



مدل سازی توانمند با استفاده از رابطه‌ی کمی ساختار-ویژگی (QSPR) جهت پیش‌بینی فشاربخار (VPs) برخی از ترکیبات آلی به روش کالیبراسیون چند متغیره

مهدی نکویی*، مجید محمدحسینی

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، شاهرود، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۲/۱۲/۱، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۳/۲/۵، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۳/۲/۲۷

چکیده

مطالعه‌ی ارتباط کمی ساختار- خاصیت (QSPR)، یکی از راهکارهای توانمند جهت مدل‌سازی و پیش‌گویی پارامترهای کلیدی مرتبط با شاخه‌های مختلف علوم شامل شیمی، فیزیک، داروسازی و ... است. هدف از انجام این تحقیق، ایجاد مدلی ساده جهت پیش‌بینی فشار بخار برخی از ترکیبات آلی بود. بدین منظور، ساختار همه ترکیبات توسط نرم افزار هایپرکم رسم و سپس بهینه شدند. جهت ارائه‌ی یک مدل مستحکم و توانمند، توصیف‌کننده‌های مولکولی توسط نرم‌افزار دراگون محاسبه شدند. سپس با انجام یک مرحله‌ی مقدماتی شامل حذف موارد اضافی و توصیف‌کننده‌های غیر مرتبط، بهترین آن‌ها توسط روش مرحله‌ای انتخاب و توسط روش رگرسیون خطی چندگانه مدل‌سازی انجام شد. سپس، به‌وسیله‌ی روش‌های ارزیابی تقاطعی و ارزیابی بیرونی، اعتبار مدل‌های ساخته شده تأیید شد. همبستگی و ضریب تعیین بالا و توزیع مناسب مقادیر باقی‌مانده‌ها و خطاهای کم مدل‌های ایجاد شده، دلالت بر توانمندی مدل داشته و امکان پیش‌بینی مناسب ترکیبات را دارد.

واژه‌های کلیدی: مطالعه‌ی ارتباط کمی ساختار، خاصیت- فشار بخار- رگرسیون خطی چندگانه.

۱. مقدمه

معادله‌ی آنتوان اولین بار توسط Ch. Antoine یک پژوهشگر فرانسوی در سال ۱۸۸۸ پیشنهاد شد. شکل کلی معادله بصورت زیر است [۱].

$$\text{معادله‌ی (۱)} \quad [\log P = A - B / (C + T)]$$

که در آن P، فشار بخار، T، درجه‌ی حرارت و C، B و A ثابت ترکیبات خاص هستند [۲]. فشار بخار یکی از ویژگی‌های مهم و ضروری برای طراحی فرآیند است. در مراجع علمی، معادله‌ی آنتوان بطور گسترده که از رابطه‌ی کلازیوس-کلاپیرن مشتق شده است، برای ارزیابی فشار بخار مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]. ضرایب معادله‌ی آنتوان بطور معمول برحسب mmHg بوده و دما برحسب °C گزارش می‌شود که برای غلبه بر محدودیت معادله‌ی آنتوان، فرمت ساده‌ی آن با یک‌سری شرایط اضافی مطرح می‌شود. پارامترهای اضافی، برای افزایش انعطاف‌پذیری این معادله بوده و شکل معادله‌ی توسعه‌یافته را می‌توان با تنظیم پارامترهای اضافی مانند D، F و E به صفر، به شکل اصلی کاهش داد [۴].

*عهده دار مکاتبات: مهدی نکویی

نشانی: شاهرود - دانشگاه آزاد اسلامی - دانشکده علوم - گروه شیمی

تلفن: ۰۲۳۳۲۳۹۴۲۸۹ پست الکترونیک: E-Mail: m_nekoei1356@yahoo.com

یکی از آرزوهای بشر از دیرباز تاکنون رؤیای ارائه‌ی مدل‌های هوشمند جهت پیشگویی متغیرهای مختلف فیزیکی، شیمیایی، دارویی و ... بوده و با ارائه‌ی فنون مختلف کمومتریکس به این نیاز پاسخ مثبت داده شده است [۵].

در تحقیق حاضر یک مدل خطی بسیار ساده و معتبر جهت تخمین فشار بخار برخی از ترکیبات آلی [۶] ارائه شده است. بنابراین، استفاده از یک روش پیشگویی کننده‌ی ویژگی این ترکیبات، بدون نیاز به روش‌های پرهزینه ضروری به نظر می‌رسد. به همین دلیل، روش ارتباط کمی ساختار-ویژگی (QSPR) در گزارش اخیر مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از این کار، عبارت است از ارائه‌ی یک مدل مناسب جهت پیش‌بینی فشار بخار بعضی از ترکیبات آلی که بتوان توسط این مدل، فشار بخار ترکیبات مشابه را بدون انجام آزمایشات وقت‌گیر و پرهزینه، پیش‌بینی نمود.

۲. انتخاب سری داده‌ها

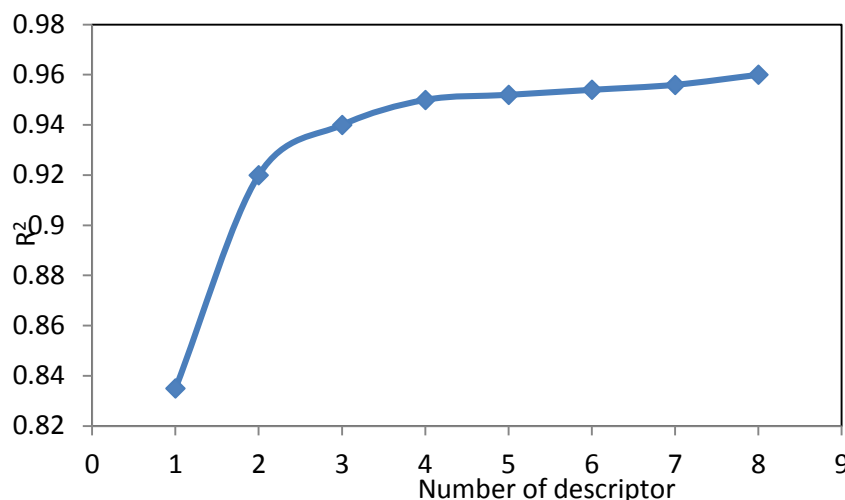
سری داده‌های تجربی، مربوط به فشار بخار ۴۰ نمونه از ترکیبات آلی است [۶]. برای مدل‌سازی، ابتدا فشار بخار ترکیبات، به عنوان پارامتر مورد بحث، انتخاب شدند. جهت بدست آوردن مقادیر QSPR، ساختار مولکول‌ها به وسیله‌ی نرم افزار Hyperchem رسم و ساختار هندسی آن‌ها با احتساب اتم‌های هیدروژن و با استفاده از مدل هامیلتونی AM1 و الگوریتم Polak-Ribiere که از روش‌های نیمه تجربی می‌باشند، بهینه شد. در گام بعد، توصیف کننده‌های مولکولی با استفاده از نرم افزار Dragon محاسبه شده و خروجی آن در یک فایل اکسل (Excel) ذخیره گردید. توضیح دقیق و کامل توصیف کننده‌ها، در منابع علمی ذکر شده است [۲۶-۷].

۳. تجزیه و تحلیل آماری توصیف کننده‌ها

برای ایجاد مدلی که بیانگر ارتباط ساختاری ترکیبات مورد بررسی با فشار بخار آن‌ها باشد، از روش رگرسیون خطی چندگانه (MLR) استفاده شد. طبیعی است که تعداد زیاد توصیف کننده‌ها باعث پیچیدگی محاسبات شده و هم‌چنین احتمال وجود فاکتورهایی که دارای برهم-کنش با هم هستند را نیز افزایش می‌دهد. لذا، تعدادی از این توصیف کننده‌ها که دارای بیش از ۹۰ درصد صفر یا مقادیر عددی یکسان بودند حذف شدند. این ستون‌ها در واقع اطلاعات مفید و قابل تفسیری را دربر ندارند. سپس، با استفاده از دستور همبستگی نوشته شده در محیط نرم‌افزار Matlab، توصیف کننده‌های دارای همبستگی کم با فشار بخار، حذف شده و ماحصل این رویکرد ایجاد یک ماتریکس با ابعاد 58×302 بود. پس از اصلاح و کاهش توصیف کننده‌ها، سری اطلاعات متشکل از ۴۰ مولکول به مجموعه‌های آموزشی شامل ۳۰ ترکیب و آزمایشی شامل ۱۰ ترکیب با نسبت ۳ به ۱ تقسیم شد. نهایتاً، ۷۵٪ از سری اطلاعات در مجموعه‌ی آموزشی و ۲۵٪ از آن‌ها در مجموعه‌ی آزمایشی قرار گرفت.

۴. مدل سازی به روش رگرسیون خطی چندگانه

برای بدست آوردن مدلی مناسب، سری اطلاعات مجموعه‌ی آموزشی را به عنوان متغیر مستقل و مقادیر تجربی فشار بخار را به عنوان متغیر وابسته به نرم‌افزار آماری SPSS معرفی کرده و مدل سازی صورت می‌پذیرد. نهایتاً چندین مدل مختلف به طور جداگانه به دست آمد که با توجه به خصوصیات آماری آنها، از جمله ضریب رگرسیون (R)، آماره‌ی F و خطای استاندارد (SE)، پس از رسم مقادیر R و R^2 بر حسب تعداد توصیف کننده‌ها، بهترین مدل که دارای بیش‌ترین مقدار R و کم‌ترین مقدار خطای استاندارد و شامل توصیف کننده‌های تا حد امکان قابل توجیه باشد، به عنوان مدل نهایی برای ارتباط فشار بخار مولکول‌ها با ساختار آن‌ها انتخاب شد که در شکل (۱)، مقادیر ضرایب تعیین (R^2) بر حسب تعداد توصیف کننده‌ها نشان داده شده است. در واقع به عنوان یک معیار کلی، در روش‌های رگرسیون خطی چندگانه، با رسم روند تغییر ضریب اندازه‌گیری به عنوان تابعی از تعداد توصیف کننده‌ها و تعیین نقطه‌ی شکست نمودار، می‌توان به تعداد توصیف کننده‌ی بهینه پی برد.



شکل ۱. توصیف کننده‌های انتخاب شده با استفاده از روش رگرسیون خطی چندگانه.

بدیهی است هرچه تعداد توصیف کننده‌های انتخابی کم تر باشد، مدل انتخابی ما از اعتبار بیشتری برخوردار است. از آنجایی که توصیف کننده‌ها باید متغیرهایی مستقل باشند، لذا عدم همبستگی بین آنها با استفاده از نرم افزار SPSS محاسبه شد. چنانچه همبستگی بین توصیف کننده‌ها بیشتر از ۰/۸۵ باشد، توصیف کننده‌های وابسته را از سری اطلاعات حذف کرده و مراحل مذکور را تا جایی که همبستگی بین توصیف کننده‌ها کم تر از این مقدار باشد، مجدداً انجام می دهیم. در نهایت، مدل منتخب و ضرایب توصیف کننده‌های آن از مجموعه‌ی آموزشی بدست می آید. جدول (۵-۱)، نام توصیف کننده‌ها، ضرایب رگرسیون و اثر متوسط هر توصیف کننده را برای مدل منتخب نشان می دهد. در این جدول، اعداد داخل پرانتز، مبین خطای استاندارد هر جمله در معادله‌ی کلی ارائه شده هستند.

جدول ۱. مشخصات مدل منتخب توسط روش رگرسیون خطی چندگانه.

Symbols	Descriptor description	Group descriptor	Coefficient	Mean effect	VIF
Constant			۱۱۷/۱۲۹(± ۱/۸۱۵)		
CIC1	complementary information content (neighborhood symmetry of 1-order)	Topological	-۹/۴۷۷(± ۱/۰۳۲)	-۰/۶۷۸	۱/۳۶
H1m	H autocorrelation of lag 1 / weighted by atomic masses	GETAWAY	-۱۷/۹۵۳(± ۳/۸۰۶)	-۰/۲۴۷	۳/۴۵
S3K	3-path Kier alpha-modified shape index	Topological	-۱(± ۰/۲۸۷)	-۰/۱۶۴	۴/۶۵
Mor19e	3D-MoRSE - signal 19 / weighted by atomic Sanderson electronegativities	3D-MoRSE	-۲/۵۷۷(± ۱/۱۸)	-۰/۱۷۲	۱/۲۵

بنابراین معادله‌ی بدست آمده برای داده‌های فشار بخار این سری از ترکیبات به صورت معادله‌ی ریاضی زیر می باشد:

$$V_p = 117.129(\pm 1.815) - 9.477(\pm 1.032)CIC1 - 17.953(\pm 3.806)H1m - 1(\pm 0.287)S3K - 2.577(\pm 1.18)Mor19e$$

معادله‌ی (۵-۱)

طبق جدول (۱) توصیف کننده‌های وارد شده در مدل، هر کدام یک خصوصیت ساختاری از مولکول را بیان می کنند که نشان دهنده‌ی تأثیر به سزای ساختار مولکول‌های مورد بررسی بر فشار بخار آنها بوده و از طرفی ضریب همبستگی میان توصیف کننده‌های وارد شده در مدل منتخب

نشان‌دهنده‌ی عدم همبستگی قابل توجه میان این توصیف‌کننده‌ها می‌باشد. جدول (۲)، ماتریس همبستگی توصیف‌کننده‌های وارد شده در مدل نهایی برای سری داده‌ها را نمایش می‌دهد.

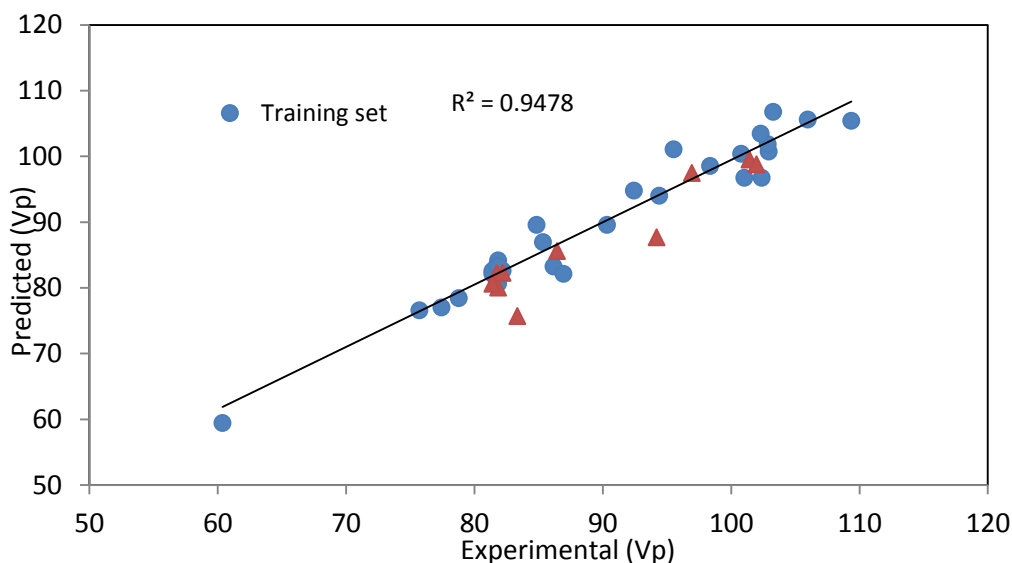
جدول ۲. ماتریس همبستگی توصیف‌کننده‌های وارد شده در مدل منتخب.

	CIC1	H1m	S3K	Mor19e
CIC1	1			
H1m	0.265	1		
S3K	0.175	0.146	1	
Mor19e	0.769	0.418	0.077	1

در ادامه، هنگامیکه از عدم وجود همبستگی بین توصیف‌کننده‌ها اطمینان حاصل شد، با استفاده از معادله‌ی ریاضی فوق‌الذکر، همچنین ضرایب رگرسیون موجود در جدول (۱) و نیز مقادیر وارد شده‌ی توصیف‌کننده‌ها در مدل، فشار بخار ترکیبات را توسط نرم‌افزار قدرتمند MATLAB محاسبه و پیش‌بینی می‌کنیم. نتایج حاصل از این محاسبه در جدول (۳)، نشان داده شده است.

۵. ارزیابی اعتبار مدل‌های انتخاب شده

یکی از مواردی که می‌توان با استناد به آن از معتبر بودن مدل انتخابی اطمینان خاطر پیدا کرد، به دست آوردن ضریب تعیین (R^2) می‌باشد که هرچه این مقدار به یک نزدیک‌تر باشد، مدل ما معتبرتر خواهد بود. برای نیل به این امر، مقادیر پیش‌بینی‌شده‌ی فشار بخار را برحسب مقادیر تجربی آن (شکل ۲) رسم می‌کنیم.



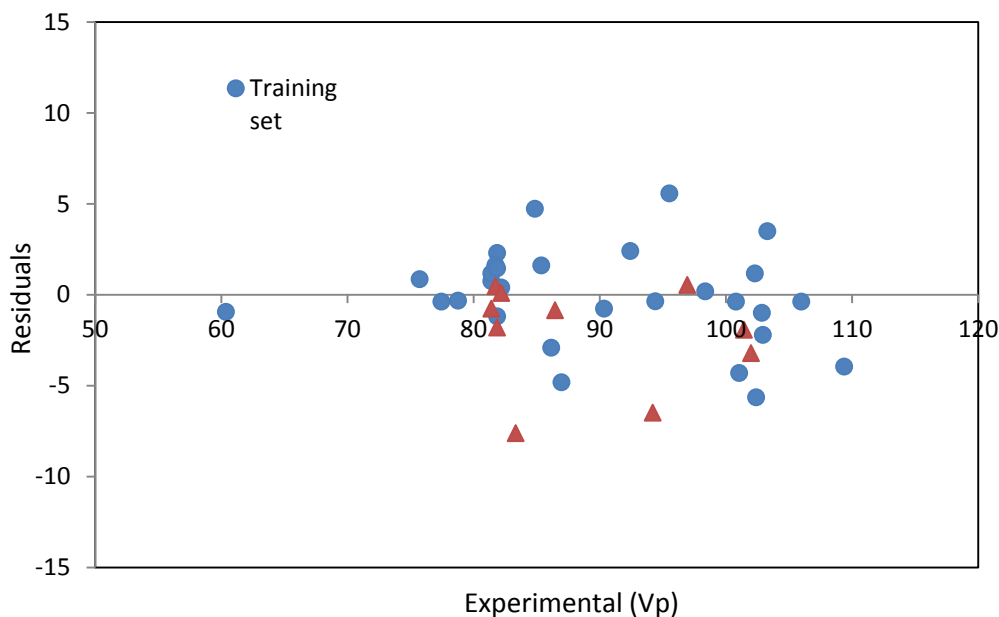
شکل ۲. مقادیر پیش‌بینی شده‌ی فشار بخار برحسب مقادیر تجربی آن.

در نمودار فوق، مقدار ضریب تعیین، برابر 0.9478 است که حکایت از اعتبار قابل قبول مدل ساخته شده دارد. مورد دیگری که می‌توان برای اعتبار مدل بدان استناد نمود، ترسیم مقادیر باقیمانده‌ی حاصل از اختلاف مقادیر پیش‌بینی‌شده‌ی فشار بخار بر حسب مقادیر تجربی آن می‌باشد. شکل (۳)، این روند را به نحو مناسب نشان می‌دهد.

جدول ۳. مقادیر تجربی و پیش‌بینی‌شده‌ی فشار بخار (V.P.) توسط روش رگرسیون خطی چندگانه.

No.	Compound	Exp. ^a	SW-MLR	D ^b	E ^c %
Training set					
1	Abietic acid	60.36	59.43	-0.93	-1.55
2	Acenaphthene	78.77	78.45	-0.32	-0.40
3	Acetal	77.43	77.05	-0.38	-0.49
4	Acetamide	109.36	105.41	-3.95	-3.61
5	Acetanilide	85.35	86.96	1.61	1.88
6	Acetic acid	103.28	106.78	3.5	3.38
7	Acetone	94.39	94.04	-0.35	-0.37
8	Acetone cyanohydrin	90.33	89.58	-0.75	-0.83
9	Acetonitrile	95.52	101.1	5.58	5.84
10	Acetylacetone	86.16	83.26	-2.9	-3.36
11	Acetyl chloride	102.93	100.73	-2.2	-2.13
12	Acetylene	105.97	105.6	-0.37	-0.34
13	Acrylamide	102.85	101.86	-0.99	-0.96
14	Acrylic acid	102.3	103.48	1.18	1.15
15	Acrylonitrile	92.42	94.83	2.41	2.60
16	Adiponitrile	75.71	76.58	0.87	1.14
17	Allene	100.79	100.41	-0.38	-0.37
18	Allyl acetate	84.85	89.58	4.73	5.57
19	Allylamine	98.36	98.55	0.19	0.19
20	3-Amino-1-propanol	101.04	96.74	-4.3	-4.25
21	1-Amino-2,2-dimethylbutane	81.86	84.17	2.31	2.82
22	2-Amino-2,3-dimethylbutane	82.2	82.61	0.41	0.49
23	1-Amino-2-ethylbutane	81.41	82.17	0.76	0.93
24	1-amino-2-methylpentane	81.41	82.59	1.18	1.44
25	3-amino-2-methylpentane	81.74	83.33	1.59	1.94
26	1-amino-2-propanol	102.38	96.74	-5.64	-5.50
27	1-Amino-3,3-dimethylbutane	81.86	80.68	-1.18	-1.44
28	1-Amino-3-methylpentane	86.95	82.15	-4.8	-5.52
29	2-Amino-3-methylpentane	81.74	83.37	1.63	1.99
30	3-amino-3-methylpentane	81.86	83.32	1.46	1.78
Test set					
1	Acetaldehyde	101.43	99.51	-1.92	-1.89
2	Acetic anhydride	94.2	87.72	-6.48	-6.87
3	Acetophenone	86.44	85.59	-0.85	-0.98
4	Acrolein	96.94	97.48	0.54	0.55
5	Adipic acid	83.34	75.74	-7.6	-9.11
6	Allyl alcohol	101.99	98.79	-3.2	-3.13
7	1-Amino-2,3-dimethylbutane	81.74	82.22	0.48	0.58
8	2-Amino-2-methylpentane	81.86	80.07	-1.79	-2.18
9	2-Amino-3,3-dimethylbutane	82.2	82.3	0.1	0.12
10	1-Amino-4-methylpentane	81.41	80.65	-0.76	-0.93

^a مقادیر تجربی فشار بخار^b تفاوت بین مقادیر پیش‌بینی‌شده‌ی فشار بخار توسط روش SW-MLR و مقادیر تجربی آن^c خطای نسبی



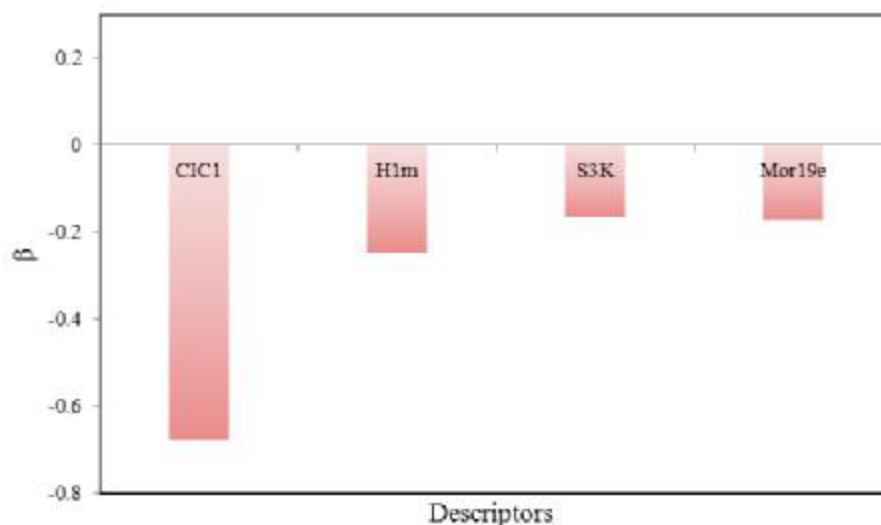
شکل ۳. مقادیر باقی‌مانده‌ی حاصل از اختلاف مقادیر پیش‌بینی‌شده‌ی فشار بخار برحسب مقادیر تجربی آن.

در این شکل می‌توان پراکندگی نسبتاً یکسان نقاط را حول مقادیر صفر ناشی از عدم وجود خطای معین در روش و اعتبار مدل دانست. یکی دیگر از روش‌ها، اعتبارسنجی تقاطعی نام دارد که یکی از رایج‌ترین تکنیک‌ها محسوب می‌شود. در این روش، در هر مرحله یک یا یک گروه کوچک از داده‌ها کنار گذاشته می‌شود. سپس برای داده‌هایی که باقی‌مانده، مدلی محاسبه شده و پاسخ از روی مدل محاسبه شده برای یک داده یا گروهی از داده‌ها که کنار گذاشته شده است پیش‌بینی می‌شود.

در تکنیک حذف گروهی (LGO)، در هر مرحله، داده‌های مربوط به پنج ملکول منحصراً از مجموعه‌ی آموزشی، کنار گذاشته شد. در ادامه، برای داده‌های باقی‌مانده مدلی انتخاب می‌گردد. سپس، این مدل را برای گروه کنار گذاشته شده اعمال می‌کنیم که مبنای پیش‌بینی فشار بخار برای آن گروه می‌باشد. در نهایت، با استفاده از یک معادله‌ی ریاضی، همچنین ضرایب رگرسیون با مدل ورود اجباری (Enter) و نیز مقادیر وارد شده‌ی توصیف‌کننده‌ها در مدل، فشار بخار ترکیبات را توسط نرم‌افزار قدرتمند MATLAB به صورت گروهی محاسبه و پیش‌بینی می‌کنیم. با توجه به نتایج حاصله می‌بینیم که با به‌دست آمدن عدد ۰/۹۳۹ برای ضریب تعیین، مجدداً مدل منتخب، مورد تأیید قرار می‌گیرد.

در تکنیک حذف تکی (LOO) که یکی دیگر از روش‌های اعتبارسنجی تقاطعی می‌باشد، در هر مرحله، داده‌های مربوط به یک مولکول منحصراً از مجموعه‌ی آموزشی، کنار گذاشته شد. مراحل بعدی همانند تکنیک حذف گروهی عیناً تکرار می‌شود. با توجه به نتایج بدست آمده می‌بینیم که با به‌دست آمدن عدد ۰/۹۴ برای ضریب تعیین، مجدداً مدل انتخاب شده مورد تأیید قرار می‌گیرد.

در مدل انتخابی، چهار توصیف‌کننده‌ی $Mor19e$ و $S3K$ ، $H1m$ ، $CIC1$ مورد استناد قرار گرفته‌اند. توصیف‌کننده‌های به‌کاررفته به ترتیب متعلق به گروه‌های Topological، GETAWAY، Topological و 3D-MoRSE می‌باشند. علامت مثبت نسبت داده شده به هر توصیف‌کننده که در جدول (۱) آورده شده است، دلالت بر تقویت مدل به وسیله‌ی آنها داشته و بررسی ضرایب استاندارد شده‌ی β (خاطر نشان می‌سازد که توصیف‌کننده‌ی $CIC1$ دارای بیشترین تأثیر در مدل خطی می‌باشد. شکل (۴)، تأثیر این ضرایب را به صورت شمائی نشان می‌دهد. مطابق این شکل، قدر مطلق مقدار عددی توصیف‌کننده‌ی $CIC1$ (متعلق به گروه توصیف‌کننده‌های توپولوژیکی) در مقایسه با سایر توصیف‌کننده‌های وارد شده در مدل بیشتر است.



شکل ۴. نمایش تأثیر عددی توصیف کننده‌های به کاررفته در مدل.

۶. نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر، مدل‌های معتبر مبتنی بر روابط کمی ساختار-بازداری جهت پیش‌بینی فشاربخارهای (VPs) بدست آمده از ضرایب معادله‌ی آنتوان برای مجموعه‌ی نسبتاً وسیعی از ترکیبات آلی، توسعه یافته‌اند. این مدل‌ها، براساس رگرسیون خطی چندگانه‌ی مرحله‌ای می‌باشند. بر این اساس، روش انتخاب متغیر مرحله‌ای جهت گزینش مؤثرترین توصیف کننده‌های مولکولی از مجموعه‌ی توصیف کننده‌های محاسبه شده با نرم‌افزار دراگون مورد استفاده قرار گرفت. بعلاوه، فاکتور تورم تغییر (VIF)، اثر متوسط (MF_j)، ماتریکس هم‌بستگی، نمودارهای پیش‌گوئی و باقی مانده همراه با آنالیز آماری مبسوط نیز ارزیابی شدند. مدل‌های خطی QSPR، درجات بالائی از هم‌بستگی را بین مقادیر مشاهده شده و محاسبه شده‌ی فشار بخار نشان داده که مؤید کاربرد موفقیت‌آمیز آنها در پیش‌گوئی مقادیر VP ترکیبات آلی مشابه است. بعلاوه، پایداری و توانائی پیش‌گوئی مدل‌ها با استفاده از تکنیک‌های حذف تکی-اعتبارسنجی تقاطعی (LOO-CV)، حذف گروهی-اعتبارسنجی تقاطعی (LGO-CV) و اعتبارسنجی خارجی روی سری آزمون مورد تأیید قرار گرفت. یک مقایسه‌ی ساده پیرامون خروجی‌های روش با مقادیر متناظر در مدل‌های اصلی ارائه شده نشان می‌دهد که مدل‌های خطی ساخته براساس ارتباطات منطقی و نه شانس‌ی بنا نهاده شده‌اند. به‌طور خلاصه، مدل‌های ساخته شده به‌عنوان نمونه‌هایی از مدل‌سازی قدرتمند، در مطالعات QSPR بیشتر قابل استفاده هستند.

۷. مراجع

- [1] C. Antoine, *C. R. Chim.*, 107 (1888) 681.
- [2] A.R. Katritzky, S.H. Slavov, D.A. Dobchev and M. Karelson., *Comput. Chem. Eng.*, 31 (2007) 1123.
- [3] K. Tochigi, M. Yamagishi, S. Ando, H. Matsuda and K. Kurihara., *Fluid Phase Equilib.*, 297 (2010) 200.
- [4] <http://en.wikipedia.org/wiki/antoine-equation>
- [5] A.R. Katritzky, I.B. Stoyanova-Slavova, D.A. Dobchev and M. Karelson., *J. Mol. Graphics Model.*, 26 (2007) 529.
- [6] Iranian Chemical Engineers Website. www.IrChe.com
- [7] M. Adimi, M. Salimi, M. Nekoei, E. Pourbasheer and A.S. Beheshti. *J. Serb. Chem. Soc.*, 77 (2012) 639.
- [8] O. Deeb, S. Alfalah and B.W. Clare. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 22 (2007) 277.
- [9] O. Deeb and B.W. Clare. *Chem. Biol. Drug Des.*, 70 (2007) 437.
- [10] O. Deeb, E.F.F. da Cunha, R.A. Cormanich, T.C. Ramalho and M.P. Freitas. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.*, 116 (2012) 123.

- [11] O. Deeb, M.C. Rosales-Hernandez, C. Gomez-Castro, R. Garduno-Juarez and J. Correa-Basurto. *Biopolymers*, 93 (2010) 161.
- [12] M. Dolatabadi, M. Nekoei and A. Banaei. *Monatsh. Chem.*, 141 (2010) 577.
- [13] A. Habibi-Yangjeh, E. Pourbasheer and M. Danandeh-Jenagharad. *Monatshefte Fur Chemie*, 139 (2008) 1423.
- [14] A. Habibi-Yangjeh, E. Pourbasheer and M. Danandeh-Jenagharad. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 29 (2008) 833.
- [15] A. Habibi-Yangjeh, E. Pourbasheer and M. Danandeh-Jenagharad. *Monatsh. Chem.*, 140 (2009) 15.
- [16] M. Nekoei, M. Salimi, M. Dolatabadi and M. Mohammadhosseini. *Monatsh. Chem.*, 142 (2011) 943.
- [17] M. Nekoei, M. Salimi, M. Dolatabadi and M. Mohammadhosseini. *J. Serb. Chem. Soc.*, 76 (2011) 1117.
- [18] E. Pourbasheer, S. Riahi, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *Eur. J. Med. Chem*, 44 (2009) 5023.
- [19] E. Pourbasheer, S. Riahi, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 25 (2010) 844.
- [20] E. Pourbasheer, S. Riahi, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *Acta Chromatogr.*, 22 (2010) 357.
- [21] E. Pourbasheer, S. Riahi, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *Eur. J. Med. Chem*, 45 (2010) 1087.
- [22] S. Riahi, E. Pourbasheer, R. Dinarvand, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *Chem. Biol. Drug Des.*, 72 (2008) 575.
- [23] S. Riahi, E. Pourbasheer, R. Dinarvand, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *Chem. Biol. Drug Des.*, 72 (2008) 205.
- [24] S. Riahi, E. Pourbasheer, R. Dinarvand, M.R. Ganjali and P. Norouzi. *Chem. Biol. Drug Des.*, 74 (2009) 165.
- [25] S. Riahi, E. Pourbasheer, M. R. Ganjali and P. Norouzi. *Chem. Biol. Drug Des.*, 73 (2009) 558.
- [26] S. Riahi, E. Pourbasheer, M.R. Ganjali, P. Norouzi and A.Z. Moghaddam. *J. Chin. Chem. Soc.*, 55 (2008) 1086.