</sup>	0.20	0.26	0.19	0.07	183
48.	OPO <sub>2</sub> H <sup>-</sup>	0.29	0.00	0.41	-0.41	74
49.	SH	0.25	0.15	0.30	-0.15	183
50.	B(OH) <sub>2</sub>	-0.01	0.12	-0.03	0.15	170
51.	NH <sub>2</sub>	-0.16	-0.66	0.08	-0.74	183
52.	NHOH	-0.04	-0.34	0.11	-0.45	87
53.	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0.53	0.60	0.49	0.11	170
54.	PO(OH) <sub>2</sub>	0.36	0.42	0.34	0.08	74
55.	PH <sub>2</sub>	0.06	0.05	0.09	-0.04	74
56.	B(OH) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-0.48	-0.44	-0.42	-0.02	90
57.	GeH <sub>3</sub>	0.00	0.01	0.03	-0.02	74, 280
58.	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0.86	0.60	0.92	-0.32	181
59.	NHNH <sub>2</sub>	-0.02	-0.55	0.22	-0.77	87
60.	SiH <sub>3</sub>	0.05	0.10	0.06	0.04	110
61.	CBr <sub>3</sub>	0.28	0.29	0.28	0.01	165
62.	CClF <sub>2</sub>	0.42	0.46	0.40	0.06	74
63.	5-chloro-1-tetrazolyl	0.60	0.61	0.58	0.03	165
64.	COCl	0.51	0.61	0.46	0.15	164
65.	N=CCl <sub>2</sub>	0.21	0.13	0.26	-0.13	165
66.	CCl <sub>3</sub>	0.40	0.46	0.38	0.09	170
67.	OCCl <sub>3</sub>	0.43	0.35	0.46	-0.11	74
68.	COF	0.55	0.70	0.48	0.22	110
69.	OCF <sub>2</sub> O	0.36	0.36	0.36	0.00	153
70.	CF <sub>3</sub>	0.43	0.54	0.38	0.16	183
71.	HgCF <sub>3</sub>	0.29	0.32	0.29	0.03	74
72.	HgSCF <sub>3</sub>	0.39	0.42	0.38	0.04	74
73.	I=NSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	1.30	1.35	1.20	0.15	63
74.	N=NCF <sub>3</sub>	0.56	0.68	0.50	0.18	74
75.	OCF <sub>3</sub>	0.38	0.35	0.39	-0.04	145
76.	SOCF <sub>3</sub>	0.63	0.69	0.58	0.11	163
77.	SeOCF <sub>3</sub>	0.81	0.83	0.76	0.07	74

# Parámetros y descriptores electrónicos

Swain and Lupton field parameter



From the journal:  
Chemical Science

## Deciphering the mechanism of O<sub>2</sub> reduction with electronically tunable non-heme iron enzyme model complexes†

Check for updates

Roshaan Surendhran,<sup>a</sup> Alexander A. D'Arpino,<sup>a</sup> Bao Y. Sciscent,<sup>a</sup> Anthony F. Cannella,<sup>a</sup> Alan E. Friedman,<sup>b</sup> Samantha N. MacMillan,<sup>c</sup> Rupal Gupta<sup>d</sup> and David C. Lacy<sup>a\*</sup>

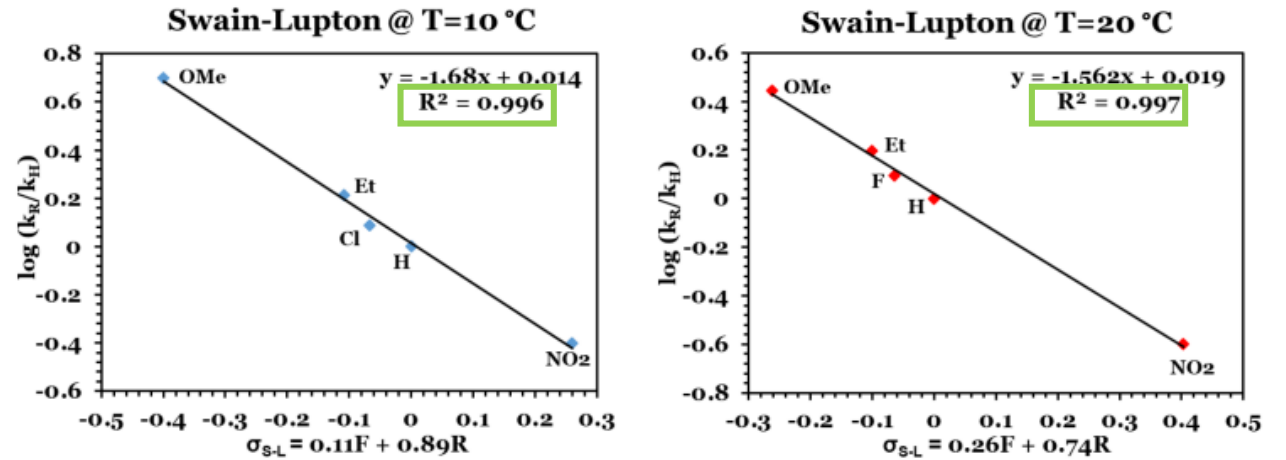
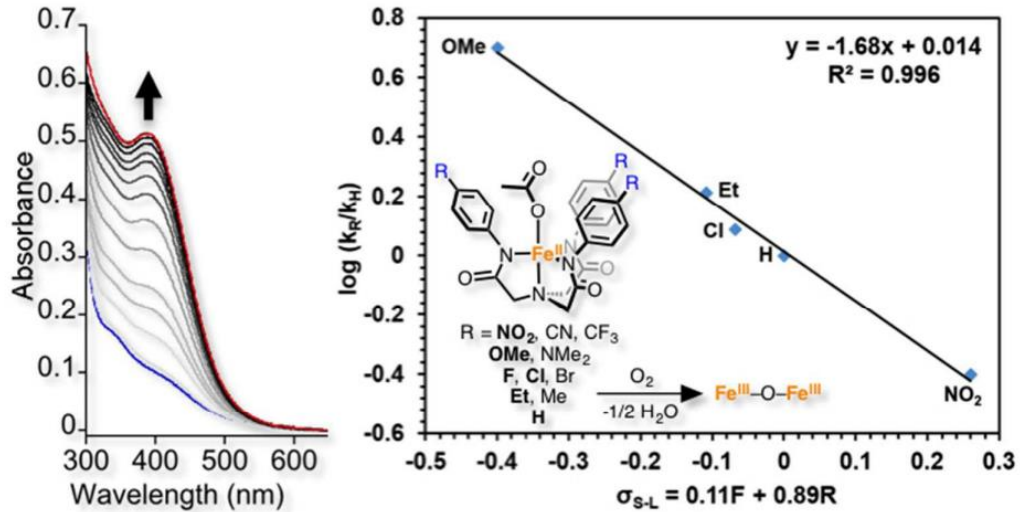


Figure 7a. Swain-Lupton plots at 10 °C (left) and 20 °C (right – same as Figure 5 in manuscript) in DMA.

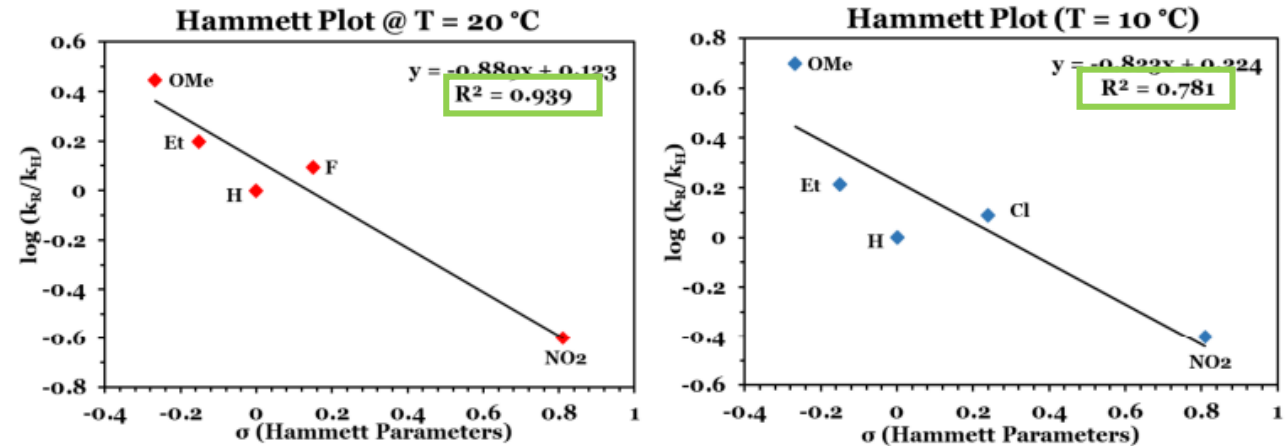


Figure 7b. Hammett plots at 10 °C (left) and 20 °C (right) in DMA.

Hammett plot in O<sub>2</sub> reduction by synthetic heme iron complexes

# Parámetros y descriptores electrónicos

Type	Descriptors
Electronic Parameters	Chemical shifts: IR, NMR

La RMN es una de las técnicas más importantes para la elucidación estructural de moléculas simples y complejas, además de para el entendimiento detallado de algunos procesos importantes, incluido la configuración estructural, los mecanismos de reacción, dinámica molecular, equilibrio químico, genómica estructural e incluso estructuras tridimensionales de proteínas en solución acuosa.

Por otra parte, la RMN es una técnica no destructiva; es decir, los compuestos siempre se pueden recuperar. Dado que la información química en la espectroscopia de RMN es codificada en forma de cambio en el desplazamiento químico, intensidad y multiplicidad, estos datos pueden usarse en el desarrollo de bases de datos. En la espectroscopia de RMN, el grado de desplazamiento químico se compone principalmente de dos términos, como diamagnético y paramagnético, para los cuales, el término diamagnético está directamente relacionado con el potencial electrostático en el núcleo, mientras que el término paramagnético depende principalmente de la configuración orbital.



# Parámetros y descriptores electrónicos

Dalton  
Transactions



PAPER

View Article Online  
View Journal | View Issue

Check for updates

Cite this: *Dalton Trans.*, 2021, 50, 1651

## New Pd–Fe ferrocenyl antiparasitic compounds with bioactive 8-hydroxyquinoline ligands: a comparative study with their Pt–Fe analogues†

Ferianys Rivas, <sup>a</sup> Andrea Medeiros, <sup>b,c</sup> Cristina Quiroga, <sup>b</sup> Diego Benítez, <sup>b</sup> Marcelo Comini, <sup>b</sup> Esteban Rodríguez-Arce, <sup>a</sup> Ignacio Machado, <sup>d</sup> Hugo Cerecetto <sup>e</sup> and Dinorah Gambino <sup>a\*</sup>

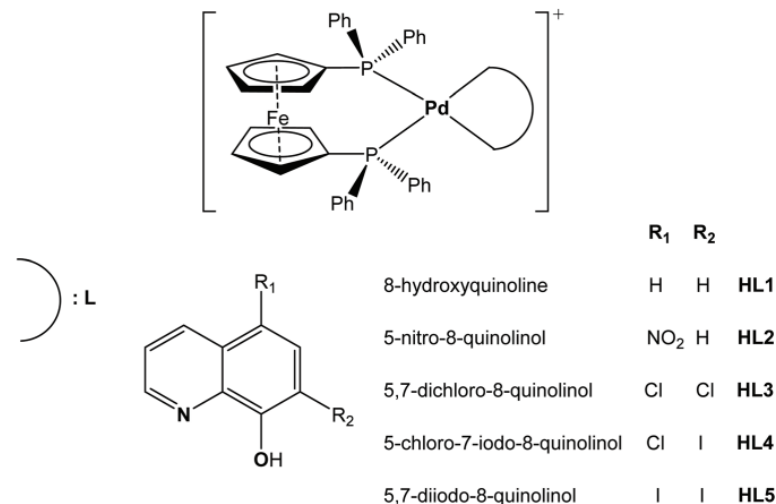


Fig. 1 Structure of the 8-hydroxyquinoline derivatives, HL, and of the new heterobimetallic 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) derivatives, [Pd<sup>II</sup>(L)(dppf)](PF<sub>6</sub>).

**Variable dependiente:** log<sub>10</sub> de los valores de IC<sub>50</sub> en *T. brucei*

**Variables independientes:** propiedades lipofílicas, electrónicas y estéricas/topológicas, según el enfoque extratermodinámico (análisis de Hansch).

**Descriptor lipofílico:** RM

**Descriptor electrónico:** espectros de 1H-RMN

**Descriptor estérico/topológica** (también como variable electrónica): se definió un **descriptor categórico**

# Parámetros y descriptores electrónicos

Observaron que las **señales de 1HRMN** de del motivo ciclopentadienilo **dependían en gran medida de la coordinación y la naturaleza del compuesto.**

En consecuencia, como descriptor usaron  $\Delta\delta$ , definido como la mayor diferencia entre  $\delta$  de protones de estructura de ciclopentadienilo en los complejos y  $\delta$  de protones de estructura de ciclopentadienilo sin coordinación

**Table 3** Lipophilicity ( $R_f$ ,  $R_M$ ) of the new  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})(\text{dppf})](\text{PF}_6)$  compounds, their  $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{L})(\text{dppf})](\text{PF}_6)$  analogues and the previously reported  $[\text{M}(\text{L}')(\text{dppf})](\text{PF}_6)$  compounds, where  $\text{M} = \text{Pd}(\text{II})$  or  $\text{Pt}(\text{II})$  and  $\text{HL}' = \text{HTrop}$ ,  $\text{HHino}$ ,  $\text{HTN}$ ,  $\text{HTM}$ ,  $\text{HTE}$  or  $\text{HTF}$  (Fig. 5). The  $\text{IC}_{50}$  value against the infective stage of *T. brucei* is included.  $R_M = \log_{10} [(1/R_f) - 1]$  and  $\Delta\delta$  values (defined in the next section)

Compound	$R_f$	$R_M$	$\Delta\delta^d$	<i>T. brucei</i> GFP $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}/\mu\text{M}$	Compound	$R_f$	$R_M$	$\Delta\delta^d$	<i>T. brucei</i> GFP $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}/\mu\text{M}$
Pd-dppf-L1	0.15	0.76	1.13	$0.9 \pm 0.2$	Pt-dppf-L1 <sup>c</sup>	0.13	0.84	1.24	$0.3 \pm 0.1$
Pd-dppf-L2	0.06	1.21	—	$0.33 \pm 0.09$	Pt-dppf-L2 <sup>c</sup>	0.10	0.97	1.31	$0.93 \pm 0.03$
Pd-dppf-L3	0.12	0.88	—	$4.5 \pm 0.1$	Pt-dppf-L3 <sup>c</sup>	0.11	0.91	1.33	$0.22 \pm 0.01$
Pd-dppf-L4	0.07	1.15	—	$4.8 \pm 0.5$	Pt-dppf-L4 <sup>c</sup>	0.08	1.04	1.12	$0.14 \pm 0.05$
Pd-dppf-L5	0.04	1.34	—	$7 \pm 4$	Pt-dppf-L5 <sup>c</sup>	0.08	1.07	1.12	$0.22 \pm 0.04$
Pd-dppf-Hino <sup>a</sup>	0.09	1.02	0.80	$1.2 \pm 0.1$	Pt-dppf-Hino <sup>a</sup>	0.10	0.95	0.73	$4.5 \pm 0.1$
Pd-dppf-Trop <sup>a</sup>	0.11	0.93	0.56	$1.3 \pm 0.1$	Pt-dppf-Trop <sup>a</sup>	0.15	0.76	0.47	$2.1 \pm 0.1$
Pd-dppf-TF <sup>b</sup>	0.33	0.31	0.82	$1.56 \pm 0.04$	Pt-dppf-TF <sup>b</sup>	0.31	0.35	0.79	$1.01 \pm 0.04$
Pd-dppf-TE <sup>b</sup>	0.41	0.16	0.83	$0.98 \pm 0.06$	Pt-dppf-TE <sup>b</sup>	0.41	0.16	0.81	$0.52 \pm 0.03$
Pd-dppf-TM <sup>b</sup>	0.46	0.07	0.85	$0.93 \pm 0.03$	Pt-dppf-TM <sup>b</sup>	0.44	0.10	0.77	$0.60 \pm 0.03$
Pd-dppf-TN <sup>b</sup>	0.48	0.03	0.83	$0.90 \pm 0.05$	Pt-dppf-TN <sup>b</sup>	0.51	-0.02	0.82	$0.77 \pm 0.02$

<sup>a</sup> Data from ref. 17. <sup>b</sup> Data from ref. 18. <sup>c</sup> Data from ref. 19. <sup>d</sup>  $\Delta\delta$ :  $\delta_{\text{dppf in complex}} - \delta_{\text{free dppf}}$ .

# Parámetros y descriptores electrónicos

Observaron que las **señales de 1HRMN** de del motivo ciclopentadienilo **dependían en gran medida de la coordinación y la naturaleza del compuesto.**

En consecuencia, como descriptor usaron  $\Delta\delta$ , definido como la mayor diferencia entre  $\delta$  de protones de estructura de ciclopentadienilo en los complejos y  $\delta$  de protones de estructura de ciclopentadienilo sin coordinación

**Table 3** Lipophilicity ( $R_f$ ,  $R_M$ ) of the new  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})(\text{dppf})](\text{PF}_6)$  compounds, their  $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{L})(\text{dppf})](\text{PF}_6)$  analogues and the previously reported  $[\text{M}(\text{L}')(\text{dppf})](\text{PF}_6)$  compounds, where  $\text{M} = \text{Pd}(\text{II})$  or  $\text{Pt}(\text{II})$  and  $\text{HL}' = \text{HTrop}$ ,  $\text{HHino}$ ,  $\text{HTN}$ ,  $\text{HTM}$ ,  $\text{HTE}$  or  $\text{HTF}$  (Fig. 5). The  $\text{IC}_{50}$  value against the infective stage of *T. brucei* is included.  $R_M = \log_{10} [(1/R_f) - 1]$  and  $\Delta\delta$  values (defined in the next section)

Compound	$R_f$	$R_M$	$\Delta\delta^d$	<i>T. brucei</i> GFP $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}/\mu\text{M}$	Compound	$R_f$	$R_M$	$\Delta\delta^d$	<i>T. brucei</i> GFP $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}/\mu\text{M}$
Pd-dppf-L1	0.15	0.76	1.13	$0.9 \pm 0.2$	Pt-dppf-L1 <sup>c</sup>	0.13	0.84	1.24	$0.3 \pm 0.1$
Pd-dppf-L2	0.06	1.21	—	$0.33 \pm 0.09$	Pt-dppf-L2 <sup>c</sup>	0.10	0.97	1.31	$0.93 \pm 0.03$
Pd-dppf-L3	0.12	0.88	—	$4.5 \pm 0.1$	Pt-dppf-L3 <sup>c</sup>	0.11	0.91	1.33	$0.22 \pm 0.01$
Pd-dppf-L4	0.07	1.15	—	$4.8 \pm 0.5$	Pt-dppf-L4 <sup>c</sup>	0.08	1.04	1.12	$0.14 \pm 0.05$
Pd-dppf-L5	0.04	1.34	—	$7 \pm 4$	Pt-dppf-L5 <sup>c</sup>	0.08	1.07	1.12	$0.22 \pm 0.04$
Pd-dppf-Hino <sup>a</sup>	0.09	1.02	0.80	$1.2 \pm 0.1$	Pt-dppf-Hino <sup>a</sup>	0.10	0.95	0.73	$4.5 \pm 0.1$
Pd-dppf-Trop <sup>a</sup>	0.11	0.93	0.56	$1.3 \pm 0.1$	Pt-dppf-Trop <sup>a</sup>	0.15	0.76	0.47	$2.1 \pm 0.1$
Pd-dppf-TF <sup>b</sup>	0.33	0.31	0.82	$1.56 \pm 0.04$	Pt-dppf-TF <sup>b</sup>	0.31	0.35	0.79	$1.01 \pm 0.04$
Pd-dppf-TE <sup>b</sup>	0.41	0.16	0.83	$0.98 \pm 0.06$	Pt-dppf-TE <sup>b</sup>	0.41	0.16	0.81	$0.52 \pm 0.03$
Pd-dppf-TM <sup>b</sup>	0.46	0.07	0.85	$0.93 \pm 0.03$	Pt-dppf-TM <sup>b</sup>	0.44	0.10	0.77	$0.60 \pm 0.03$
Pd-dppf-TN <sup>b</sup>	0.48	0.03	0.83	$0.90 \pm 0.05$	Pt-dppf-TN <sup>b</sup>	0.51	-0.02	0.82	$0.77 \pm 0.02$

<sup>a</sup> Data from ref. 17. <sup>b</sup> Data from ref. 18. <sup>c</sup> Data from ref. 19. <sup>d</sup>  $\Delta\delta$ :  $\delta_{\text{dppf in complex}} - \delta_{\text{free dppf}}$ .

# Parámetros y descriptores electrónicos

Realizaron la matriz de correlación para los descriptores fisicoquímicos utilizados y no se obtuvieron correlaciones cruzadas entre las variables independientes. Por lo tanto, estos parámetros son ortogonales, lo que permite su uso seguro en el análisis de regresión multilineal.

En todos los casos se obtuvieron correlaciones no estadísticamente significativas cuando se estudió cada uno de los descriptores como única variable independiente con la población completa de compuestos. En consecuencia, se estudiaron regresiones multivariantes entre las actividades biológicas y los descriptores fisicoquímicos. Considerando los 18 compuestos estudiados y las variables RM,  $\Delta\delta$  e  $IV_{Pd}$  o las variables  $RM^2$ ,  $\Delta\delta$  e  $IV_{Pd}$  se obtuvieron correlaciones estadísticamente pobres,  $r_{adj}^2 = 0,23887$  y  $0,21535$ , respectivamente. Ambas ecuaciones generadas predijeron deficientemente las actividades de los derivados Pt-dppf-L2 y Pt-dppfHino.

Sin embargo, cuando estos complejos de Pt se trataron como valores atípicos, se obtuvo una mejor correlación

$$\begin{aligned} \log_{10}(IC_{50}) &= 0.628(\pm 0.187) - 1.202(\pm 0.189)\Delta\delta \\ &\quad + 0.257(\pm 0.087)IV_{Pd} \end{aligned} \quad (2)$$
$$r_{adj}^2 = 0.7573, FF = 24.2, p = 0.00004, n = 16$$

# Parámetros y descriptores estéricos

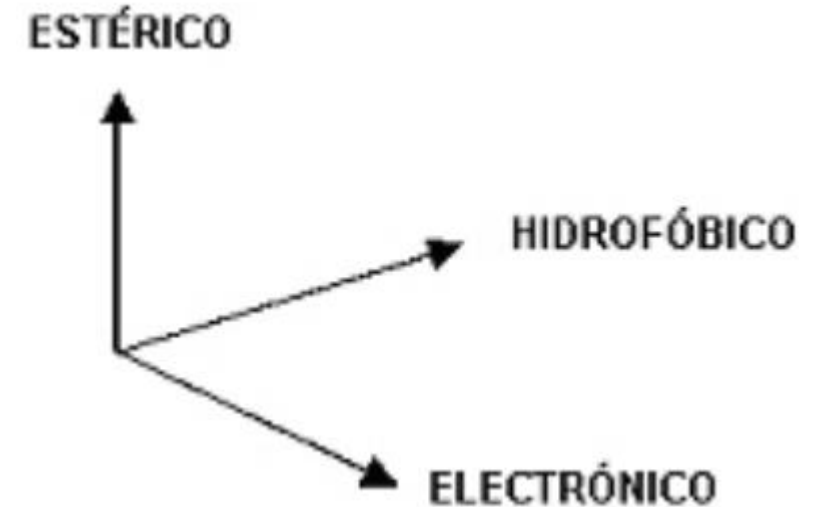
Type	Descriptors
Steric Parameters	Taft's steric parameter; Es
	Molar volume; MV
	Van der waals radius
	Van der waals volume
	Molar refractivity; MR
	Parachor
	Sterimol

Las propiedades o parámetros fisicoquímicos utilizados en los modelos de QSAR clásico se pueden clasificar de forma general en tres grupos.

En la actualidad se adosaron parámetros teóricos obtenidos por mecánica cuántica o aproximaciones matemáticas

- Hidrofóbico
- Electrónico
- Estérico

Idealmente los parámetros fisicoquímicos seleccionados para el o los modelos deben ser ortogonales entre si, quiere decir que cuando una propiedad se modifica, esa variación no se transfiera al resto de los parámetros, por eso debe haber la menor correlación o mínima covarianza posible entre ellos



# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

$$\text{Log } (1/C) = k_1 (\log P) - k_2 (\log P)^2 + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5$$

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

$$\text{Log (1/C)} = k_1 (\text{log } P) - k_2 (\text{log } P)^2 + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5$$

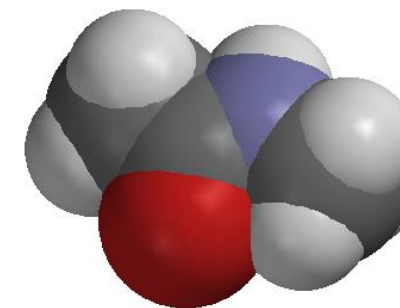
La **TOPOLOGÍA** global de un compuesto puede ser descripta en términos de las propiedades **estéricas** de los sustituyentes y sub-unidades.

Los **descriptores estéricos** más usados en QSAR han sido:

- Constante estérica de Taft ( $E_s$ )
- Refractividad molar (MR)
- Parámetros estéricos de Verloop / STERIMOL (L,  $B_4$  o  $B_5$ )

Todos derivan del radio de van der Waals (rvdW).

rvd = mínima distancia entre dos átomos no enlazados



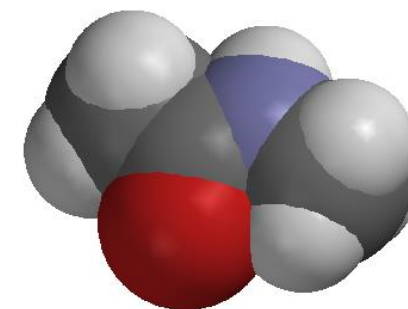


## Ecuación de Taft

Fue desarrollado por **Robert W. Taft en 1952** como una modificación a la ecuación de Hammett. Mientras que la ecuación de Hammett explica cómo los efectos de campo, inductivos y de resonancia influyen en las velocidades de reacción, la ecuación de Taft también describe los efectos estéricos de un sustituyente.

La ecuación de Taft se describe como

$$\log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$



# Ecuación de Taft

La ecuación de Taft se escribe como

$$\log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$

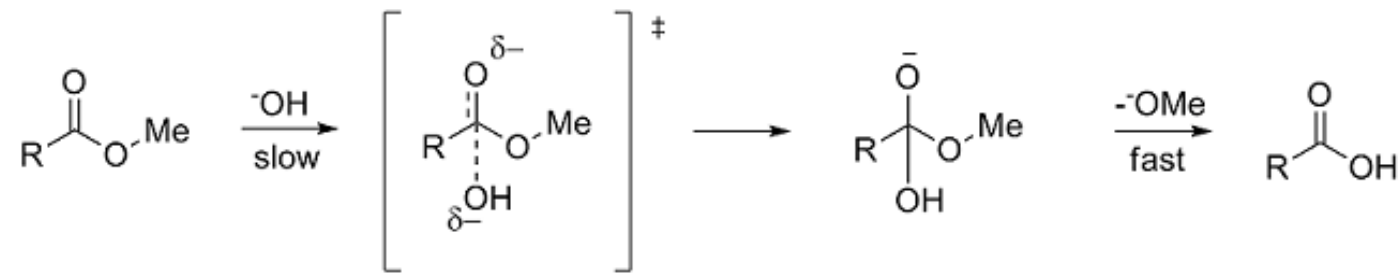
En donde  $\log \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}}$  es la relación de la velocidad de la reacción sustituida en comparación con la reacción de referencia,  $\rho^*$  es el factor de sensibilidad de la reacción a los efectos polares,  $\sigma^*$  es la constante del sustituyente polar que describe el campo y los efectos inductivos del sustituyente,  $\delta$  es el factor de sensibilidad para la reacción a los efectos estéricos, y  $E_s$  es la constante del sustituyente estérico.

# Constantes de sustituyentes polares, $\sigma^*$

Las constantes de sustituyentes polares describen la forma en que un sustituyente influirá en una reacción a través de efectos polares (inductivos, de campo y de resonancia). Para determinar  $\sigma$  Taft estudió la hidrólisis de ésteres metílicos (RCOOME).

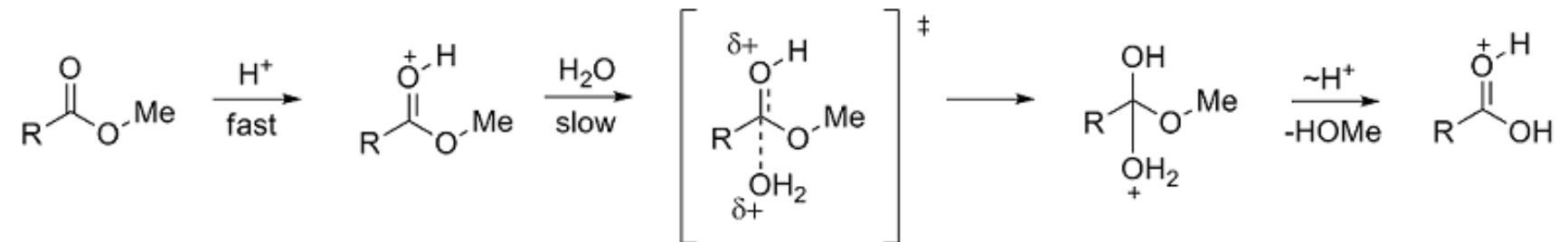
El uso de tasas de hidrólisis de ésteres para estudiar los efectos polares fue sugerido por primera vez por **Ingold en 1930**. La hidrólisis de ésteres puede ocurrir a través de mecanismos catalizados por ácidos y bases, los cuales proceden a través de un intermedio tetraédrico. En el mecanismo catalizado por una base, el reactivo pasa de una especie neutra a un intermedio cargado negativamente en el paso (lento) determinante de la velocidad:

Base Catalyzed Ester Hydrolysis:



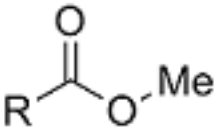
mientras que en el mecanismo catalizado por un ácido, un reactivo cargado positivamente pasa a un intermedio cargado positivamente.

Acid Catalyzed Ester Hydrolysis:



## Constantes de sustituyentes polares, $\sigma^*$

Debido a los intermedios tetraédricos similares, Taft propuso que, en condiciones idénticas, cualquier factor estérico debería ser casi el mismo para los dos mecanismos y, por lo tanto, no influiría en la relación de las tasas. Sin embargo, **debido a la diferencia en la acumulación de carga** en los pasos de determinación de la velocidad, se propuso que los efectos polares solo influirían en la velocidad de reacción de la **reacción catalizada por la base**, ya que se formaba una nueva carga. Definió la constante del sustituyente polar  $\sigma^*$  como

$$\sigma^* = \left( \frac{1}{2.48\rho^*} \right) \left[ \log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right)_B - \log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right)_A \right]$$


donde  $\log(k_s/k_{\text{CH}_3})_B$  es la relación de la velocidad de la reacción catalizada por base en comparación con la reacción de referencia,  $\log(k_s/k_{\text{CH}_3})_A$  es la relación de la velocidad de la reacción catalizada por ácido en comparación con la reacción de referencia, y  $\rho^*$  es una constante de reacción que describe la sensibilidad de la serie de reacciones. Para la serie de reacciones de definición,  $\rho^*$  se estableció en 1 y R = metilo se definió como la reacción de referencia ( $\sigma^* = \text{cero}$ ). El factor de 1/2,48 se incluye para hacer que  $\sigma^*$  sea similar en magnitud a los valores de  $\sigma$  de Hammett.

## Factor de sensibilidad polar, $\rho^*$

Similar a los valores  $\rho$  para los gráficos de Hammett, el factor de sensibilidad polar  $\rho^*$  para los gráficos de Taft describirá la susceptibilidad de una serie de reacciones a los efectos polares. Cuando los efectos estéricos de los sustituyentes no influyen significativamente en la velocidad de reacción, la ecuación de Taft se simplifica a una forma de la ecuación de Hammett:

El factor de sensibilidad polar  $\rho^*$  puede obtenerse trazando la relación de las velocidades de reacción medidas ( $k_s$ ) en comparación con la reacción de referencia  $k_{\text{CH}_3}$  frente a los valores  $\sigma^*$  para los sustituyentes. Esta gráfica dará una línea recta con una pendiente igual a  $\rho^*$ .

$$\log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right) = \rho^* \sigma^*$$

# Factor de sensibilidad polar, $\rho^*$

Similar al valor de Hammett  $\rho$ :

$$\log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right) = \rho^* \sigma^*$$

Si  $\rho^* > 1$ , la reacción acumula carga negativa en el estado de transición y es acelerada por grupos atractores de electrones.

Si  $1 > \rho^* > 0$ , se acumula carga negativa y la reacción es levemente sensible a los efectos polares.

Si  $\rho^* = 0$ , la reacción no está influenciada por efectos polares.

Si  $0 > \rho^* > -1$ , se acumula carga positiva y la reacción es levemente sensible a los efectos polares.

Si  $-1 > \rho^*$ , la reacción acumula carga positiva y es acelerada por grupos donantes de electrones

# Constantes de sustituyentes estéricos, $E_s$

De la misma manera que Hammett derivó relaciones cuantitativas para los efectos electrónicos, **Taft** definió los **parámetros estéricos**,  $E_s$ , basándose en la reacción de referencia de la hidrólisis de los acetatos  $\alpha$  sustituidos ( $XCH_2CO_2Me$ ).

Aunque la hidrólisis de ésteres catalizada por ácido y catalizada por base da estados de transición para los pasos determinantes de la velocidad que tienen diferentes densidades de carga, sus estructuras difieren solo en dos átomos de hidrógeno. Por tanto, Taft asumió que los efectos estéricos influirían por igual en ambos mecanismos de reacción. Debido a esto, la constante del sustituyente estérico  $E_s$  se determinó únicamente a partir de la reacción catalizada por ácido, ya que esto no incluiría efectos polares.  $E_s$  se definió como

$$E_s = \frac{1}{\delta} \log \left( \frac{k_s}{k_{CH_3}} \right)$$

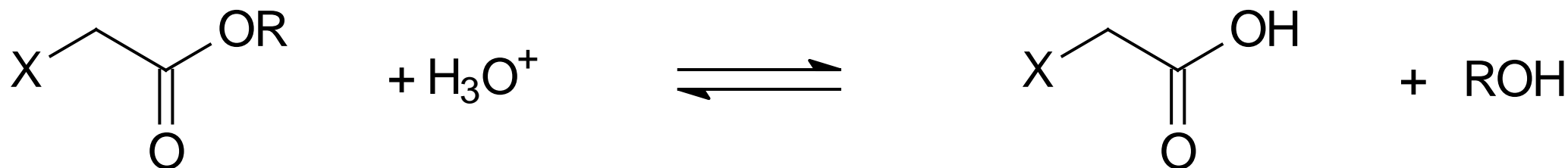
# Constantes de sustituyentes estéricos, $E_s$

$E_s$  se definió como

$$E_s = \frac{1}{\delta} \log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right)$$

donde  $k_s$  es la velocidad de la reacción estudiada y  $k_{\text{CH}_3}$  es la velocidad de la reacción de referencia ( $\text{XCH}_2 = \text{metilo}$ ).  $\delta$  es una constante de reacción que describe la susceptibilidad de una serie de reacciones a los efectos estéricos.

Para la definición, la serie de reacciones  $\delta$  se fijó en 1 y  $E_s$  para la reacción de referencia se fijó en cero. Esta ecuación se combina con la ecuación de  $\sigma^*$  para dar la ecuación de Taft completa.

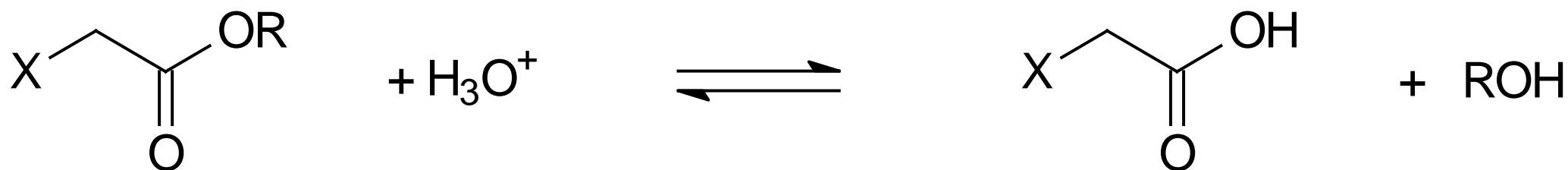




# Constantes de sustituyentes estéricos, $E_s$

$E_s$  se definió como

$$E_s = \frac{1}{\delta} \log \left( \frac{k_s}{k_{\text{CH}_3}} \right)$$

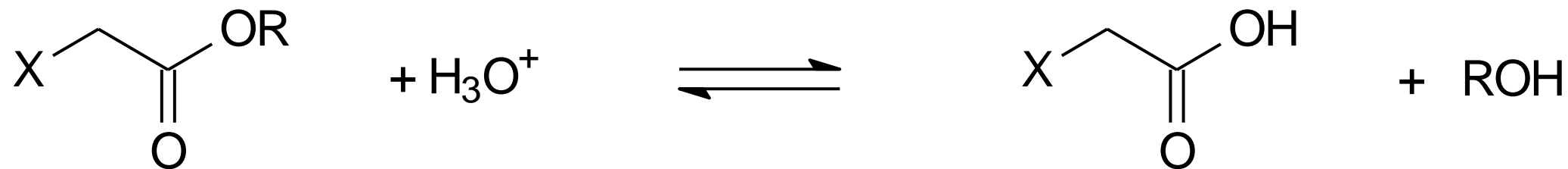


$k_s$  = constante de velocidad para la hidrólisis ácida de  $\text{XCH}_2\text{COOR}$

$k_{\text{CH}_3}$  = constante de velocidad para la hidrólisis ácida de  $\text{CH}_3\text{COOR}$

$k_s < k_{\text{CH}_3}$  los valores de  $E_s$  son negativos, y cuanto mayor sea su valor absoluto, mayor será el volumen del sustituyente.

## Constante estérica de Taft ( $E_s$ )



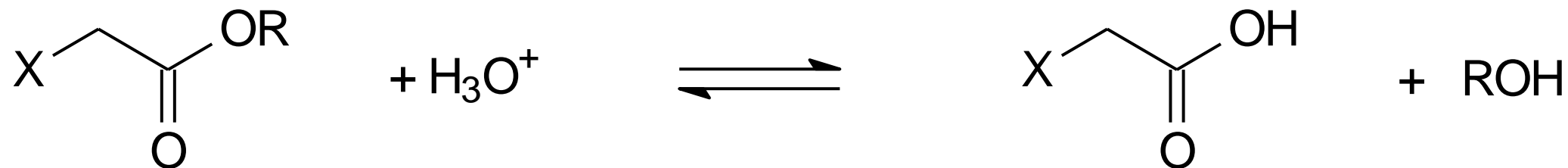
Aunque según Taft  $E_s$  es un parámetro estérico puro, diversos trabajos han puesto de manifiesto la existencia de efectos de hiperconjugación o electrónicos en ciertas series.

Hancock y colaboradores mejoraron el modelo, considerando el efecto de hiperconjugación de los hidrógenos en  $\alpha$  y corrigieron los valores de  $E_s$  a un valor de  $E_s^c$

$$E_s^c = E_s + 0.306(n-3)$$

*n = n° de átomos de hidrógeno en  $\alpha$*

## Constante estérica de Taft ( $E_s$ )



La mayor limitante que plantea  $E_s$  es que no podía medirse para mucho de los grupos más comunes ( $\text{X-CH}_2 = -\text{NO}_2, -\text{CN}, \text{halógeno}, -\text{OR}, \text{etc}$ ) ya que los correspondientes ésteres eran inestables en condiciones ácidas.

Sin embargo **Charton** demostró la perfecta linealidad entre  $E_s$  y el promedio de los radios de van der Waals por él definidos para los grupos.

## Constante Charton

En particular, **Charton** encontró una correlación entre las tasas medidas experimentalmente de Taft y los radios de van der Waals mínimos calculados de cada sustituyente simétrico.

Charton corrigió los valores experimentales de los sustituyentes no simétricos para que coincidieran con los radios de van der Waals calculados, creando un conjunto de parámetros computacionales, pero experimentalmente racionalizados. Hansch validó los parámetros de Charton extrapolando la correlación de **Charton** a sustituyentes no medidos previamente, encontrando concordancia entre los valores predichos y medidos

Charton, M. Steric effects. I. Esterification and acid-catalyzed hydrolysis of esters. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1552–1556 (1975).

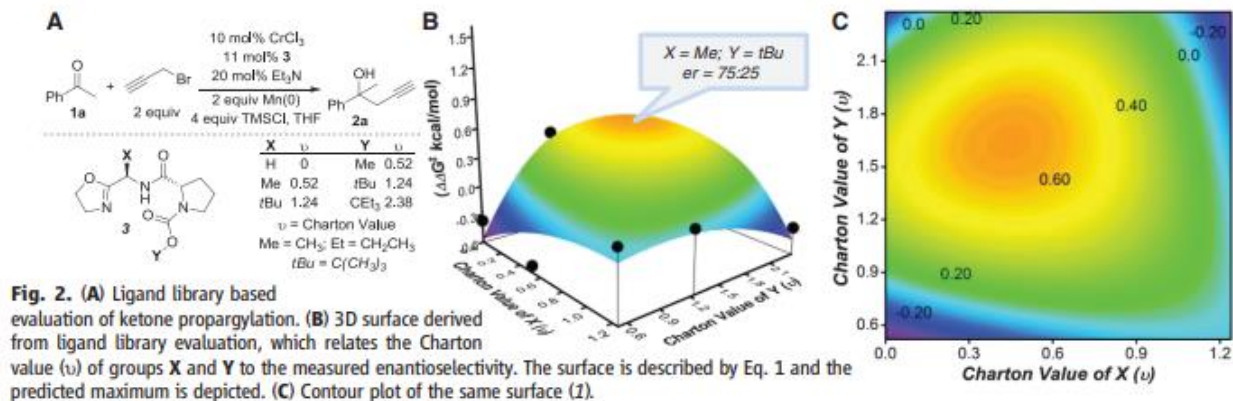
Charton, M. Steric effects. II. Base-catalyzed ester hydrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3691–3693 (1975).

Charton, M. Steric effects. 7. Additional V constants. *J. Org. Chem.* 41, 2217–2220 (1976).

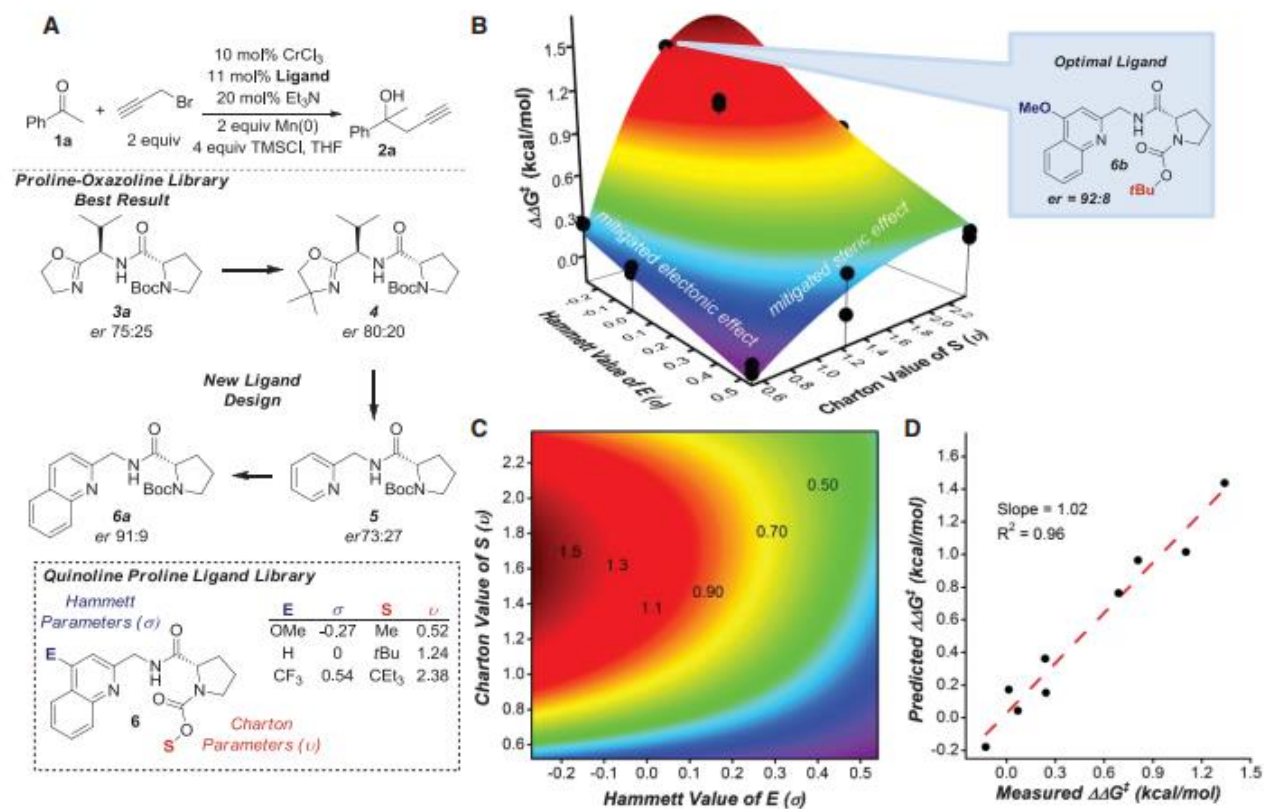
# Constante Charton

El enfoque estándar para el desarrollo de catalizadores asimétricos es evaluar las propiedades del catalizador de forma independiente e individual. La inspección de los datos (Fig. 3B) revela que es poco probable que este enfoque exponga la sinergia entre los efectos estéricos y electrónicos en este sistema catalizador.

Por ejemplo, los efectos estéricos se mitigan sustancialmente para los ligandos pobres en electrones ( $E = CF_3$ ), mientras que se observa una mejora considerable del efecto estérico para los ligandos ricos en electrones ( $E = OMe$ ). Además, el efecto electrónico para los sustituyentes más pequeños ( $S = Me$ ) disminuye en comparación con el efecto observado para la serie que contiene  $S = tBu$ . En pocas palabras, una mala elección de una variable no puede ser reemplazada por una elección ideal en la otra.



**Fig. 2.** (A) Ligand library based evaluation of ketone propargylation. (B) 3D surface derived from ligand library evaluation, which relates the Charton value ( $\nu$ ) of groups X and Y to the measured enantioselectivity. The surface is described by Eq. 1 and the predicted maximum is depicted. (C) Contour plot of the same surface (1).

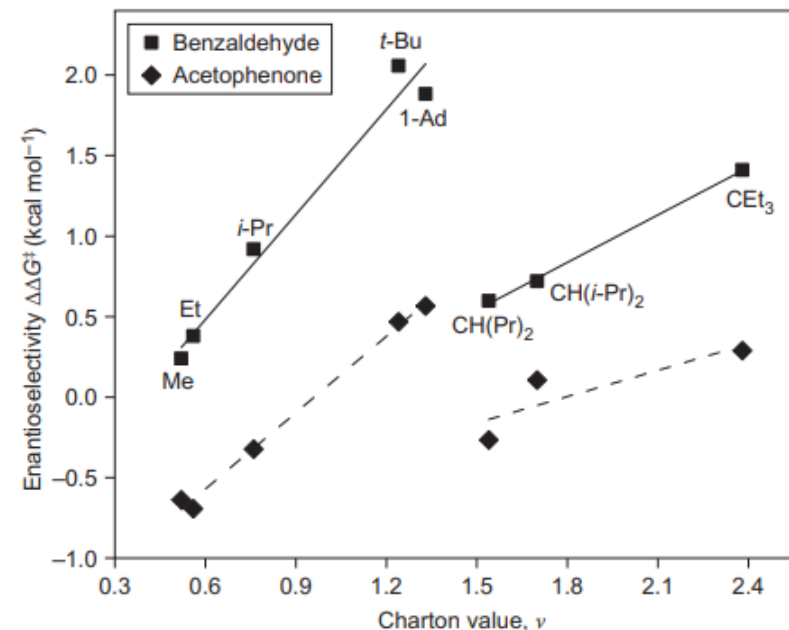
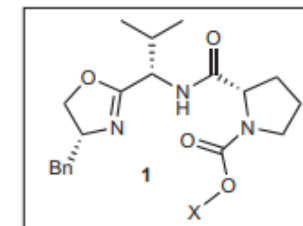
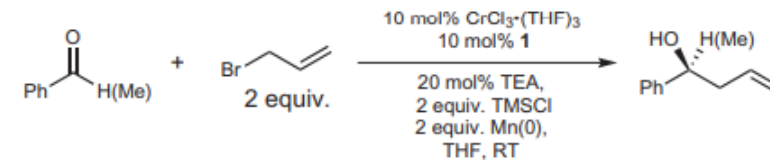


**Fig. 3.** (A) Ligand evolution for the Nozaki-Hiyama-Kishi propargylation of ketones, which led to the development of the QuinPro ligand scaffold. (B) Surface derived from the evaluation of the QuinPro library with replicate runs and modeled by Eq. 4 (raw data in table S2). (C) Contour plot of Eq. 4. (D) Comparison of the  $\Delta\Delta G^\ddagger$  values predicted by Eq. 4 and the averaged measured value experimentally observed for each of the nine ligands in the QuinPro library.

# Constante Charton

Para aplicar constructivamente el modelo de **Charton** a varias reacciones enantioselectivas, fue necesario abordar una **limitación de los parámetros de Taft/Charton**.

Estos parámetros **describen efectivamente solo sustituyentes esféricos**, por lo tanto, para representar con precisión grupos R no esféricos, fue necesario utilizar parámetros estéricos más sofisticados



**Figure 2 | NHK allylations of benzaldehyde and acetophenone using standard conditions.** The steric-based free energy relationship derived using Charton steric parameters, showing breaks in linearity for substituents with large Charton values. Me = CH<sub>3</sub>, Et = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Pr = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *i*-Pr = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *t*-Bu = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1-Ad = 1-adamantyl. TEA, triethylamine; THF, tetrahydrofuran; RT, room temperature.

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

Otros dos parámetros estéricos son la **refractividad molar** (MR) y el parámetro de **Verloop**

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

1945- Pauling y Pressman proponen un nuevo parámetro estérico, **REFRACTIVIDAD MOLAR (MR)**

**MR** se define por la ecuación de Lorentz-Lorenz, donde **n** es el índice de refracción de la línea D del sodio, **d** es la densidad y **MW** es la masa molecular del compuesto.

proporciona un factor de corrección al determinar con qué facilidad se puede polarizar el sustituyente. Esto es particularmente significativo si el sustituyente tiene electrones  $\pi$  o pares de electrones solitarios

$$\text{MR: } \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{\text{MW}}{d}$$

**Cuanto mayor sea el valor positivo MR para un sustituyente, mayor será su efecto estérico**

**MR es una propiedad ADITIVA-CONSTITUTIVA**



# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

1945- Pauling y Pressman proponen un nuevo parámetro estérico, **REFRACTIVIDAD MOLAR (MR)**

**MR** se define por la ecuación de Lorentz-Lorenz, donde **n** es el índice de refracción de la línea D del sodio, **d** es la densidad y **MW** es la masa molecular del compuesto.

$$\mathbf{MR:} \quad \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{MW}{d}$$

**Cuanto mayor sea el valor positivo MR para un sustituyente, mayor será su efecto estérico**

**MR es una propiedad ADITIVA-CONSTITUTIVA**

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

La MR está relacionada no sólo con el volumen de las moléculas sino también con las fuerzas de dispersión de London que actúan en las interacciones fármaco-receptor. Esta propiedad se calcula a partir de un modelo lineal de once descriptores sobre 1947 moléculas (mr) o mediante modelos aditivos de contribución atómica de Ghose Crippen(SMR)

$$\mathbf{MR:} \quad \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \quad \frac{MW}{d}$$

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

$$\text{MR: } \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \left( \frac{\text{MW}}{d} \right)$$

Si tenemos en cuenta que el índice de refracción varía poco en moléculas orgánicas y que el término “MW/*d*” está expresando un volumen molar, se concluye que MR puede considerarse como un parámetro estérico.

**Si bien MR sirve para caracterizar el tamaño del grupo, no indica nada acerca de su forma.**

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

## Parámetro de Verloop

Estos parámetros multidimensionales son usados en un programa llamado **STERIMOL**, para calcular los valores estéricos de los sustituyentes a partir de ángulos de enlace, radios de van der Waals, longitudes de enlace, y conformaciones razonables (5 o 6 parámetros involucrados en los cálculos), utilizando los modelos moleculares de Usando los modelos moleculares de Corey-Pauling-Koltun (CPK)

Verloop A., Hoogenstraaten, W. and Tipker, J.; "Drug Design" (Ariens, E.J., ed.), Vol 7, Academic Press, New York, 1976.

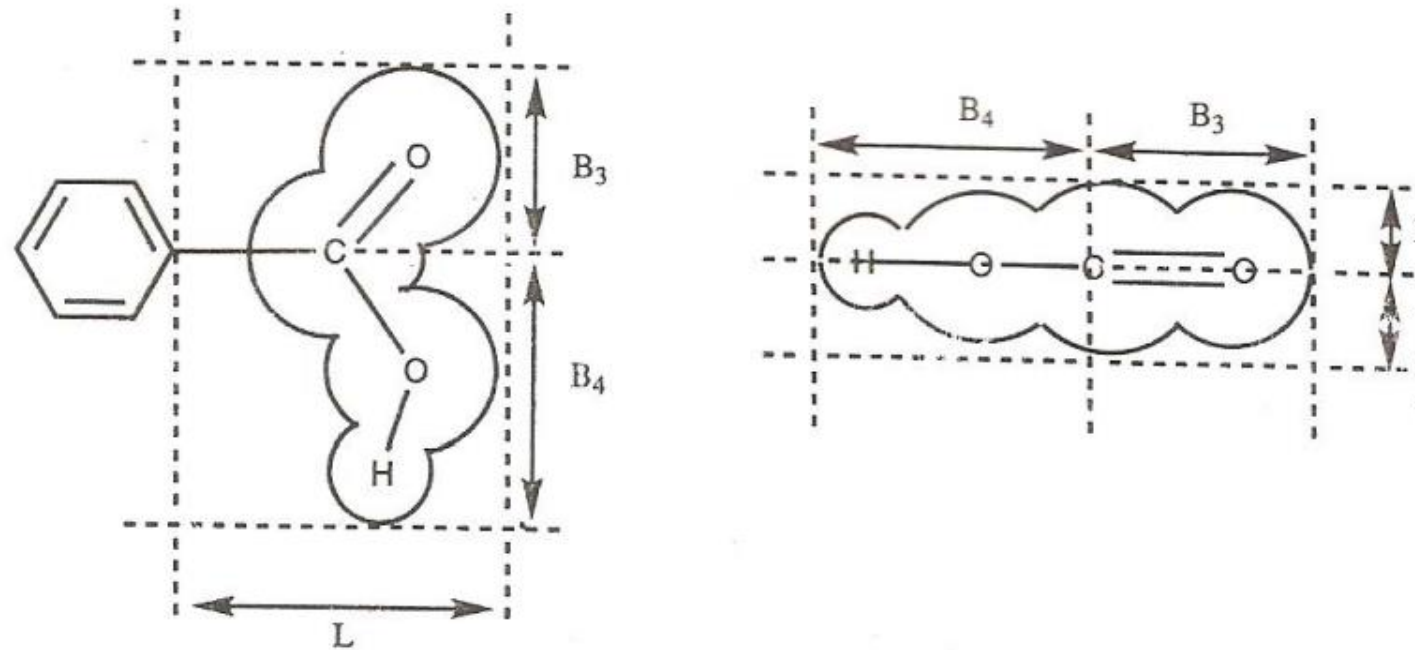
Pauling, L.; Corey, R. Atomic Coordinates and Structure Factors for Two Helical Configurations of Polypeptide Chains. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1951, 37, 235–240.

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

## Parámetro de Verloop

Estos parámetros definen valores para la Longitud (**L**), que es la distancia a la que sobresale el sustituyente a la molécula global, y a la anchura en cuatro o cinco direcciones (**B<sub>1</sub>-B<sub>5</sub>**) perpendiculares al eje L

Verloop steric parameters for a carboxylic acid group

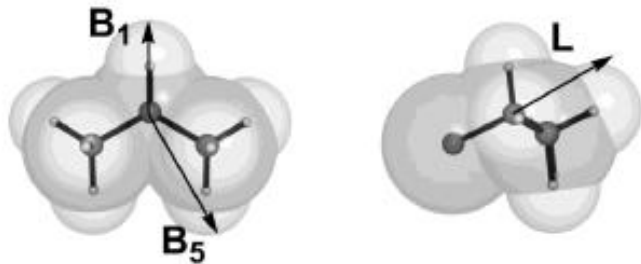


$L$  is the length of the substituent while  $B_1 - B_4$  are the radii of the group.

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

## Parámetro de Verloop

Estos parámetros definen valores para la Longitud (**L**), que es la distancia a la que sobresale el sustituyente a la molécula global, y a la anchura en cuatro o cinco direcciones (**B<sub>1</sub>-B<sub>5</sub>**) perpendiculares al eje L



**Figure 1.** Representation of Sterimol parameters  $B_1$ ,  $B_5$ , and  $L$  with front and lateral profiles of an *i*-propyl group using the CPK atomic model.

**B1** representa la distancia más corta perpendicular desde el eje primario de unión; mientras que **B5** representa la distancia más larga. Estos dos subparámetros pueden verse como los anchos mínimo y máximo de un sustituyente y están influenciados por la extensión de la ramificación. El último subparámetro **L** es la distancia total siguiendo el eje primario de unión, que por lo tanto relaciona la longitud.

# DESCRIPTORES ESTÉRICOS

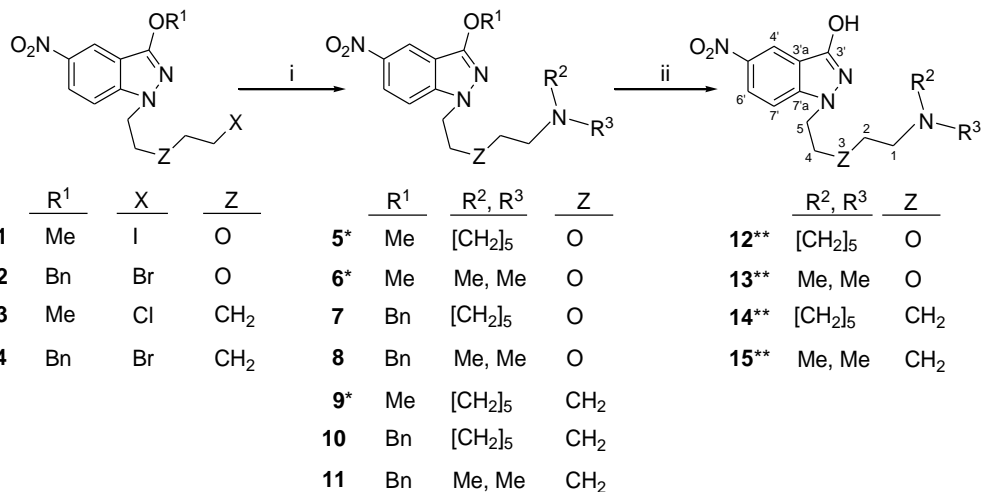
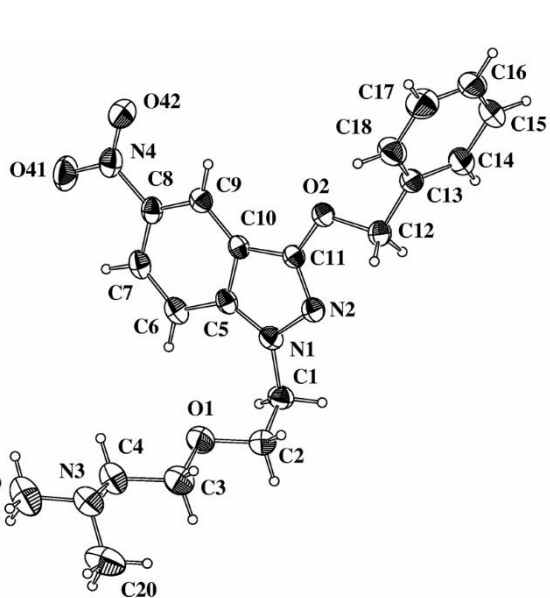
# Molecular Modeling Pro<sup>R</sup>

The screenshot displays the Molecular Modeling Pro software interface. The main window shows a ball-and-stick model of a molecule with a central nitrogen atom (N) and several oxygen atoms (O). The interface includes a menu bar with options: File, Edit, Format, Tools, Rotate, Calculate, Geometry, Display, Slides, Help. Below the menu bar is a toolbar with buttons: Quit, X, Y, Z, Cent, Aspect, New Mol, Connect, Clear. A vertical toolbar on the left contains buttons for Reverse, navigation arrows, Trans z, Stop, element selection (C, N, O, H, P, S, F, Cl, Br, I), Other, Rings, Add, Change, Delete, and bond order selection (0, 1, 2, 3, +, -). The Calculate menu is open, listing various calculation options. The 'Sterimol parameters' option is highlighted in blue.

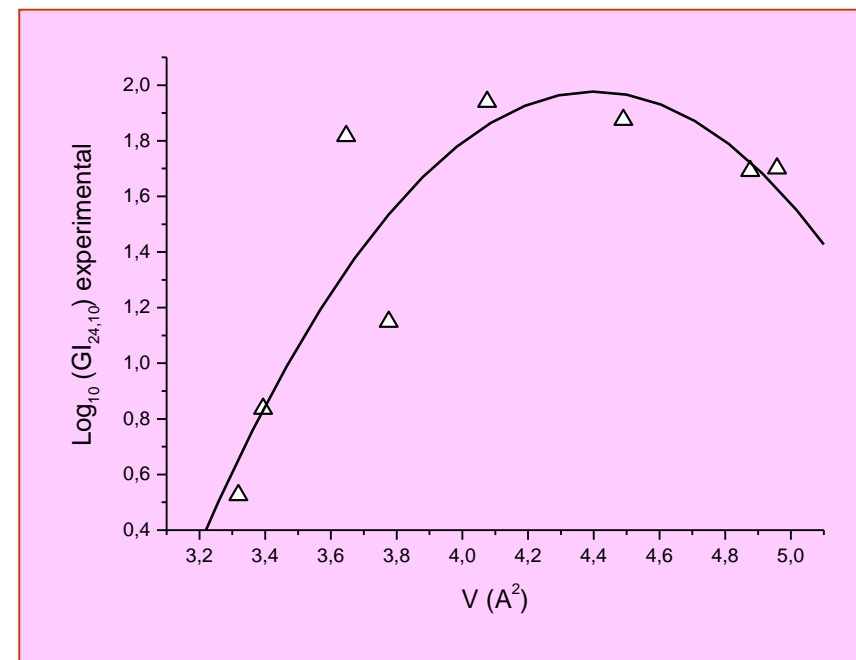
**Calculate** menu items:

- Conformational analysis
- Interatomic Distance
- Angle
- Dihedral Angle
- Current strain
- Molecular weight
- Molecular volume/density
- Dimensions
- point charges/dipole moment
- Localized dipole moment
- Solubility Parameters
- Boiling Point, Vapor Pressure
- Mass Percent
- Connectivity index
- Sterimol parameters**
- Moments of inertia
- Surfactant properties
- Smiles Notation
- Print structure and properties

# Ej. 5-Nitroindazoles con actividad tricomonocida



**Reagents and conditions:** (i) R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NH/EtOH, reflux or heating in autoclave at 80-90 °C; (ii) from **7**, **8**, **10** and **11**, 48% aq. HBr, reflux. (\*)Compounds isolated as the hydrochlorides; (\*\*)Compounds isolated as the hydrobromides.



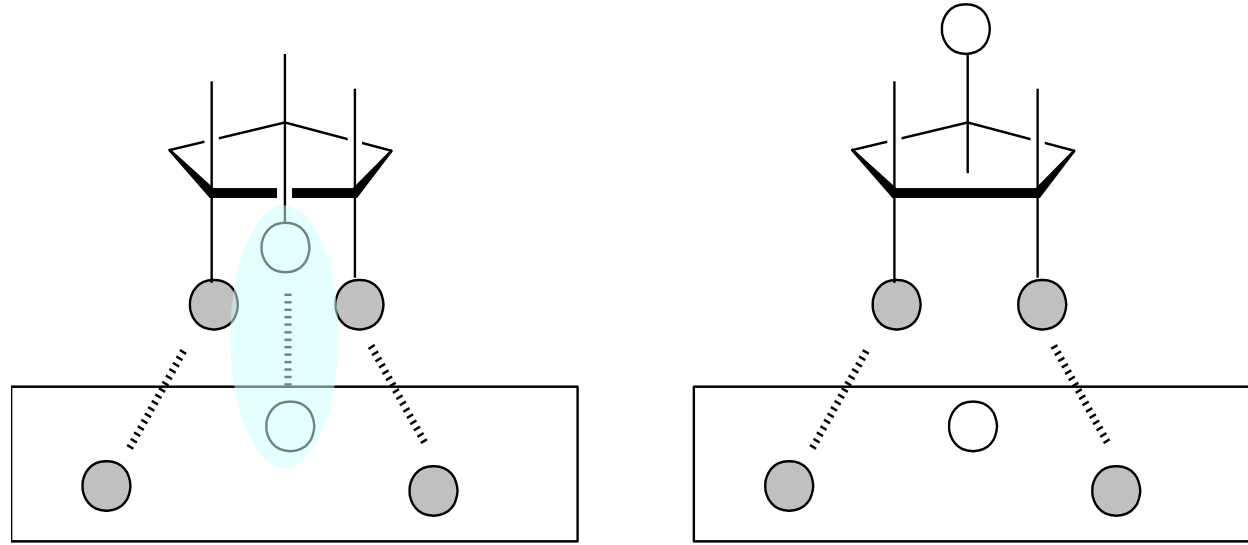
- Propiedades de lipofilia, electrónicas y espaciales calculadas teóricamente

$$\text{Log}_{10} (\text{GI}_{24,10}) = - 19.8 (\pm 6.9) + 9.9 (\pm 3.4) V - 1.1 (\pm 0.4) V^2$$

$$r^2 = 0.8882, r^2_{adj} = 0.7044, s = 0.2904, F = 9.340, n = 8$$



# NO OLVIDAR QUE LA TOPOGRAFÍA IMPORTA



$$\text{Log } (1/C) = k_1 (\log P) - k_2 (\log P)^2 + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5 \mathbf{S} + k_6$$

# Topological indices and QSPR/QSAR analysis of some antiviral drugs being investigated for the treatment of COVID-19 patients

Syed Ajaz K. Kirmani<sup>1</sup> | Parvez Ali<sup>2</sup> | Faizul Azam<sup>3</sup>

**TABLE 1** Description of topological indices and its derivation from M-polynomial and NM-polynomial


Topological index	Formula $g(\chi(u), \chi(v))$	Derivation from $f(x, y)$ $f(x, y) = M(G; x, y)$ or $NM(G; x, y)$
First Zagreb index: $M_1(G)$ Third version Zagreb index: $NM_1(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} (\chi(u) + \chi(v))$	$(D_x + D_y)(f(x, y))_{x=y-1}$
Second Zagreb index: $M_2(G)$ Neighborhood second Zagreb index: $NM_2(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \chi(u)\chi(v)$	$(D_x D_y)(f(x, y))_{x=y-1}$
Second modified Zagreb index: $mM_2(G)$ Neighborhood Second modified Zagreb index: $NmM_2(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \frac{1}{\chi(u)\chi(v)}$	$(S_x S_y)(f(x, y))_{x=y-1}$
Redefined third Zagreb index: $ReZG_3(G)$ Third NDe index: $ND_3(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \chi(u)\chi(v)(\chi(u) + \chi(v))$	$D_x D_y (D_x + D_y)(f(x, y))_{x=y-1}$
Forgotten topological index: $F(G)$ Neighborhood Forgotten topological index: $NF(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} (\chi^2(u) + \chi^2(v))$	$(D_x^2 + D_y^2)(f(x, y))_{x=y-1}$
Randić index: $R_k(G)$ Neighborhood Randić index: $NR_k(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} (\chi(u)\chi(v))^k$	$(D_x^k D_y^k)(f(x, y))_{x=y-1}$
Inverse Randić index: $RR_k(G)$ Neighborhood Inverse Randić index: $NRR_k(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \frac{1}{(\chi(u)\chi(v))^k}$	$(S_x^k S_y^k)(f(x, y))_{x=y-1}$
Symmetric Division index: $SDD(G)$ Fifth NDe index: $ND_5(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \frac{\chi^2(u) + \chi^2(v)}{\chi(u)\chi(v)}$	$(D_x S_y + S_x D_y)(f(x, y))_{x=y-1}$
Harmonic Index: $H(G)$ Neighborhood Harmonic Index: $NH(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \frac{2}{\chi(u) + \chi(v)}$	$(2S_x J)(f(x, y))_{x-1}$
Inverse sum indeg Index: $I(G)$ Neighborhood Inverse sum Index: $NI(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \frac{\chi(u)\chi(v)}{(\chi(u) + \chi(v))}$	$(S_x J D_x D_y)(f(x, y))_{x-1}$
Augmented Zagreb Index: $A(G)$ Sanskriti Index: $S(G)$	$\sum_{uv \in E(G)} \left\{ \frac{\chi(u)\chi(v)}{\chi(u) + \chi(v) - 2} \right\}^3$	$(S_x^3 Q_{-2} J D_x^3 D_y^3)(f(x, y))_{x-1}$

Where  
 $D_x = x \left( \frac{\partial (f(x, y))}{\partial x} \right), D_y = y \left( \frac{\partial (f(x, y))}{\partial y} \right), S_x = \int_0^x \frac{f(t, y)}{t} dt, S_y = \int_0^y \frac{f(x, t)}{t} dt, J(f(x, y)) = f(x, x), Q_k(f(x, y)) = x^k f(x, y)$   
 For degree based topological indices:  $\chi(u) = d(u), \chi(v) = d(v), f(x, y) = M(G; x, y)$   
 For neighborhood degree sum based topological indices:  $\chi(u) = nd(u), \chi(v) = nd(v), f(x, y) = NM(G; x, y)$

$$NM(L; x, y) = 3x^3y^5 + 5x^4y^4 + 6x^3y^6 + 8x^4y^5 + 2x^5y^5 + 7x^5y^6 + 7x^6y^6 + 2x^5y^8 + 3x^6y^7 + x^5y^9 + 3x^6y^8 + x^6y^9 + x^8y^9.$$

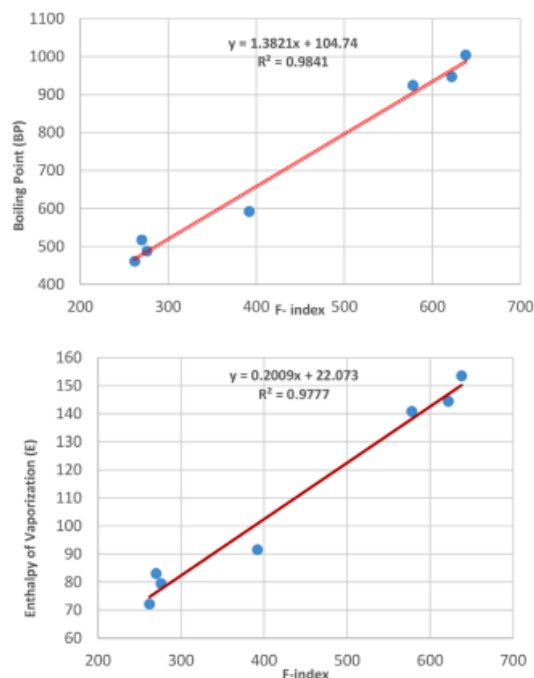
**Proof:** The molecular graph (L) of Lopinavir is shown below in Figure 2.  
 From the Figure we have  $|V(L)| = 46$  and  $|E(L)| = 49$ .

# Topological indices and QSPR/QSAR analysis of some antiviral drugs being investigated for the treatment of COVID-19 patients

Syed Ajaz K. Kirmani<sup>1</sup> | Parvez Ali<sup>2</sup>  | Faizul Azam<sup>3</sup>

**TABLE 4** The correlation between degree based topological indices and physicochemical properties of various COVID-19 drugs

Index	Boiling point (BP)	Enthalpy of vaporization: (E)	Flash point: (FP)	Molar refractivity (MR)	Polar surface area (PSA)	Polarizability (P)	Surface tension (T)	Molar volume (MV)
$M_1$	0.98683199	0.982405261	0.87621221	0.91211133	0.88000812	0.912249712	0.3598431	0.78463
$M_2$	0.98873009	0.985803347	0.77642452	0.82173094	0.90906601	0.821764922	0.4906564	0.661054
$mM_2$	0.92306794	0.917936354	0.96942137	0.96171783	0.79492295	0.962058072	0.1445281	0.891374
$ReZG_3$	0.98454636	0.982482786	0.76297569	0.8064583	0.92964965	0.806608262	0.5115195	0.639382
$F$	0.99203561	0.988798465	0.82466154	0.86305899	0.91657928	0.86322946	0.4360715	0.714623
$SDD$	0.97168741	0.965580433	0.93853029	0.93683624	0.85794379	0.936971325	0.2940312	0.823584
$H$	0.6296994	0.615242474	0.92584236	0.87721859	0.5370734	0.87792357	-0.276805	0.910836
$I$	0.70115506	0.697768574	0.80514313	0.81799007	0.65413774	0.818902027	0.0424164	0.774275
$A$	0.98093969	0.975693186	0.89456515	0.92765438	0.86028234	0.927750567	0.3196081	0.81025
$R_{-1/2}$	0.946564	0.93967	0.9423247	0.9709078	0.802397	0.97102601	0.19241	0.886175



**FIGURE 10** Correlation of F-index with boiling point (BP) and enthalpy of vaporization (E)

1. The  $F$ -index for Boiling point (BP) and Enthalpy of vaporization (E)
2. The Second modified Zagreb index for Flash point (FP).
3. Randić index for Molar refractivity(MR) and Polarizability (P)
4. The Redefined third Zagreb index for Polar surface area (PSA).
5. The Harmonic index for Molar volume (MV).
6. No topological index shows good correlation with Surface tension (T).