

Universidade Federal de Santa Catarina  
Curso de Pós-Graduação em Química

**Berenice da Silva Junkes**

**ÍNDICE SEMI-EMPÍRICO TOPOLÓGICO: DESENVOLVIMENTO  
E APLICAÇÃO DE UM NOVO DESCRITOR MOLECULAR  
EM ESTUDOS DE CORRELAÇÃO QUANTITATIVA  
ESTRUTURA-PROPRIEDADE (QSPR)**

Florianópolis  
2003

Berenice da Silva Junkes

**ÍNDICE SEMI-EMPÍRICO TOPOLÓGICO: DESENVOLVIMENTO  
E APLICAÇÃO DE UM NOVO DESCRITOR MOLECULAR  
EM ESTUDOS DE CORRELAÇÃO QUANTITATIVA  
ESTRUTURA-PROPRIEDADE (QSPR)**

Tese submetida ao Curso de Pós-Graduação em Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Química, da Universidade Federal de Santa Catarina, Área Analítica.

**Orientadora:** Profa. Vilma Edite Fonseca Heinzen, Dra.

**Co-Orientador:** Prof. Rosendo Augusto Yunes, Dr.

Florianópolis

2003

Berenice da Silva Junkes

**ÍNDICE SEMI-EMPÍRICO TOPOLÓGICO: DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÃO  
DE UM NOVO DESCRITOR MOLECULAR EM ESTUDOS DE CORRELAÇÃO  
QUANTITATIVA ESTRUTURA-PROPRIEDADE (QSPR)**

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do grau de **Doutora em Química - Área Analítica**, no Curso de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Catarina.

23 de maio de 2003.

Prof. Faruk Nome Aguilera, Dr.  
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Química - UFSC

Banca Examinadora

**Orientadora:** Profa. Vilma E. Fonseca Heinzen, Dra. - UFSC

**Co-Orientador:** Prof. Rosendo Augusto Yunes, Dr. - UFSC

Prof. Ronei Jesus Poppi, Dr. – UNICAMP

Profa. Márcia Miguel Castro Ferreira, Dra. – UNICAMP

Prof. Eduardo Carasek da Rocha, Dr. – UFSC

Prof. Ricardo José Nunes, Dr. – UFSC

Prof. Valfredo Tadeu de Fávere, Dr. - UFSC

Ao meu filho, Caio, e ao meu sonho de  
que ele viva num mundo melhor.

## AGRADECIMENTOS

✚ Aos orientadores, Profa. Dra. Vilma Edite Fonseca Heinzen e Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes, pela valiosa orientação, amizade consolidada ao longo desses anos e, principalmente, por despertarem em mim a “paixão” pela pesquisa científica.

✚ Aos meus pais, Léa e Iran, sempre presentes em todos os momentos da minha vida, apesar da distância.

✚ Ao meu marido, Cid, e ao meu tesouro, Caio, que mesmo não entendendo souberam compreender a diferença.

✚ A amiga Renata, pelo seu exemplo de perseverança, amizade, afeto e por sua valorosa contribuição para o desenvolvimento desta tese.

✚ A Profa. Dra. Inês Maria Brighente, pela amizade.

✚ Ao Prof. Mércles Thadeu Morretti pelas críticas e sugestões.

✚ Aos amigos e colegas de laboratório Marcelo, Anna Célia, Ledilege e Jerzy pelo companheirismo e sugestões na realização deste trabalho.

✚ Aos Professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

✚ Aos funcionários, Márcia, Graça, Jadir, Selma e Tânia, pela amizade e gentileza a mim dispensada durante o período do Curso e de pesquisa.

✚ Aos colegas do laboratório QMC-309.

✚ A todos os amigos cultivados durante este período que, direta ou indiretamente, contribuíram “ou não” para a realização deste trabalho.

✚ A Fundação do Meio Ambiente (FATMA), pelo incentivo à realização desta Tese.

✚ Ao CNPq pelo suporte financeiro.

✚ A Stella, pela revisão, sugestões e por sua generosidade.

Pouco conhecimento faz com que as criaturas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o céu, enquanto que as cheias a baixam para a terra, sua mãe.

Leonardo da Vinci

# SUMÁRIO

RESUMO .....	10
ABSTRACT .....	12
Lista de figuras .....	14
Lista de esquemas .....	15
Lista de tabelas .....	16
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
2.1 Correlação Quantitativa entre Estrutura Molecular e Propriedade – QSPR .....	22
2.1.1 Modelo de correlação estrutura–propriedade .....	24
2.1.2 Descritores moleculares .....	28
2.1.2.1 Descritores topológicos .....	30
2.1.2.2 Teoria dos grafos aplicada à química .....	33
2.1.3 Propriedades moleculares .....	34
2.1.4 Correlação quantitativa entre estrutura e retenção cromatográfica .....	36
2.1.4.1 Interações intermoleculares .....	38
2.1.4.2 Retenção cromatográfica .....	40
2.2 Um Novo Descritor Molecular: Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) .....	42
2.2.1 Teoria e desenvolvimento do índice semi-empírico topológico .....	44
2.3 Classes de Compostos Orgânicos Investigados .....	47
2.3.1 Alcenos ramificados .....	47
2.3.2 Alcanos metil ramificados produzidos por insetos .....	49
2.3.3 Álcoois saturados .....	51
2.3.4 Aldeídos e cetonas alifáticos .....	52
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>54</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>55</b>
4.1 Índices de Retenção Cromatográficos de Kováts .....	55
4.1.1 Alcenos ramificados .....	55
4.1.2 Alcanos metil ramificados .....	55
4.1.3 Álcoois saturados .....	56
4.1.4 Aldeídos e cetonas alifáticos .....	56
4.2 Cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) .....	57
4.2.1 Alcenos ramificados .....	57
4.2.2 Alcanos metil ramificados .....	58
4.2.3 Álcoois saturados .....	62
4.2.4 Aldeídos e cetonas alifáticos .....	64
4.3 Análises de Regressão e Validação dos Modelos de QSRR .....	65
4.3.1 Validação cruzada .....	65
4.3.2 Validação externa do modelo de QSPR/QSRR .....	66
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>68</b>
5.1 Alcenos Ramificados .....	68
5.2 Alcanos Metil Ramificados .....	80
5.3 Álcoois Saturados .....	87
5.4 Aldeídos e Cetonas Alifáticos .....	100
5.5 Aplicação do Índice Semi-Empírico Topológico .....	110
5.5.1 Construção de um modelo geral de QSRR empregando o $I_{ET}$ .....	110
5.5.2 Aplicação do $I_{ET}$ em estudos de QSPR e QSAR .....	118



<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....</b>	<b>122</b>
6.1 Conclusões .....	122
6.2 Recomendações para Trabalhos Futuros .....	123
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>138</b>
Apêndice A .....	138
Apêndice B .....	142

## RESUMO

Neste estudo um novo descritor molecular – Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) – foi desenvolvido, a fim de estabelecer correlações quantitativas entre estrutura e propriedade (QSPR), para diferentes classes de compostos. Este Índice foi desenvolvido e otimizado para prever a retenção cromatográfica de alcenos ramificados, alcanos metil ramificados produzidos por insetos e álcoois saturados, em fases estacionárias de baixa polaridade. Foi avaliada, também, a habilidade de previsão do  $I_{ET}$  para a retenção cromatográfica de álcoois, aldeídos e cetonas em fases estacionárias mais polares. A aplicação do  $I_{ET}$  as diferentes propriedades físicas, químicas e biológicas foi testada para alcenos e álcoois saturados. O desenvolvimento deste índice se baseia na suposição de que a retenção cromatográfica do soluto ocorre devido ao número de átomos de carbono e às interações específicas de cada átomo da molécula com a fase estacionária. Estas interações são determinadas pelas propriedades elétricas e pelo impedimento estérico causado pelos átomos vizinhos. Baseado nestas considerações teóricas e no comportamento cromatográfico experimental observado, foram atribuídos valores aos átomos de carbono e aos grupos funcionais dos compostos estudados. Os modelos de correlação quantitativa estrutura-retenção cromatográfica (QSRR) obtidos para alcenos ramificados e álcoois saturados em fases estacionárias de baixa polaridade apresentaram parâmetros estatísticos de boa qualidade e elevada estabilidade interna, como estabelecido pelos valores dos coeficientes de validação cruzada ( $r^2_{CV}$ ). O índice semi-empírico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ), gerado para metil-alcanos ramificados produzidos por insetos, apresentou excelentes resultados. As previsões dos índices de retenção utilizando este método foram próximas dos valores experimentais, com um desvio padrão de 4,31 para um grupo de 178 compostos. O  $I_{ET}$  foi empregado para previsão da retenção cromatográfica de álcoois, aldeídos e cetonas em fases estacionárias mais polares, onde melhores resultados foram obtidos para as fases de baixa a média polaridade. No caso dos álcoois, um modelo combinado foi construído, para as fases SE-30, OV-3, OV-7, OV-11 e OV-25, incluindo um parâmetro ( $P_R$ ) que representa a polaridade destas fases. A qualidade de previsão deste modelo combinado pode ser considerada satisfatória como indicado pelos valores de coeficiente de correlação ( $r=0,9978$ ) e pelo desvio padrão (S.D. = 9,54). Resultados satisfatórios foram obtidos aplicando o  $I_{ET}$  para estimar a retenção cromatográfica de um grupo diversificado de 548 compostos orgânicos (alcanos, alcenos, ésteres, aldeídos, cetonas e álcoois). Os testes estatísticos utilizados mostraram que o método semi-empírico topológico apresenta um bom potencial de previsão, empregando um único descritor molecular, através de regressão linear simples, para um grupo grande e diverso de compostos orgânicos. Os estudos preliminares aplicando o  $I_{ET}$  a diferentes propriedades/atividades apresentaram resultados promissores para a aplicação futura deste novo método. Para alcenos e álcoois foram obtidas correlações polinomiais quadráticas entre o  $I_{ET}$  e as propriedades (ponto de ebulição normal, refração molar, volume molar, calor de combustão, calor de vaporização molar e coeficiente de partição octanal/água), com valores de  $r > 0,94$ . As correlações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) foram testadas para álcoois saturados, onde as atividades biológicas investigadas foram: atividade narcótica sobre larvas das cracas, toxicidade em aranhas e tomates e

odor. As correlações lineares obtidas também apresentaram parâmetros estatísticos satisfatórios, com valores de  $r > 0,88$ . A qualidade dos resultados obtidos neste trabalho de tese para a previsão da retenção cromatográfica e de diferentes propriedades/atividades, empregando o Índice Semi-Empírico Topológico como descritor molecular, pode ser considerada como uma importante etapa na direção de estudos futuros em QSAR/QSPR/QSRR.

Palavras-chave: QSPR, QSRR, QSAR, Índice Semi-Empírico Topológico, Retenção Cromatográfica, Descritores Topológicos.

## ABSTRACT

A new molecular descriptor, the semi-empirical topological index ( $I_{ET}$ ), was generated to establish quantitative structure-property relationships for different organic compound classes. The semi-empirical index was developed and optimized for the prediction of the chromatographic retention of branched alkenes, methyl-branched alkanes produced by insects and saturated alcohols, on low polarity stationary phases. The predictability of  $I_{ET}$  was verified for the chromatographic retention of alcohols, aldehydes and ketones on more polar stationary phases. The application of the  $I_{ET}$  for different physical, chemical and biological properties was tested for alkenes and saturated alcohols. The development of this index was based on the assumption that the chromatographic retention of a solute is a result of the number and the specific interactions of each carbon atom of the molecule with the stationary phase. These interactions are determined by electrical properties and steric hindrance caused by neighboring atoms. Different values were attributed to each carbon atom and functional group in the molecule based on the theoretical considerations aforementioned and in the experimental chromatographic behavior observed from the compounds investigated. The quantitative structure-retention chromatographic relationship (QSRR) models obtained for branched alkenes and saturated alcohols, on low polarity stationary phases, showed statistical parameters of good quality and high internal stability, as established by cross-validation coefficients values ( $r^2_{CV}$ ). The optimum semi-empirical topological index ( $I_{ET(opt)}$ ), generated for methyl-branched alkanes produced by insects also yielded excellent results. The retention indexes predicted by this method were close to experimental values, with a standard deviation of 4.31 for 178 compounds. The  $I_{ET}$  was also used to predict the chromatographic retention of alcohols, aldehydes and ketones on more polar stationary phases, where the best results were obtained on low-to-medium polarity stationary phases. A combined model was generated for saturated alcohols, on SE-30, OV-3, OV-7, OV-11 and OV-25 stationary phases, including a parameter ( $P_R$ ) that represents the polarity of these phases. The combined model also had a satisfactory predictive quality, as indicated by the corresponding correlation coefficient ( $r = 0.9978$ ) and standard deviation (S.D. = 9.54). Satisfactory results were obtained applying the  $I_{ET}$  to predict the chromatographic retention for a diverse set of 548 organic compounds (alkanes, alkenes, esters, ketones, aldehydes and alcohols). The statistical analyses showed that the semi-empirical topological method has excellent predictive power for a large and diverse number of organic compounds, using a single topological descriptor, through the simple linear regression. Preliminary studies employing the  $I_{ET}$  to estimate different properties/activities showed promising results and encouraged the future application of this new method. Quadratic polynomial correlations were found between the  $I_{ET}$  and properties (normal boiling point, molar volumes, heats of combustion, molar heats of vaporization and octanol/water partition) for linear and branched alkenes and saturated alcohols, resulting in values of  $r > 0.94$ . The quantitative structure-activity relationships (QSAR) were tested for saturated alcohols, where the biological activities examined were: narcosis activities on barnacle larvae, toxicities on tomatoes and spiders and odor. The simple linear correlations also showed satisfactory statistical parameters ( $r > 0.88$ ). The quality of the results obtained in the

present study to predict the chromatographic retention and different properties/activities represent an important step forward for forthcoming QSAR/QSPR/QSRR studies, employing the semi-empirical topological index as molecular descriptor.

Keywords: QSPR, QSRR, QSAR, Semi-Empirical Topological Index, Chromatographic Retention, Topological Descriptors.

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> Correlação entre os índices de retenção experimentais e a posição do grupo metila para os mono-metil alcanos com 31 átomos de carbono na cadeia linear .....	60
<b>Figura 2:</b> Correlação entre os índices de retenção experimentais (empregando DB-1 como fase estacionária) e o número de átomos de carbono para alcanos lineares (□) e alcanos metil ramificados (O) .....	62
<b>Figura 3:</b> Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), medidos em esqualano a 80 °C, e o número de átomos de carbono para 1-alcenos lineares (□) e ramificados (O) .....	70
<b>Figura 4:</b> Visualização da influência da ramificação sobre a retenção cromatográfica de isômeros de alcenos ramificados, medidos em fase estacionária DB-1 a 40 °C .....	78
<b>Figura 5:</b> Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), para metil alcanos produzidos por insetos, e o índice semi-empírico topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ) ..	85
<b>Figura 6:</b> Correlação entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e a posição do grupo hidroxil para o pentanol (□), hexanol (O), heptanol (Δ) e octanol (∇) .....	88
<b>Figura 7:</b> Correlações lineares entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e os índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) de álcoois saturados em fases estacionárias SE-30, OV-3, OV-7, OV-11, OV-17 e OV-25 .....	97
<b>Figura 8:</b> Gráficos: (a) da correlação linear simples entre os índices de retenção calculados ( $IR_{Cal}$ ) e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), e (b) dos valores dos erros residuais em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), para álcoois saturados em fases estacionárias de diferentes polaridades, empregando a Equação 16.....	99
<b>Figura 9:</b> Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ), em fases estacionárias de diferentes polaridades (HP-1, HP-50, DB-210 e Innowax), para aldeídos e cetonas alifáticas .....	103
<b>Figura 10:</b> Correlação entre a polaridade de McReynolds das fases estacionárias ( $P_R$ ) e o intercepto (a) dos modelos obtidos para aldeídos e cetonas alifáticas (Tabela 18), empregando o índice semi-empírico topológico .....	105
<b>Figura 11:</b> Comparação entre os coeficientes de determinação, $r^2$ (a), e coeficientes de correlação de validação cruzada, $r^2_{CV}$ (b), dos índices de retenção calculados empregando o índice semi-empírico topológico, em fases estacionárias de diferentes polaridades, para aldeídos e cetonas alifáticas .....	107
<b>Figura 12:</b> Gráficos: (a) da correlação linear simples entre os índices de retenção calculados ( $IR_{Cal}$ ) e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), e (b) dos valores dos erros residuais em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), de aldeídos e cetonas alifáticos em fases estacionárias HP-1(□) e HP-50 (O) .....	108
<b>Figura 13:</b> Correlação entre os valores de $C_i$ atribuídos aos fragmentos $-CH_2-$ , $-COO-$ , $C=O$ e $C-OH$ , e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) do heptano, acetato de pentila, 2-heptanona e 2-heptanol, respectivamente .....	112
<b>Figura 14:</b> Gráficos: (a) da correlação linear simples entre os índices de retenção calculados ( $IR_{Cal}$ ) e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), e (b) dos valores dos erros residuais em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), de 548 compostos orgânicos .....	116
<b>Figura 15:</b> Histograma dos valores dos erros residuais de 548 compostos orgânicos .....	117
<b>Figura 16:</b> Gráfico dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) para um grupo de previsão externa de 182 compostos .....	118

## Lista de esquemas

<b>Esquema 1:</b> Representação da relação entre estrutura molecular e propriedade para obtenção do modelo de QSPR .....	25
<b>Esquema 2:</b> Diagrama de fluxo das etapas envolvidas num modelo de QSPR. 1: Fonte de dados experimentais. 2: Seleção dos descritores moleculares. 3: Análise estatística e obtenção do modelo de QSPR. 4: Prognósticos. 5: Teste dos prognósticos. 6: Forma final do modelo de QSPR .....	27
<b>Esquema 3:</b> Composto 2, 3-Dimetilpentano representado como fórmula estrutural (a) e grafo molecular (b) .....	34
<b>Esquema 4:</b> Esquema do teste de validação externa do modelo de QSRR .....	67

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Lista das propriedades desejadas para os índices Topológicos proposta por Randic citadas no artigo publicado por Mihalic e Trinajstic .....	31
<b>Tabela 2:</b> Valores de $C_i$ e log de $C_i$ para os átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário em alcanos .....	45
<b>Tabela 3:</b> Valores de $C_i$ para átomos de carbono primários, secundários, terciários e quaternários, e átomos de carbono de isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> para alcenos lineares e ramificados .....	72
<b>Tabela 4:</b> Valores dos índices de retenção experimentais em esqualano a 80 °C ( $IR_{SQ}$ ), 1-octadeceno ( $IR_{1-Oct}$ ), apiezon-L ( $IR_{Ap-L}$ ), OV-1 ( $IR_{OV-1}$ ) e DB-1 ( $IR_{DB-1}$ ), índices de retenção calculados em esqualano ( $IR_{calc}$ ), $\Delta IR = IR_{SQ} - IR_{calc}$ e valores calculados do índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para alcenos lineares e ramificados .....	73
<b>Tabela 5:</b> Coeficientes de regressão linear e desvios padrões para diferentes fases estacionárias de baixa polaridade, das equações ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para alcenos ramificados .....	79
<b>Tabela 6:</b> Efeito do incremento do grupo metila na cadeia carbônica sobre a variação dos índices de retenção experimentais ( $\Delta IR$ ) dos alcanos metil ramificados .....	82
<b>Tabela 7:</b> Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), $\Delta IR$ ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ) para 178 mono-, di-, tri- e tetrametil alcanos produzidos por insetos, medidos em fase estacionária DB-1 .....	138
<b>Tabela 8:</b> Verificação da validade estatística do modelo de QSRR obtido para alcanos metil ramificados .....	86
<b>Tabela 9:</b> Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), $\Delta IR$ ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e $I_{ET(opt)}$ para um grupo de 30 metil alcanos ramificados, empregados no teste de validação externa do modelo de QSRR .....	87
<b>Tabela 10:</b> Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), Índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), e valores dos índices semi-empíricos topológicos ( $I_{ET}$ ), para álcoois saturados medidos em OV-1 a 60 °C .....	89
<b>Tabela 11:</b> Valores de $C_i$ atribuídos ao grupo C-OH e aos átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário .....	92
<b>Tabela 12:</b> Verificação da validade estatística do modelo de QSRR obtido para álcoois saturados.....	93
<b>Tabela 13:</b> Índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e calculados ( $IR_{Calc}$ ) para um grupo de teste externo de 9 álcoois saturados .....	94
<b>Tabela 14:</b> Modelos de QSRR de álcoois saturados reportados na literatura .....	95
<b>Tabela 15:</b> Resumo dos coeficientes de regressão linear e parâmetros estatísticos, para fases estacionárias de diferentes polaridades, das equações ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para álcoois saturados .....	96
<b>Tabela 16:</b> Valores de índices de retenção experimentais medidos em HP-1 ( $IR_{HP-1}$ ), HP-50 ( $IR_{HP-50}$ ), DB-210 ( $IR_{DB-210}$ ), e Innowax ( $IR_{Innowax}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) e $\Delta IR$ ( $= IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) para cada fase estacionária, respectivamente, e valores calculados do índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para aldeídos e cetonas alifáticas .....	101
<b>Tabela 17:</b> Fases estacionárias e os respectivos valores das polaridades de McReynolds .....	102
<b>Tabela 18:</b> Resumo dos coeficientes de regressão linear e parâmetros estatísticos, para fases estacionárias de diferentes polaridades, das equações ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para aldeídos e cetonas alifáticas .....	104



<b>Tabela 19:</b> Comparação entre os parâmetros estatísticos dos modelos de QSRR obtidos com descritores químico-quânticos, descritores físico-químicos e o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para aldeídos e cetonas alifáticas .....	109
<b>Tabela 20:</b> Resumo das melhores regressões lineares simples ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para diferentes classes de compostos, em fases estacionárias de baixa polaridade (SQ, DB-1, HP-1 e OV-1), empregando o índice semi-empírico topológico .....	114
<b>Tabela 21:</b> Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18, $\Delta IR$ ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empíricos topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois .....	142
<b>Tabela 22:</b> Equações lineares e polinomiais quadráticas das correlações quantitativas entre estrutura e propriedades (QSPR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) .....	120
<b>Tabela 23:</b> Equações lineares das correlações quantitativas entre estrutura e atividades (QSAR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) .....	121

# 1 INTRODUÇÃO

Os estudos de correlações quantitativas entre estrutura e propriedade são inquestionavelmente de grande importância para a química e bioquímica moderna devido o seu papel no desenvolvimento de novos compostos bioativos, pesticidas, novas fragrâncias bem como de outras espécies químicas com propriedades pré-definidas.

Nos últimos anos tem-se verificado um grande avanço no estudo das correlações quantitativas entre estrutura molecular e propriedades (QSPRs). Onde primeiramente são obtidos os descritores moleculares que representam as características estruturais de uma molécula. Numa etapa seguinte, estes descritores são então correlacionados com as propriedades moleculares, a fim de se obter uma correlação quantitativa entre a estrutura e sua propriedade. A representação das características estruturais geralmente é feita através de descritores geométricos, eletrônicos e/ou topológicos.

Há aproximadamente 400 anos o astrônomo e físico Galileu (apud HEINZEN, 1994), considerado o pai da ciência moderna, sugeriu que “o homem, para entender o universo, deveria prestar atenção nos aspectos quantitativos de seu ambiente e descobrir uma correlação matemática existente entre eles”<sup>1</sup>, sugerindo, que a matemática seria a linguagem da natureza.

Pode ser verificado historicamente que a criação da tabela periódica, em 1870 por Mendeleev, nada mais foi do que um estudo de correlação entre estrutura e propriedade, onde os elementos químicos foram agrupados segundo suas propriedades características.

Baseado num dos principais paradigmas da química medicinal onde a atividade biológica, bem como propriedades físicas, químicas e físico-químicas, dos compostos orgânicos dependem de sua estrutura molecular, Crum-Brown e Fraser publicaram a primeira correlação estrutura-atividade em 1868.<sup>2</sup> Os autores

descreveram o resultado obtido após sucessivas injeções de derivados da morfina, estricnina e atropina em cobaias. Com base na análise desses resultados, propuseram que a “ação fisiológica”,  $\Phi$ , de determinada molécula, era uma função de sua “constituição química”,  $C$ , de acordo com a equação abaixo:

$$\Phi = f(C) \quad (1)$$

De acordo com Tute:

Isto foi realmente um imenso ato de fé, pois naquele momento nenhum número poderia ter sido atribuído a quaisquer dos lados da equação (1), e eram conhecidas somente as fórmulas empíricas, certamente não as estruturas, de seus derivados<sup>3</sup>.

Na realidade, ainda hoje, não é possível relacionar matematicamente a estrutura química das substâncias à atividade biológica. O que se tem feito é relacionar o efeito de pequenas variações da estrutura química às respectivas variações na atividade biológica.

Os primeiros estudos que correlacionaram quantitativamente a estrutura dos solutos com suas retenções cromatográficas foram realizados por Martin (apud KALISZAN, 1987) em 1949<sup>4</sup>. Nesse estudo foi verificada a existência de correlação entre parâmetros cromatográficos e o número de átomos de carbono para séries homólogas.

A partir da década de 60, um crescimento exponencial no número de artigos publicados demonstra claramente o rápido progresso nesta área, que pode ser creditado aos recentes avanços computacionais e estatísticos, como também ao aprimoramento das técnicas analíticas que resultam em dados mais precisos e confiáveis.

Através desta breve análise histórica torna-se evidente que a possibilidade de se prever uma propriedade desejada num determinado composto, antes mesmo dele ser sintetizado, vem atraindo os químicos durante várias gerações. Com o desenvolvimento das QSPRs, empregando descritores moleculares, esta possibilidade passou a tornar-se realidade, sendo empregado com

sucesso para uma ampla e variada faixa de aplicações.

Uma vez estabelecida uma correlação entre estrutura molecular e propriedade, compostos com propriedades de interesse, incluindo aqueles ainda não sintetizados, podem ser prognosticados rapidamente. A seleção dos mais promissores para sintetizar e testar em laboratórios, empregando QSPRs evita que recursos financeiros sejam desperdiçados em longos e laboriosos testes, acelerando o desenvolvimento de novas moléculas que podem ser utilizadas para os mais diversos fins, justificando o contínuo desenvolvimento de estudos sobre este tema.

Estudos nesta área não são justificados apenas pela previsão das mais diversas propriedades, mas também podem ser empregados como uma eficiente ferramenta no auxílio da compreensão do comportamento cromatográfico de determinados compostos, ou ainda, da interação entre um composto e seu sítio receptor, podendo fornecer uma explicação intuitiva do efeito que cada parâmetro do modelo de QSPR obtido exerce sobre uma determinada propriedade.

Apresentaremos a seguir uma revisão da literatura abordando os principais conceitos e diversos dos inúmeros artigos publicados sobre este tema, contribuindo assim para que o leitor possa avaliar e compreender a importância desta investigação para a química e outras áreas relacionadas.

Descreveremos também os objetivos gerais e específicos pretendidos por nosso grupo no desenvolvimento deste trabalho de Tese.

Na seqüência relataremos detalhadamente a metodologia empregada na criação de um novo descritor molecular, o índice semi-empírico topológico, utilizado na previsão da retenção cromatográfica e de outras propriedades moleculares para diversos grupos de compostos orgânicos.

Os resultados obtidos, bem como as discussões provenientes destes, serão relatados separadamente para cada grupo de compostos, avaliando o sucesso das correlações estrutura-propriedade gerada e procurando interpretar o mecanismo responsável pelo comportamento observado das propriedades focadas neste estudo.

E finalmente, apresentaremos as diversas conclusões resultantes desta investigação, onde o leitor poderá verificar o êxito obtido no desenvolvimento deste novo descritor molecular em estudos de correlação estrutura-propriedade.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Correlação Quantitativa entre Estrutura Molecular e Propriedade - QSPR

Segundo Mihalic e Trinajstic “um conceito fundamental na química é que as características estruturais de uma molécula são responsáveis por suas propriedades”<sup>5</sup>. Sendo assim, é possível estabelecer uma conexão entre a estrutura e as propriedades dessa molécula, quantificada através de correlações estrutura-propriedade / QSPRs (do inglês *Quantitative Structure-Property Relationships*).

Uma QSPR nada mais é do que um modelo de calibração onde as variáveis independentes são os descritores moleculares, que descrevem a estrutura da molécula, e a variável dependente é a propriedade de interesse, como por exemplo, retenção cromatográfica, atividade biológica, constante dielétrica, ponto de fusão, odor, etc.<sup>6</sup>

O termo QSPR pode ser considerado como o mais genérico empregado para designar as diferentes correlações existentes. Por exemplo, para correlações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica empregamos QSAR (do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationships*), ou ainda, nas correlações entre estrutura química e retenção cromatográfica, QSRR (do inglês *Quantitative Structure-Retention Relationships*).

Um tema que tem gerado várias discussões é o de como codificar a estrutura química. Segundo Schweitzer e Morris, dois diferentes métodos podem ser considerados no campo da QSAR<sup>6</sup>. Um deles é aquele que emprega parâmetros experimentais que caracterizam forças hidrofóbicas, eletrônicas e estéreas de uma molécula, sendo que o modelo gerado possibilita uma explicação intuitiva do efeito exercido por cada um destes parâmetros. Neste caso, pode ser citado como

exemplo um dos mais famosos e utilizados métodos no estudo das correlações entre estrutura química e atividade biológica, o método de Hansch-Fujita<sup>7</sup>. Este método utiliza parâmetros experimentais para representar a estrutura química da molécula que são classificados como hidrofóbicos, eletrônicos e estéreo. O modelo produzido tenta caracterizar e isolar as contribuições de cada um dos fatores físico-químicos indicados, responsáveis pela atividade biológica ou pela atuação farmacológica, no caso dos fármacos, fornecendo assim, uma explicação para o efeito de cada parâmetro no modelo. Existe farta literatura com aplicações do modelo de Hansch-Fujita e inúmeros exemplos destas aplicações são citadas nas referências 2 e 8.

Em outro grupo estariam os métodos que empregam uma ampla variedade de descritores moleculares que são calculados diretamente da estrutura da molécula. De acordo com os referidos autores<sup>6</sup>, a vantagem deste método é que, como não são necessários parâmetros experimentais, qualquer molécula pode ser facilmente codificada. Além disso, a possibilidade de se usar uma ampla variedade de descritores moleculares permite que os descritores empregados num determinado modelo possam ser considerados como específicos para este modelo, obtendo assim uma maior precisão. Como desvantagem, Schweitzer e Morris<sup>6</sup> destacaram que os descritores empregados neste caso, nem sempre permitem uma descrição física intuitiva do efeito de cada parâmetro no modelo, como pode ser verificado através do método de Hansch<sup>7</sup>. Outro fator negativo é que os modelos gerados não podem ser comparados facilmente com outros, pois não existe uma padronização dos descritores empregados na construção dos modelos.

Incluídos neste segundo grupo de métodos para o desenvolvimento de QSPRs encontram-se aqueles conhecidos como de reconhecimento de padrões, que têm atraído considerável atenção nas últimas duas décadas<sup>8-10</sup>. Este termo é designado para qualquer método que revela ou apresenta um padrão dentro de um conjunto de dados<sup>10</sup>. A princípio não existem diferenças entre os métodos clássicos e os de reconhecimento de padrões, somente que o número de variáveis é muito maior no segundo caso, permitindo, portanto, que uma ampla variedade de descritores seja empregado<sup>8</sup>.

Como exemplo podemos citar o método DARC-PELCO<sup>11-15</sup> que, de um modo geral, tem origem a partir de uma molécula hipotética, denominada de

hiperestrutura, onde estão incluídas todas as características estruturais da molécula sob investigação. A presença ou ausência de certos átomos nessa hiperestrutura, ou em grupos de moléculas individuais são correlacionadas com suas propriedades, como índices de retenção ou atividade biológica. Chrétien e Dubois<sup>14,15</sup> empregaram este método para predição de índices de retenção de Kováts de alcenos obtendo bons resultados. Foi também utilizado para analisar e otimizar um grande grupo de anticolinérgicos<sup>16</sup>.

Um outro exemplo, desenvolvido recentemente, e que tem sido bastante utilizado nos estudos de correlação estrutura-propriedade, é a técnica intitulada rede neural<sup>6,17-20</sup>. As redes neurais são sistemas computacionais derivadas de um conceito simplificado do cérebro no qual um número de elementos processados chamados de neurônios são interligados a uma estrutura tipo rede. As características da rede neural têm sido adequadas para casos onde as variáveis são obtidas facilmente, porém as correlações entre elas não podem ser definidas com precisão. Como vantagem, este método não requer qualquer equação de regressão conhecida previamente como nos métodos clássicos, desenvolvendo uma relação não linear entre as variáveis de entrada sem a necessidade de uma relação específica definida pelo usuário.

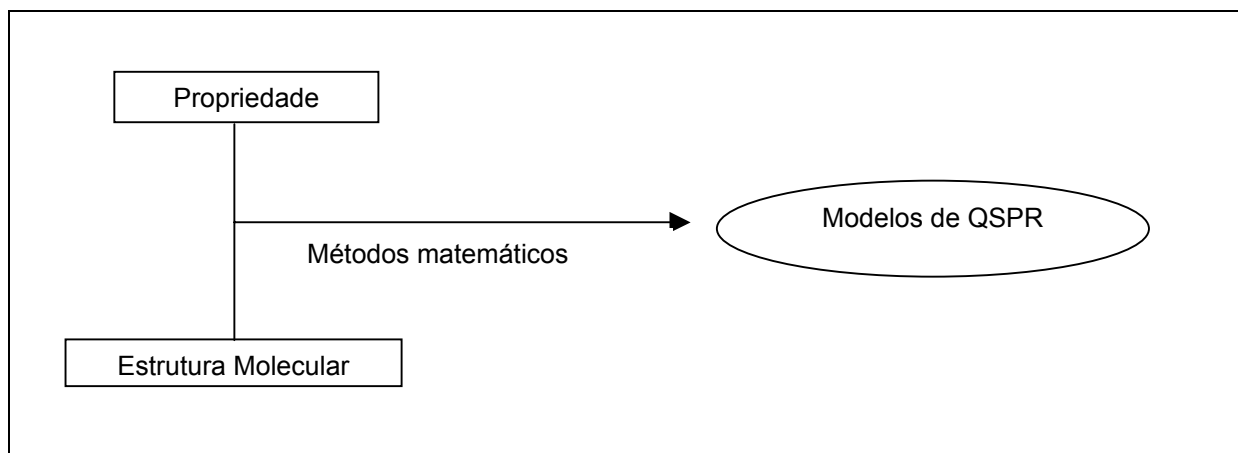
Entre os vários artigos publicados empregando redes neurais para o desenvolvimento de QSPRs, dois estudos bastante recentes podem ser citados. Primeiramente o realizado por Schweitzer e Morris (1999)<sup>6</sup>, onde um grande número de modelos foi obtido para prever a constante dielétrica de um variado grupo de compostos. Outro exemplo da aplicação de redes neurais é o estudo desenvolvido por Fatemi (2002), que construiu um modelo de QSPR com o objetivo de prever índices de retenção de Kováts de compostos oxigenados em fases estacionárias de diferentes polaridades simultaneamente<sup>20</sup>.

### 2.1.1 Modelo de correlação estrutura-propriedade

O desenvolvimento de uma QSPR requer a utilização de métodos matemáticos para construção do modelo. O modelo de QSPR representa a relação



entre dois conjuntos de números via uma expressão algébrica, onde um deles indica a propriedade e o outro, a estrutura da molécula. Conforme Hall e Kier, tal modelo deveria “capturar” o paralelo existente entre a variação da estrutura e a propriedade<sup>21</sup>. Estes conceitos estão representados no Esquema 1.



Esquema 1: Representação da relação entre estrutura molecular e propriedade para obtenção do modelo de QSPR.

Fonte: organizado por Berenice da Silva Junkes (2003).

Esta relação quantitativa obtida através do modelo é, portanto, capaz de prognosticar variáveis denominadas contínuas (p. ex., ponto de ebulição, toxicidade  $DL_{50}$ , concentrações de odor possíveis de serem detectadas, atividade antiviral, retenção cromatográfica) ou classificar qualitativamente variáveis denominadas discretas ou não contínuas (p.ex., doce/amargo, tóxico/não tóxico, carcinogênico/não carcinogênico)<sup>22</sup>.

Vários métodos multivariados considerados clássicos podem ser utilizados para construção do modelo com o objetivo de prever propriedades contínuas como MLR (regressão linear múltipla), PLS (regressão por mínimos quadrados parciais), PCR (regressão por componentes principais) e outros<sup>9,10,23-26</sup>. Na construção de modelos qualitativos, para classificar propriedades discretas, são empregados métodos de reconhecimento de padrões como HCA (análise hierárquica de agrupamentos), PCA (análise dos componentes principais) ou ainda a técnica conhecida como KNN (K-ésimo vizinho mais próximo)<sup>9,10,27-32</sup>.

Existem diferentes maneiras de se construir um modelo de QSPR. Mihalic e Trinajstić<sup>5</sup>, em um dos seus artigos sobre correlação estrutura-propriedade apresentaram um diagrama de fluxo (Esquema 2) ilustrando as etapas envolvidas no desenvolvimento de um modelo de QSPR. Descreveremos abaixo cada uma dessas etapas.

Etapa 1: primeiramente são obtidos dados experimentais confiáveis de um determinado grupo de moléculas, sendo este grupo chamado algumas vezes de “grupo de treinamento”. Nesta etapa inicial é muito importante obter dados confiáveis e precisos, pois da sua qualidade dependerão as etapas subseqüentes.

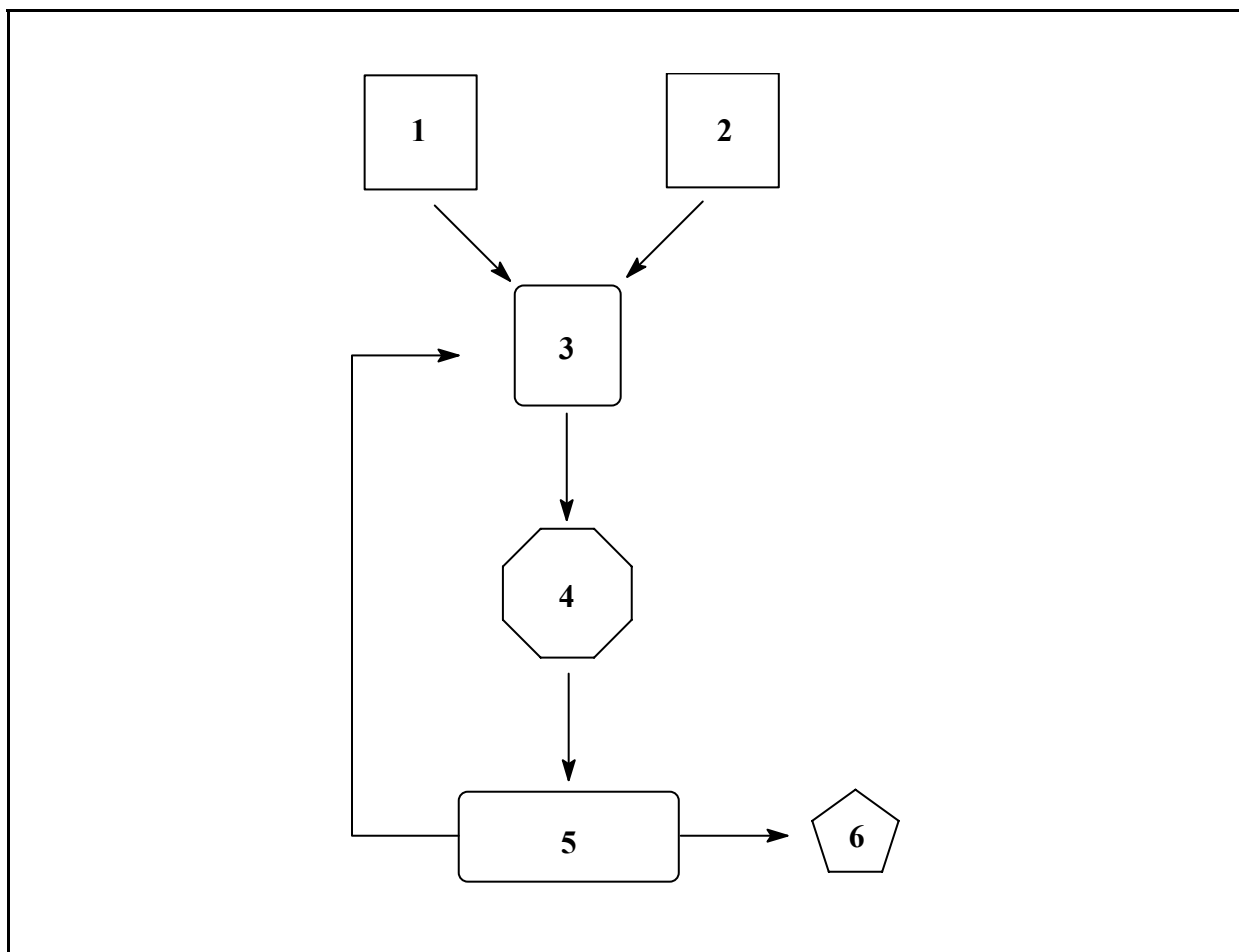
Etapa 2: esta é a etapa onde são selecionados e computados os descritores moleculares (eletrônicos, geométricos ou topológicos) adequados. Esta é também uma etapa importante já que a seleção de descritores apropriados pode facilitar a obtenção de um modelo mais exato.

Etapa 3: aqui os dois conjuntos de números, descritores moleculares e propriedades, são então correlacionados através de métodos matemáticos resultando numa expressão algébrica aceitável. O modelo obtido deve ser avaliado estatisticamente e observado sua estabilidade. Esta qualidade estatística pode ser convenientemente medida pelo coeficiente de correlação,  $r$ , e pelo desvio padrão, S.D.. Conforme Mihalic e Trinajstić,<sup>5</sup> um bom modelo de QSPR deve ter  $r > 0,99$ , enquanto que S.D. dependerá da propriedade que está sendo avaliada.

Esta é considerada a etapa central do desenvolvimento do modelo estrutura-propriedade.

Etapa 4: são realizadas previsões para os valores das propriedades moleculares de interesse, das espécies que não fazem parte do grupo de treinamento através do modelo de QSPR obtido inicialmente. Moléculas desconhecidas são então estruturalmente relacionadas ao grupo inicial de compostos.

Etapa 5: através de determinações experimentais, também é possível confirmar os prognósticos realizados pela QSPR das moléculas desconhecidas. Caso os testes realizados nesta etapa não apresentem resultados satisfatórios o modelo deve ser revisado e o procedimento repetido (Etapa 3) até a obtenção de um modelo final adequado.



Esquema 2: Diagrama de fluxo das etapas envolvidas num modelo de QSPR.

- 1 - Fonte de dados experimentais
- 2 - Seleção dos descritores moleculares
- 3 - Análise estatística e obtenção do modelo de QSPR
- 4 - Prognósticos
- 5 - Teste dos prognósticos
- 6 - Forma final do modelo de QSPR

Fonte: MIHALIC, Z.; TRINAJSTIC, N. **J. Chem. Ed.**, v. 69, p.701-12, 1992.

Etapa 6: se os testes realizados confirmam os prognósticos, o modelo de QSPR é aceito na sua forma final com seus dados estatísticos.

Assim, o modelo de QSPR desenvolvido através destas etapas pode ser considerado um método extremamente útil, auxiliando na previsão de propriedades de compostos hipotéticos ou ainda na pesquisa de novos compostos que apresentem propriedades consideradas relevantes.

### 2.1.2 Descritores moleculares

A essência dos métodos empregados para obtenção de QSPR é transformar a estrutura química de um composto em uma série de descritores numéricos, que representam as características mais relevantes para uma dada propriedade, e posteriormente, estabelecer relações quantitativas entre estes descritores e a propriedade que se deseja otimizar<sup>33</sup>. Estes descritores, designados como descritores moleculares, podem ser obtidos empiricamente ou não, sendo classificados, de acordo com Katritzk e Gordeeva<sup>34</sup>, como topológicos, eletrônicos, geométricos ou ainda descritores combinados<sup>35-40</sup>.

Os descritores geométricos possibilitam a diferenciação de moléculas semelhantes topologicamente, sendo necessário, também, para utilizá-los, o acesso às coordenadas tridimensionais (3D) de todos os átomos da molécula sob estudo. Podem ser citados, como exemplos de descritores geométricos, momentos de inércia, volume molar, área de superfície molecular, área total, área saturada, área polar, etc.<sup>34,41-43</sup>.

Já os descritores eletrônicos, calculados através da química quântica, expressam em princípio as propriedades eletrônicas das moléculas e suas interações, fornecendo descrições mais precisas e detalhadas desses efeitos eletrônicos do que métodos empíricos<sup>44</sup>. Nesta classe de descritores está incluída a energia total (ET), energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO), energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO), polarizabilidade, momento de dipolo ( $\mu$ ), energia de protonação, etc.<sup>45-47</sup>. Num artigo publicado em 1996, por Karelson e Lobanov<sup>44</sup>, foi apresentada uma ampla revisão da aplicação destes descritores no desenvolvimento de QSAR/QSPR com as propriedades químicas, físicas, bioquímicas e farmacológicas dos compostos.

Os descritores geométricos, como também os eletrônicos, são calculados através de métodos químico-quânticos semi-empíricos, que têm sido bastante desenvolvidos nas últimas décadas<sup>44</sup>. Alguns modelos comumente empregados são o modelo de Austin 1 (AM1)<sup>48</sup>, o modelo paramétrico 3 (PM3)<sup>49</sup>, teoria estendida de Hückel (EHT)<sup>50</sup> e outros. O AM1 e PM3, por exemplo, são métodos baseados na inclusão correta de um centro de rotação, a fim de se obter a otimização da geometria molecular (estrutura molecular de menor potencial de energia). Estes métodos apresentam como vantagens um período relativamente curto no computador para sua execução e também a possibilidade de parametrização para uma grande variedade de átomos. Encontram-se disponíveis comercialmente em programas computacionais como MOPAC, HyperChem e outros.

Os descritores denominados como combinados são aqueles que reúnem informações eletrônicas e geométricas, como o da área de superfície carregada parcialmente (CPSA), desenvolvidos por Staton e Jurs<sup>51</sup>, ou informações eletrônicas e topológicas, como o descritor eletrotológico ( $S_i$ ) que fornece informações sobre o ambiente topológico de cada átomo e sobre as interações eletrônicas devido a presença de outros átomos na molécula<sup>52,53</sup>.

Também são reportados na literatura descritores moleculares, calculados através de métodos assistidos por computadores, que foram empregados no desenvolvimento de QSPRs<sup>54-56</sup>.

Outra classe importante de descritores moleculares são os topológicos, obtidos a partir da estrutura bidimensional de uma molécula que refletem a conectividade entre seus átomos. Usualmente, os índices topológicos caracterizam o tamanho e a forma molecular<sup>57</sup>.

Katritzky e Gordeeva<sup>34</sup>, num artigo publicado em 1993, apresentaram uma comparação entre o desempenho de descritores geométricos e eletrônicos e os índices topológicos tradicionais, fornecendo uma boa revisão sobre estes descritores moleculares. Nas suas investigações os autores verificaram que os descritores topológicos apresentam vantagens sobre os não topológicos para as propriedades físico-químicas. No caso da atividade biológica como propriedade, os resultados obtidos não foram os mesmos das propriedades físico-químicas, porém, segundo os

autores, mais pesquisas seriam necessárias antes de qualquer conclusão final. De um modo geral, os resultados obtidos foram consistentemente favoráveis para os descritores topológicos quando estes foram comparados aos eletrônicos, geométricos e descritores combinados.

A seguir faremos uma abordagem mais abrangente sobre os índices topológicos, já que esta classe de descritores moleculares será objeto de investigação no presente estudo.

### 2.1.2.1 Descritores topológicos

De acordo com Mihalic e Trinajstic, “o termo índice topológico representa a caracterização de uma molécula por um único número”<sup>5</sup>.

A caracterização de uma molécula por um índice numérico representa uma perda considerável de informações, já que neste processo, um objeto tridimensional, neste caso uma molécula, é descrito por um objeto unidimensional, o índice topológico. Porém, surpreendentemente, informações estruturais consideradas relevantes permanecem ainda retidas num determinado índice topológico<sup>5</sup>. Sendo assim, os descritores topológicos são amplamente utilizados nos estudos de QSPR, tendo obtido sucesso considerável na previsão de uma grande variedade de propriedades físicas, químicas ou biológicas.

Alguns dos índices mais populares e extensivamente usados, segundo Katritzky e Gordeeva<sup>34</sup>, são os seguintes:  $W$ , índice de Wiener<sup>58</sup>,  ${}^1\chi$ , índice de Randic<sup>59</sup>,  ${}^1\chi^v$ , índice de conectividade de valência de Kier e Hall<sup>60,61</sup>,  ${}^1K$ , índice da forma molecular de Kier (Kappa)<sup>62,63</sup>,  $\Phi$ , índice de flexibilidade de Kier<sup>55</sup>,  $J$ , índice da soma das distâncias médias de Balaban<sup>64</sup>. Muitos desses índices sofreram algumas alterações a fim de aperfeiçoá-los para aplicação em situações específicas<sup>60,61,65</sup>.

Na Tabela 1 estão listadas as propriedades desejáveis para um índice topológico, propostas por Randic e publicada por Mihalic e Trinajstic<sup>5</sup>.

Num artigo publicado recentemente (2002), Estrada dividiu a história dos

índices topológicos em três períodos distintos<sup>66</sup>. O primeiro teve início quando Harry Wiener<sup>58</sup>, em 1947, desenvolveu seu índice caracterizando as ramificações das moléculas dos alcanos e seus respectivos pontos de ebulição, tendo continuidade através do estudo de Hosoya (1971)<sup>67,68</sup>, que introduziu o termo índices topológicos para estes descritores moleculares. Neste período poucos índices topológicos eram desenvolvidos e praticamente todas as aplicações se restringiam as propriedades físicas dos alcanos.

Tabela 1: Lista das propriedades desejadas para os índices topológicos proposta por Randic citadas no artigo publicado por Mihalic e Trinajstic<sup>5</sup>.

NÚMERO	PROPRIEDADES
1	Interpretação estrutural direta
2	Boa correlação com pelo menos uma propriedade molecular
3	Boa discriminação de isômeros
4	Bem definido
5	Generalizável
6	Independente linearmente
7	Simplicidade
8	Não baseado em propriedades físicas ou químicas
9	Não relacionado superficialmente com outros índices
10	Eficiência de interpretação
11	Baseado em conceitos estruturais familiares
12	Correta dependência de tamanho
13	Mudança gradual com a gradual variação da estrutura

Fonte: MIHALIC, Z.; TRINAJSTIC, N. J. **Chem. Ed.**, v. 69, p.701-12, 1992.

O segundo período iniciou-se em 1975 quando Milan Randić introduziu seu índice de ramificação molecular<sup>59</sup>. Após esta publicação uma grande proliferação destes índices foi observada na literatura. Um fato importante a ser destacado nesta fase foi o grande número de aplicações dos índices topológicos em diversas áreas da química<sup>69,70</sup>. Os índices de conectividade molecular,

desenvolvidos e aplicados por Kier e Hall nos anos 70 e 80, podem ser considerados como os representantes mais importantes deste período<sup>60,61</sup>.

Estes índices são baseados na idéia original de Randic da ramificação molecular, porém, foram ampliados com o objetivo de considerar diversos tipos de subestruturas moleculares, bem como codificar a presença de heteroátomos. A relevante contribuição destes descritores moleculares para a previsão de propriedades físico-químicas, biológicas, toxicológicas entre outras, pode ser avaliada numa edição especial recente (2001) do *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, onde diversos artigos foram publicados em comemoração ao 25º aniversário da conectividade molecular<sup>71-73</sup>.

O terceiro período no desenvolvimento dos índices topológicos teve início provavelmente nos anos 90, sendo caracterizado por uma introdução mais seletiva destes descritores, pelo emprego de determinadas regras para a definição de tais índices<sup>5, 74</sup> e pela expansão das aplicações em casos mais complexos na química medicinal. O número e a qualidade das aplicações dos índices topológicos na química medicinal tiveram um drástico crescimento a partir da metade da década de 90, como pode ser verificado nas referências 75 a 78.

A ausência de um significado físico-químico, ou da interpretação dos índices topológicos podem ser considerados como “pontos fracos” destes descritores. Apesar da pouca atenção destinada a este tópico, existe na literatura vários artigos referentes a este tema<sup>79-85</sup>. No entanto, para Randic e Zupan<sup>86</sup>, estas publicações representam ainda exceções à regra geral, demonstrando que a interpretação destes índices não deve ser uma tarefa fácil. Com a finalidade de contribuir para esta linha de investigação, os referidos autores realizaram um estudo sobre a interpretação de índices topológicos popularmente conhecidos como o índice de conectividade<sup>60,61</sup>, o índice de Wiener<sup>58</sup>, e o índice topológico de Hosoya<sup>67</sup>.

A discriminação de isômeros também é considerada como um “ponto fraco” de muitos dos índices topológicos utilizados, podendo ser citado como exceção o índice de Balaban<sup>87,88</sup>. Porém, apesar do baixo potencial discriminatório de muitos índices, sua aplicação como descritores nos modelos estrutura-



propriedade/atividade tem resultado em correlações de sucesso.

Apesar dos inúmeros índices topológicos disponíveis na literatura, pesquisas nesta área continuam em pleno desenvolvimento com o objetivo de ampliar cada vez mais sua aplicação, criar índices novos e mais abrangentes ou ainda aperfeiçoar aqueles já existentes.

A transformação de uma molécula num índice topológico que expresse as suas características, diferindo de molécula para molécula, é possível empregando a teoria dos grafos<sup>5</sup>. Será apresentada a seguir uma breve introdução da aplicação da teoria dos grafos na química para estudos de correlações estrutura-propriedade.

### 2.1.2.2 Teoria dos grafos aplicada à química

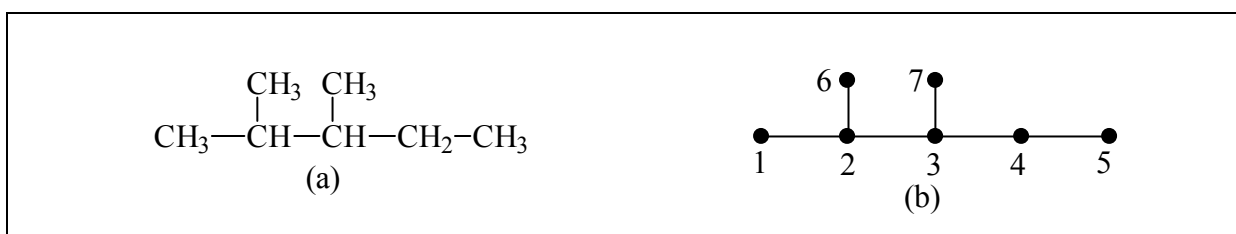
A teoria dos grafos é uma área da matemática que está relacionada com a topologia e a combinatória<sup>89</sup>. Foi introduzida pelo matemático suíço Euler, em 1736, na resolução do famoso problema “das pontes de Königsberg”. Kirchoff aplicou esta teoria em 1847, para uma análise da corrente num circuito elétrico. A primeira aplicação química da teoria dos grafos foi atribuída a Couley em 1857, na sua enumeração de isômeros de alcanos. Esta teoria tem uma faixa ampla de aplicações nas mais diversas áreas como na indústria eletrônica, na geografia, nas ciências da computação, na indústria de confecções, etc.<sup>22, 90</sup>.

Na química, a teoria dos grafos tem sido usada na resolução de problemas na área de polímeros, na cinética química, na química sintética, no equilíbrio químico, etc.<sup>22</sup>. Outra área da química que a teoria dos grafos tem apresentado destaque e uma aplicação extremamente útil é nos estudos de correlação estrutura-atividade e estrutura-propriedade. Deste modo, apresentaremos ao leitor alguns termos e conceitos básicos desta teoria e sua aplicação nesta área da química.

Um grafo é um conceito preferencialmente topológico do que geométrico, onde medidas de comprimento, ângulos ou configurações tridimensionais têm pouca importância ou significado<sup>22</sup>.

A representação que consiste de pontos, ou vértices, conectados por linhas, ou arestas, pode ser definida como um grafo. Na teoria dos grafos aplicada a química os vértices representam átomos e as arestas representam ligações, como ilustrado no Esquema 3. Esta classe especial de grafos é denominada como grafos moleculares representando a constituição de uma molécula<sup>5,22,33,70</sup>.

Com o intuito de tornar mais fácil a manipulação de um grafo molecular, somente o esqueleto molecular é representado, omitindo-se os átomos de hidrogênio e suas ligações. O Esquema 3 apresenta o composto 2,3-dimetilpentano, representado através de um grafo molecular rotulado.



Esquema 3: Composto 2,3-Dimetilpentano representado como fórmula estrutural (a) e grafo molecular (b).

Um grafo químico rotulado (Esquema 3b) pode ser representado por diferentes matrizes. Duas importantes matrizes são a matriz de vértice adjacente e a matriz de distância<sup>5,22,91</sup>. Índices topológicos importantes e amplamente empregados utilizam os grafos associados a matrizes na sua construção. Os índices de Wiener, de Balaban e de Schultz são exemplos que ilustram essa representação. Nas referências 5 e 22 podem ser encontrados cálculos detalhados dos referidos índices topológicos.

### 2.1.3 Propriedades moleculares

Várias são as propriedades físicas, químicas ou biológicas de uma molécula que podem ser prognosticadas através de uma correlação com sua estrutura molecular<sup>92-95</sup>. Em princípio, toda e qualquer propriedade de uma molécula está codificada na sua estrutura química e QSPRs proporcionam uma boa, se não a

melhor, maneira de decodificar esta estrutura. Um exemplo dos benefícios de estudos em QSPR é a previsão de uma propriedade imensurável de um determinado composto, ou ainda, a possibilidade de se obter uma maior compreensão sobre qual o papel que características estruturais específicas exercem sobre determinadas propriedades.

Katritzky et al. publicaram uma excelente revisão abordando estudos de QSPR cujas propriedades se destacam por sua importância tecnológica<sup>96</sup>. Algumas das diversas propriedades citadas foram: ponto de ebulição, temperatura crítica, densidade, coeficiente de partição octanol-água, solubilidade aquosa de líquidos e sólidos, índices de retenção cromatográfica, e concentração crítica de misturas. Nesta revisão é dada uma breve introdução, apresentando a importância tecnológica para cada uma das propriedades e descrições sucintas de diversos artigos encontrados na literatura sobre correlações entre a estrutura e cada uma das propriedades mencionadas. Os resultados apresentados pelos autores demonstram a aplicabilidade e o potencial dos métodos de QSPR direcionados a problemas “reais” e a desafios encontrados na química tecnológica.

A fim de ilustrar o quão abrangente é a aplicação da correlação estrutura-propriedade serão citadas algumas das publicações mais recentes onde as propriedades prognosticadas são alvo de interesse em diferentes áreas.

Edwards, Anker e Jurs<sup>97</sup> desenvolveram correlações estrutura-propriedade/atividade para estimar o odor de álcoois alifáticos e pirazinas substituídas. Em outro artigo, Rossiter publicou uma extensa revisão sobre correlações entre estrutura e odor para os mais variados grupos de compostos que apresentam esta atividade biológica<sup>98</sup>. A absorção de uma droga através do intestino humano é uma importante propriedade para os compostos que se apresentam como candidatos em potencial a qualquer medicamento. Porém, a avaliação desta propriedade pode ser bastante onerosa e consumir muito tempo. Desse modo, Wessel et al.<sup>99</sup> utilizaram QSPRs para estimar o percentual de absorção do intestino humano (%HIA), sendo esta uma opção extremamente atrativa comparada às medidas experimentais. Empregando valores de %HIA da literatura de 86 drogas e compostos similares as drogas foi proposto um modelo, através de rede neural, onde o erro de 16,0 unidades de %HIA para o grupo de predição externo foi considerado

satisfatório.

Em outra publicação, Nelson e Seybold obtiveram modelos de QSPRs para 11 diferentes propriedades físicas e químicas de 162 mono-alcenos<sup>100</sup>. Os resultados apresentaram boa qualidade estatística para a maioria das propriedades estudadas. Neste estudo foi observado que a massa e o volume molecular foram as características estruturais mais importantes para as propriedades investigadas. Segundo os autores, tal fato sugere que as forças de dispersão têm um papel dominante para aquelas propriedades influenciadas pelas interações intermoleculares.

Recentemente (2002), Ren desenvolveu um novo índice topológico, AI, para estudos de QSPR de alcenos e álcoois<sup>101-103</sup>. Os resultados obtidos pelo autor indicaram o potencial deste novo descritor molecular para aplicação em diversas propriedades físicas.

Dentre as inúmeras propriedades, citadas até o momento, a retenção cromatográfica tem despertado nosso interesse em estudos recentes de correlação estrutura-propriedade, devido sua importância na química analítica, identificando e quantificando diversos compostos, como também auxiliando na compreensão do comportamento cromatográfico.

#### 2.1.4 Correlação quantitativa entre estrutura e retenção cromatográfica

Correlação entre a estrutura molecular e a retenção cromatográfica (QSRR) para diferentes fases estacionárias e temperaturas tem sido alvo de inúmeros estudos, principalmente nas duas últimas décadas. As correlações entre índices de retenção cromatográficos e parâmetros moleculares fornecem, além da possibilidade de prever esta propriedade, informações importantes sobre o efeito da estrutura molecular no tempo de retenção, como também informações sobre o possível mecanismo de absorção e eluição.

Vários pesquisadores têm obtido sucesso na tentativa de correlacionar e estimar índices de retenção de compostos de diferentes grupos funcionais,

empregando informações a partir da estrutura da molécula e descritores<sup>104-109</sup>. A possibilidade de uma QSRR efetuar um prognóstico adequado depende da quantificação precisa das características microscópicas da molécula através dos descritores moleculares.

A primeira relação entre estrutura molecular e índice de retenção foi estudada por Kováts<sup>110</sup>, sendo que seus resultados encorajadores foram confirmados por outros pesquisadores posteriormente. DeS.D.e então, esta área vem se desenvolvendo de forma acelerada.

As correlações entre estes dados experimentais e os descritores moleculares empregados fornecem equações de regressão lineares ou não. As regressões obtidas devem obedecer a regras estatísticas clássicas para confiabilidade do modelo, como por exemplo, altos valores de coeficiente de correlação ( $r$ ), baixos valores de desvio padrão (S.D.) e também alguns testes não tradicionais. Outro ponto que deve ser observado é a necessidade de se obter uma discrepância mínima entre os valores experimentais e os calculados, avaliado pelo valor máximo de discrepância derivada da equação de regressão obtida.

Atualmente, equipamentos analíticos modernos computadorizados fornecem dados de retenção precisos que podem ser utilizados produzindo QSRR com alto nível de confiabilidade. Os programas computacionais existentes no mercado permitem a manipulação dos dados de diferentes formas. Porém, a seleção de descritores adequados para correlacionar com uma determinada propriedade é de extrema importância nos estudos de QSRR.

Dimov e Osman<sup>111,112</sup> publicaram em 1994 e 1996, artigos onde descreveram um método de seleção para os descritores moleculares, correlacionando primeiramente através de regressão linear simples, estes descritores com a retenção cromatográfica. Numa segunda etapa estes descritores foram separados em quatro grupos, segundo valores dos coeficientes de correlação ( $r$ ) obtidos. A seguir foi calculado a intercorrelação entre os descritores dentro de cada grupo estabelecido anteriormente. E, finalmente, foram selecionados descritores dos diferentes grupos estabelecidos anteriormente, que eram suficientes para o prognóstico adequado da retenção observada.

Soares et al.<sup>113</sup> empregaram o método proposto por Dimov e Osman<sup>111,112</sup> para classificar os descritores utilizados no seu estudo para predição de índices de retenção cromatográficos de cumarinas.

Outros métodos como PCA (Análise do Componente Principal)<sup>5</sup> e a metodologia descrita por Woloszyn e Jurs<sup>56</sup>, também são empregados na seleção de descritores adequados.

A combinação da metodologia de QSRR com a experiência dos usuários de cromatógrafos a gás pode facilitar o desenvolvimento de métodos analíticos, permitindo um entendimento do mecanismo de retenção e eventualmente auxiliar na identificação de um pico através apenas dos dados cromatográficos (cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa).

#### 2.1.4.1 Interações intermoleculares

A retenção cromatográfica é um fenômeno físico muito complexo que depende principalmente das interações entre as moléculas do soluto e da fase estacionária. Tal processo é governado por forças intermoleculares conhecidas como forças de dispersão (ou forças de London), de orientação (dipolo-dipolo ou forças Keeson), de indução (dipolo-dipolo induzido ou forças de Debye), de complexação doador-receptor de elétrons ou de ligação de hidrogênio<sup>4,114-117</sup>. As forças associadas com estas interações podem estar relacionadas com o ambiente topológico, geométrico ou eletrônico destas moléculas<sup>118</sup>.

De acordo com Kaliszan<sup>4</sup>, estas forças intermoleculares podem ser divididas em duas categorias. Uma delas é usualmente chamada de forças de Van der Waals e compreendem as forças de indução, orientação e dispersão, sendo consideradas como não específicas e de natureza “mais física”. No segundo grupo encontram-se as forças de ligações de hidrogênio e de complexação doador-receptor de elétrons, que apresentam um caráter “mais químico”.

As forças intermoleculares consideradas mais relevantes para o desenvolvimento deste trabalho serão apresentadas a seguir<sup>4</sup>:

- a) Forças de Orientação (dipolo-dipolo): são interações envolvendo moléculas que apresentam momento de dipolo permanente, sendo conseqüentemente interações características de moléculas polares. Na cromatografia gasosa, as interações dipolo-dipolo são reduzidas à temperaturas mais altas da coluna, podendo ser negligenciadas. Em outras palavras, diferentes parâmetros estruturais podem determinar a retenção quando estas são medidas a diferentes temperaturas. Assim, os respectivos modelos de QSRR obtidos dependem provavelmente da temperatura.
- b) Forças de Indução (dipolo-dipolo induzido): são interações resultantes de moléculas que possuem momento de dipolo permanente e moléculas não polares. Neste caso, o dipolo elétrico de uma molécula pode induzir um momento de dipolo numa molécula vizinha. Um momento de dipolo induzido pode também ser produzido em moléculas polares, isto é, em moléculas que já possuem um momento de dipolo permanente. No entanto, o momento de dipolo induzido é relativamente pequeno quando comparado ao permanente. Estas forças são consideradas fracas e não dependem da temperatura.
- c) Forças de Dispersão (dipolo instantâneo-dipolo induzido): são interações que ocorrem entre todas as moléculas, devido à formação de dipolos instantâneos. Mesmo em átomos e moléculas sem momento de dipolo permanente, a flutuação contínua da densidade eletrônica resulta, num determinado instante, em um pequeno momento de dipolo que pode polarizar o sistema eletrônico de átomos e moléculas vizinhas. Para uma fase estacionária apolar, as interações com um soluto apolar dependem das forças de dispersão de London, assim denominadas por terem sido reconhecidas pela primeira vez pelo físico polonês Fritz London, que relacionou tais forças com o movimento eletrônico nas moléculas. As forças deste tipo de interação são proporcionais ao número de elétrons na molécula. Assim, quanto maior a área superficial ou o volume molecular maior as forças dispersivas<sup>119</sup>. As forças de dispersão são predominantes entre os três tipos de interações de van der Waals, sendo consideradas fracas e também independentes da temperatura.

d) Ligações de Hidrogênio: Existem interações intermoleculares que são resultantes das características que constituem as moléculas envolvidas. Assim, sob o ponto de vista cromatográfico, as interações de ligação de hidrogênio também são importantes. Estas interações são aproximadamente dez vezes mais fortes do que as interações intermoleculares não específicas, mas aproximadamente 10 vezes mais fracas do que ligações covalentes simples. Quando um átomo de hidrogênio ligado covalentemente forma uma segunda ligação com outro átomo, esta segunda ligação é denominada de ligação de hidrogênio.

Uma interessante abordagem sobre as forças intermoleculares das moléculas, onde são apresentados, além de definições, vários exemplos práticos e ilustrativos pode ser obtida na ref. 120.

#### 2.1.4.2 Retenção cromatográfica

A cromatografia gasosa (CG) moderna foi inventada por Martin e James em 1952<sup>121</sup>, tornando-se uma das técnicas analíticas mais importantes e extensivamente aplicada na química moderna. Na literatura são encontrados artigos de revisão que ilustram a importância desta técnica analítica nas mais variadas áreas<sup>122,123</sup>.

Num editorial publicado em comemoração aos 50 anos da cromatografia gasosa, Brinkman e Jansen (2002)<sup>124</sup> relataram que há 50 anos atrás A. T. James e A. J. P. Martin publicaram o primeiro artigo sobre cromatografia gasosa, ou mais corretamente, sobre cromatografia de partição gás-líquido (CGL). No entanto, o conceito de CGL já havia sido introduzido em 1941, quando Martin e Syng publicaram seu famoso artigo sobre cromatografia líquido-líquido, pelo qual os autores foram contemplados com o prêmio Nobel de Química em 1952. Neste artigo os autores escreveram (apud Brinckman e Jansen, 2002)<sup>124</sup>:



A fase móvel não necessita ser um líquido, mas pode ser um vapor [...] Separações muito refinadas de substâncias voláteis deveriam ser, portanto, possíveis numa coluna onde o gás permanente flui sobre um gel impregnado com solvente não volátil onde as substâncias a serem separadas obedecem à lei de Raoult.

Esta idéia permaneceu latente por aproximadamente uma década tornando-se realidade somente em 1950.

Após a introdução da CG no início da década de 50, tornou-se evidente a necessidade de uma padronização na apresentação dos dados de retenção cromatográfica. O sistema proposto por Kováts<sup>110,125</sup>, introduzido em 1958, veio de encontro a esta necessidade, proporcionando uma apresentação uniforme e precisa dos dados de retenção, fator este extremamente importante nos estudos de QSRR.

O índice de retenção de Kováts pode ser considerado como o sistema de índices de retenção mais utilizado na prática da cromatografia gasosa contemporânea, estando seus valores disponíveis, atualmente, para um grande número de compostos, em laboratórios privados, publicações, ou ainda, em bibliotecas disponíveis comercialmente como a Biblioteca Sadler<sup>126</sup>.

Este índice reporta a retenção de um composto relativo a padrões estabelecidos de hidrocarbonetos (n-alcenos), utilizando uma escala logarítmica. O índice de retenção  $I$  de um composto A é definido como:

$$I_A = 100N + 100 \frac{\log t_{R(A)} - \log t_{R(N)}}{\log t_{R(N+1)} - \log t_{R(N)}} \quad (2)$$

Onde  $I_A$  é o índice de retenção do composto A,  $t_{R(A)}$  é o tempo de retenção ajustado do composto A e  $t_{R(N+1)}$  e  $t_{R(N)}$  são os tempos de retenção ajustados de hidrocarbonetos (n-alcenos) com o  $n^0$  de átomos de carbono (N+1) e N que são, respectivamente, maior e menor do que o tempo de retenção ajustado do composto desconhecido.

O tempo de retenção ajustado pode ser calculado através da diferença entre o tempo de retenção medido e o tempo morto da coluna, sendo que este

último representa o tempo necessário para eluir uma substância muito pouco retida como o ar ou gás inerte e depende da velocidade de fluxo do sistema.

O índice de retenção de um composto depende da fase estacionária, da temperatura da coluna e da estrutura do composto. Portanto, o valor do índice de retenção de Kováts indica na realidade, a posição de um composto desconhecido em relação a um grupo de hidrocarbonetos, os quais são “cromatografados” em condições experimentais exatamente idênticas às empregadas para o composto em questão.

Tarjan et al.<sup>127,128</sup> publicaram artigos de revisão, onde estão resumidas questões teóricas e práticas sobre os sistemas de índices de retenção, comemorativas ao 25º e 30º aniversário dos índices de retenção a partir do trabalho inicialmente desenvolvido por Kováts.

A retenção cromatográfica, de um modo geral, sofreu significativos avanços durante os últimos anos, merecendo destaque, segundo uma revisão reportada por Eiceman, Hill e Gardea-Torredy em 1998<sup>129</sup>, publicações sobre o conceito de índice de retenção unificado, uma base universal de dados, e a classificação de fases estacionárias empregando o coeficiente de Kováts.

## **2.2 Um Novo Descritor Molecular: Índice Semi-Empírico Topológico (I<sub>ET</sub>)**

O grupo de pesquisa coordenado pelos Professores Dr. Rosendo Augusto Yunes e Dra. Vilma E. Fonseca Heinzen tem publicado uma série de artigos empregando descritores topológicos, eletrônicos e/ou geométricos no desenvolvimento de estudos de QSPR/QSAR ao longo desses últimos anos<sup>113,130-145</sup>.

No entanto, apesar dos inúmeros descritores moleculares existentes, observa-se que o desenvolvimento de novos descritores continua sendo foco de interesse de muitos pesquisadores<sup>101-103,146-150</sup>. Provavelmente, com o intuito de aperfeiçoar os descritores moleculares já existentes na literatura, ou ainda, obter melhores e mais abrangentes índices capazes de codificar características

moleculares não descritas até o momento.

Randić<sup>151</sup> publicou um estudo comparativo entre diversos modelos de QSPR baseados em regressões com um único descritor molecular. Foi verificada a habilidade de previsão para diversas propriedades físico-químicas empregando diferentes índices topológicos conhecidos, sendo também observado que algumas propriedades são mais susceptíveis a apresentarem bons resultados através de análises de regressão com um único descritor. O autor recomenda que o desempenho de novos índices seja comparado a resultados já descritos na literatura, a fim de avaliar sua relevância em estudos de QSPR.

Nesse contexto, o desenvolvimento de um novo método para previsão da retenção cromatográfica e outras propriedades moleculares de diferentes grupos de compostos vem sendo objeto de nosso interesse de S.D. e o início dos anos 90<sup>1,152</sup>.

Sendo assim, em 1994, Yunes e Heinzen<sup>1</sup>, propuseram um novo índice topológico denominado de Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ), o qual foi empregado para prognosticar índices de retenção cromatográficos de alcanos ramificados. Porém, verificou-se neste estudo inicial que cálculos mais apurados deveriam ser considerados apesar dos resultados preliminares satisfatórios.

O aperfeiçoamento deste novo índice resultou numa QSRR para alcanos ramificados e alcenos lineares, incluindo isômeros - cis/-trans de alcenos lineares, com excelentes resultados estatísticos, culminando finalmente num artigo publicado (1999) pela Revista Journal of Chromatographic A<sup>138</sup>. Este novo índice mostrou-se simples e original na sua aplicação, apresentando como principal atributo sua capacidade de diferenciar isômeros - cis/-trans de alcenos lineares.

Os resultados obtidos foram encorajadores e determinantes para a continuidade dos estudos nesta área, onde se pretende estender o novo método Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) para diversas classes de compostos orgânicos. Até o momento o  $I_{ET}$  foi desenvolvido para ésteres<sup>141</sup>, aldeídos e cetonas<sup>142</sup>, além de alcanos e alcenos lineares<sup>138</sup>, na obtenção de correlações estrutura-retenção e outras propriedades apresentando excelentes resultados.

Será apresentada a seguir a fundamentação teórica na qual se baseia o desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ).

### 2.2.1 Teoria e desenvolvimento do índice semi-empírico topológico

Alguns fundamentos básicos foram considerados no desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico:

- a) A retenção cromatográfica é um processo resultante das diferentes forças de interação existentes entre as moléculas do soluto e da fase estacionária.
- b) A retenção das moléculas do soluto ocorre devido ao número de átomos de carbono e às interações específicas de cada átomo da molécula com a fase estacionária. Estas interações são determinadas pelas propriedades elétricas e pelo impedimento estéreo causado pelos átomos vizinhos<sup>138</sup>.
- c) Os valores atribuídos aos átomos das moléculas foram baseados nos resultados do comportamento cromatográfico experimental destas moléculas, bem como em suposições teóricas.
- d) A representação das moléculas é baseada na teoria dos grafos, onde os átomos de carbono são considerados vértices do grafo molecular, sendo omitidos os átomos de hidrogênio<sup>22,89,90</sup>.

É de conhecimento geral que a correlação entre o índice de retenção cromatográfica e o número de átomos de carbono para n-alcenos obedece a uma escala linear, de acordo com a convenção de Kováts. No entanto, para alcenos ramificados este comportamento não é observado, uma vez que a retenção de átomos terciários ou quaternários diminui devido ao efeito estéreo provocado pelos átomos ou grupos vizinhos.

O método de Kováts fundamenta-se no princípio da aditividade, isto é, o índice de retenção de uma molécula deve-se a soma das contribuições de cada

átomo de carbono, sendo atribuído 100 u.i./átomo de carbono. Desse modo, o índice de retenção do 2,3-dimetilbutano deveria ser 600 u.i., conforme o princípio da aditividade, no entanto, o valor deste índice, determinado experimentalmente, é 568,1 u.i.<sup>126</sup>. Portanto, é evidente que os átomos de carbono secundário e terciário possuem um valor menor do que 100 u.i. Sendo assim, Heinzen e Yunes<sup>138</sup> atribuíram valores numéricos aproximados de: 100 para o átomo de carbono do grupo metila de acordo com Kováts, 90 para os átomos de carbono secundários, 80 para os átomos de carbono terciários e 70 para os quaternários (Tabela 2). A contribuição destes átomos de carbono para a retenção cromatográfica diminui nesta ordem à medida que o efeito estéreo aumenta, estando de acordo com as observações experimentais. Para tornar estes valores mais adequados aos valores topológicos comuns, dividiu-se o valor dos mesmos por 100 (valores de  $C_i$  da Tabela 2).

A determinação do grau ou do valor do efeito estéreo presente em cada átomo de carbono depende também do tamanho do substituinte e não somente do seu grau de substituição (primário, secundário, terciário, ou quaternário). Como as tendências dos desvios de linearidade são logarítmicas, é também necessário adicionar o valor do logaritmo do átomo(s) de carbono adjacente(s) de acordo com a sua característica como carbono primário, secundário, terciário, ou quaternário.

Tabela 2: Valores de  $C_i$  e log de  $C_i$  para os átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário em alcanos.

FRAGMENTO	VALOR	$C_i$	Log $C_i$
-CH <sub>3</sub>	100	1,0	-
-CH <sub>2</sub> -	90	0,9	-0,04576
-CH<	80	0,8	-0,09691
>C<	70	0,7	-0,1549

Fonte: HEINZEN, V.E.F. et al. *J. Chromatogr. A*, v. 849, p.495-506, 1999.

Após estas considerações obteve-se uma equação para calcular o Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) para hidrocarbonetos<sup>138</sup> expressa por:

$$I_{ET} = \sum_i (C_i + \delta_i) \quad (3)$$

$$\delta_i = \log C_1 + \log C_2 + \log C_3 + \log C_4 \quad (4)$$

Onde  $C_i$  é o valor atribuído a cada átomo de carbono  $i$  na molécula e  $\delta_i$  é a soma do logaritmo do valor de cada átomo de carbono adjacente ( $C_1, C_2, C_3$  e  $C_4$ ).

Este método para a determinação da retenção cromatográfica de alcanos se baseia fundamentalmente na suposição de que as forças de dispersão são responsáveis pela interação de cada átomo de carbono com a fase estacionária, sendo, portanto, esta interação reduzida pelo efeito estéreo da vizinhança<sup>138</sup>. No caso dos alcenos forças de indução (dipolo-dipolo induzido) também estão envolvidas no processo de retenção cromatográfica. Entretanto, a influência dos efeitos conformacionais sobre as forças intermoleculares tornou difícil a previsão destes efeitos sobre a retenção, baseando-se somente em considerações teóricas, como no caso dos alcanos. Desse modo, os autores atribuíram valores aos átomos de carbono da dupla ligação de alcenos lineares baseado também nos valores experimentais, calculados através de uma aproximação numérica<sup>138</sup>.

Posteriormente, este método foi ampliado para estimar a retenção cromatográfica de ésteres, aldeídos e cetonas<sup>141,142</sup> em fases estacionárias de baixa polaridade. Para este grupo de compostos são as forças de dispersão e indução que contribuem para o comportamento cromatográfico observado. Os grupos -COO- (éster) e C=O (aldeído e cetona) foram considerados como um único vértice do grafo molecular, sendo atribuído valores a estes grupos observando os índices de retenção experimental dos compostos. Devido à importância do efeito estéreo e interações intramoleculares mútuas entre o grupo funcional e os átomos vizinhos das moléculas ramificadas, foram atribuídos valores aos átomos de carbono nas posições  $\alpha, \beta, \gamma$  diferentes daqueles previamente atribuídos aos alcanos<sup>138</sup>.

As mesmas considerações gerais observadas no desenvolvimento do  $I_{ET}$  para alcanos e alcenos lineares foram empregadas pelos autores para ésteres,

aldeídos e cetonas.

A contribuição dos átomos de carbono e do grupo funcional para a retenção cromatográfica foi representada por um único símbolo,  $C_i$ . Sendo assim, foi possível obter uma equação geral para os hidrocarbonetos e para os compostos oxigenados:

$$I_{ET} = \sum_i (C_i + \delta_i) \quad (5)$$

$$\delta_i = \sum_{j \sim i} \log C_j \quad (6)$$

Onde  $C_i$  é o valor atribuído a cada átomo de carbono  $i$  e/ou ao grupo funcional da molécula e  $\delta_i$  é a soma do logaritmo do valor de cada átomo de carbono e/ou grupo funcional  $j$  adjacente ( $C_j$ ) a  $i$ .

Os modelos de QSRR obtidos para este grupo de compostos carbonílicos apresentaram resultados satisfatórios indicando o potencial de previsão do método semi-empírico topológico empregando regressão linear simples com um único descritor molecular.

## 2.3 Classes de Compostos Orgânicos Investigados

A seleção dos grupos de compostos orgânicos investigados neste estudo foi baseada na ampliação e no aprimoramento do Índice Semi-Empírico Topológico. Reportaremos a seguir, a importância de cada um desses grupos para a química e áreas relacionadas, além de publicações sobre QSPR envolvendo estes compostos.

### 2.3.1 Alcenos ramificados

Até o presente, o Índice Semi-Empírico Topológico foi desenvolvido para alcenos lineares<sup>138</sup>, incluindo isômeros –cis e –trans, havendo, portanto a

necessidade de ampliar seu desenvolvimento para os alcenos ramificados, tornando sua aplicação mais abrangente para esta classe de compostos.

Conforme Soják et al.<sup>153</sup> “[...] os alcenos são produtos importantes de muitas reações e processos químicos, como craqueamento catalítico e térmico, pirólise, oligomerização, dehidrogenação, isomerização, etc.”.

No ambiente, esta classe de compostos representa contaminantes principalmente nas emissões antropogênicas de alcenos voláteis, como componentes de combustíveis não queimado<sup>154</sup>. Fotooxidantes também são formados durante as reações de alcenos na atmosfera, sendo que as diferenças nas velocidades de reações representam um papel importante. Por exemplo, a velocidade relativa para a reação dos hexenos acíclicos com ozônio está na faixa de 1:100 e a velocidade de reação aumenta bruscamente com o aumento do número de grupos alquil adjacentes à dupla ligação<sup>155</sup>. Esta é a razão pela qual a indústria petrolífera deve produzir uma gasolina que apresente níveis reduzidos de emissão de gases, através dos escapamentos dos automóveis, com componentes considerados prejudiciais a saúde (alcenos e compostos aromáticos). Portanto, métodos analíticos efetivos são necessários para assegurar que os valores exigidos pelos padrões de qualidade do ar estejam sendo respeitados<sup>153</sup>.

Diversos pesquisadores têm empregado métodos de regressão multivariados e de reconhecimento de padrões com uma variedade de descritores moleculares no estudo de QSRR de alcenos lineares e ramificados.

Chrétien e Dubois<sup>14,15</sup> utilizaram o método designado de Darc-Pelco para alcenos ramificados e obtiveram bons resultados na previsão dos índices de retenção de Kováts. Khorasheh et al.<sup>156</sup> empregaram o método teórico grafo para mono-álquil de alto peso molecular e polimetil alcenos com o objetivo de estimar os índices de retenção destes compostos. A correlação entre os valores previsto e experimental apresentou parâmetros estatísticos satisfatórios. Duvenbeck e Zinn<sup>157</sup> descreveram o uso de modelos de vértices e arestas, desenvolvidos a partir da teoria dos grafos, para correlacionar dados de retenção de alcenos ramificados utilizando índices topológicos como o índice de conectividade molecular a nível atômico e o índice eletrotológico. Hu e Zhang<sup>158</sup> correlacionaram índices de



retenção cromatográficos para um grande número de alcenos ( $C_5$ - $C_{10}$ ) em diferentes fases estacionárias, a várias temperaturas. Os descritores empregados foram parâmetros de solubilidade total ( $\delta T$ ), volume molar ( $v$ ), e número de átomos de carbono ( $N$ ) nas moléculas do soluto, obtendo bons resultados de QSRR. Bruchmann et al.<sup>103</sup> investigaram a previsão de dados de retenção cromatográficos empregando a técnica de redes neurais. Os resultados obtidos empregando esta técnica apresentaram boa concordância com aqueles obtidos através de regressões múltiplas. Outra publicação sobre QSRR envolvendo alcenos ramificados foi a reportada por Dimov e Osman<sup>112</sup>, onde os autores desenvolveram um esquema de seleção de descritores que foi aplicado a alcenos. As equações obtidas foram formadas por dois grupos de descritores: básicos e de ajuste. Os descritores básicos foram aqueles que proporcionaram cálculos dos valores dos índices de retenção próximos aos valores experimentais. Já os descritores de ajuste foram aqueles que possibilitaram uma maior aproximação dos valores calculados aos valores experimentais. Posteriormente, os autores estudaram o efeito da conformação destes mesmos compostos na previsão dos índices de retenção<sup>159</sup>.

### 2.3.2 Alcanos metil ramificados produzidos por insetos

O Índice Semi-Empírico Topológico foi previamente desenvolvido para alcanos lineares e ramificados, como já reportado neste estudo<sup>138</sup>. No entanto, apesar do excelente resultado obtido para a correlação entre os valores do  $I_{ET}$  e os índices de retenção de 157 alcanos lineares e ramificados, este descritor não foi capaz de distinguir os isômeros de metil-alcanos.

Os insetos produzem uma grande variedade de alcanos metil ramificados, porém as diferenças estruturais entre estes compostos são extremamente limitadas. Muitos dos alcanos e metil-alcanos sintetizados pelos insetos apresentam características estruturais típicas, como uma cadeia linear de 21 a 37 átomos de carbono que pode se estender em até 51 átomos de carbono. A maioria apresenta na sua cadeia principal, um número ímpar de átomos de carbono. Outra característica é que as ramificações metila se encontram em posições restritas. Por exemplo, no caso dos dimetil-alcanos, as ramificações metila são freqüentemente

separadas por uma cadeia de 3 grupos metileno (-CH<sub>2</sub>-). Este modelo se repete também para os trimetil- e tetrametil-alcanos.

Os compostos descritos acima são usualmente considerados como agentes impermeabilizantes presentes sobre a camada rígida que recobre o corpo dos insetos. Tais componentes podem também ser considerados como compostos químicos específicos de atração denominados de feromônios de agregação e/ou sexual. Segundo Koutek et al., os estudos envolvendo feromônios de insetos têm despertado grande interesse na comunidade científica nos últimos 30 anos, em parte na tentativa de desenvolver novas tecnologias no controle das pragas de insetos<sup>160,161</sup>.

O principal método usado para identificação de metil-alcanos é a cromatografia gasosa (CG) e a cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CG-EM). Contudo, um problema frequentemente encontrado na identificação destes hidrocarbonetos é analisar seu complexo cromatograma ou ainda interpretar seus espectros de massa. Isto ocorre devido à sobreposição ou a similaridade dos picos de CG, ou ainda devido à semelhança entre os espectros de massa dos metil-alcanos ramificados similares<sup>162</sup>.

As características biológicas e estruturais dos alcanos metil ramificados tornam esta classe de compostos orgânicos extremamente atraente para estudos de correlação estrutura-propriedade, podendo esta técnica ser empregada como um método adicional na elucidação da estrutura molecular ou na previsão da retenção cromatográfica destes compostos.

Kissin et al.<sup>163</sup> relataram a análise de alcanos polimetil-substituídos, onde foram empregadas técnicas experimentais que permitiram a previsão das possíveis estruturas destes compostos, os quais facilitariam a identificação dos picos no cromatograma. Os autores empregaram o princípio da aditividade para a obtenção de uma identificação mais confiável dos picos de vários alcanos polimetil substituídos em cromatogramas de misturas complexas de hidrocarbonetos.

Katritzky et al.<sup>162</sup> desenvolveram, recentemente, modelos de QSRR para 178 mono-, di-, tri- e tetra-metil alcanos produzidos por insetos. Este estudo possibilitou uma interpretação sobre o modo complexo pelo qual os índices de

retenção cromatográficos destes compostos estão relacionados às suas estruturas moleculares. Os autores utilizaram o programa computacional CODESSA para gerar os descritores moleculares, sendo que o melhor modelo foi obtido com descritores topológicos suportados por descritores químico-quânticos. Num estudo prévio, Carlson et al.<sup>164</sup> descreveram um protocolo de identificação para este mesmo grupo de hidrocarbonetos eluidos em uma coluna capilar não polar de polisilixano-DB-1.

Schulz<sup>165</sup>, num artigo publicado recentemente, analisou detalhadamente a composição de lipídeos da teia da aranha através de cromatografia gasosa, espectrometria de massa e derivatizações químicas. O autor empregou um método numérico geral para estimar os índices de retenção dos alcanos metil ramificados, considerados como o segundo maior grupo de compostos extraídos da teia da aranha.

### 2.3.3 Álcoois saturados

Os álcoois saturados foram selecionados neste estudo com o intuito de estender o índice semi-empírico topológico para os compostos oxigenados, já que seu desenvolvimento para ésteres, aldeídos e cetonas rendeu excelentes resultados<sup>141,142</sup>. Além disso, este grupo de compostos constitui uma classe interessante por apresentar atividades biológicas importantes como odor<sup>166</sup> e toxicidade<sup>92</sup>.

Bermejo e Guillén<sup>167</sup> desenvolveram correlações entre a retenção cromatográfica de álcoois saturados, em fases estacionárias de diferentes polaridades, e suas propriedades topológicas e físico-químicas, através de regressões lineares múltiplas. Segundo os autores, as correlações obtidas permitem a previsão dos índices de retenção destes compostos em qualquer fase estacionária.

Anker, Jurs e Edwards<sup>118</sup> empregaram métodos computacionais para correlacionar estrutura molecular e índices de retenção de Kováts para compostos com grupos funcionais que contém oxigênio, incluindo os álcoois, obtendo equações de boa qualidade ( $r > 0,996$ ). Numa segunda etapa, os autores utilizaram uma metodologia similar para estabelecer correlações quantitativas para estimar os

valores de “threshold” (limiar de percepção) de odor apenas para os álcoois.

Estrada e Gutierrez<sup>168</sup> desenvolveram um novo método, baseado no cálculo do momento espectral da matriz de ligação, para o estudo de correlação quantitativa entre parâmetros cromatográficos e a estrutura química de 81 compostos alifáticos oxigenados (álcoois, cetonas e ésteres).

Guo, Lu e Zheng<sup>169</sup> empregaram técnicas de regressão linear múltipla e redes neurais na obtenção de modelos de QSRR, contendo índices de conectividade molecular, para álcoois saturados. Primeiramente, os modelos foram gerados para seis séries de coluna separadamente, com boa qualidade estatística. Posteriormente, um modelo denominado de combinado foi desenvolvido para todas as colunas simultaneamente, onde foi adicionado ao modelo um termo que representasse a polaridade da fase estacionária, apresentando resultados satisfatórios.

#### 2.3.4 Aldeídos e cetonas alifáticos

Recentemente (2002) o método semi-empírico topológico foi desenvolvido para os compostos oxigenados, aldeídos e cetonas, resultando em correlações satisfatórias entre a estrutura das moléculas e índices de retenção em fases estacionárias de baixa polaridade<sup>142</sup>. No entanto, com o intuito de ampliar sua aplicação para fases mais polares, bem como compreender as interações envolvidas entre soluto e a fase estacionária durante o processo de retenção cromatográfica, este grupo de compostos foi novamente alvo de nossos estudos.

Calixto e Raso reportaram as correlações obtidas entre o volume de van der Waals e os índices de retenção cromatográfica para os álcoois, aldeídos e cetonas, ésteres e éteres em fases estacionárias esqualano e carbowax 1540, mostrando que este parâmetro estéreo é um importante fator para a retenção destes compostos<sup>170,171</sup>.

Raymer, Wiester e Novotny<sup>172</sup> reportaram estudos de correlação estrutura-retenção utilizando fatores de conectividade molecular através de regressões lineares múltiplas para prognosticar índices de retenção de cetonas.

Hérberger et al.<sup>30,31,173</sup> publicaram recentemente uma série de artigos sobre aldeídos e cetonas analisando a influência da polaridade e temperatura sobre a correlação e previsão da retenção cromatográfica destes compostos. Os autores empregaram diferentes técnicas multivariadas como regressão linear múltipla (MRL), regressão por mínimos quadrados parciais (PLS), análise dos componentes principais (PCA) e análise hierárquica de agrupamentos (HCA) para estabelecer correlações entre índices de retenção de Kováts e diversos descritores moleculares. Os dados de retenção experimentais de 35 aldeídos e cetonas alifáticas foram medidos em quatro fases estacionárias de diferentes polaridades, a quatro diferentes temperaturas. A partir dos resultados obtidos, as seguintes conclusões foram relatadas: é impossível uma discriminação completa entre aldeídos e cetonas baseando-se somente nos dados de retenção, embora algumas características do soluto possam ser observadas empregando PCA<sup>30</sup>; o comportamento cromatográfico de aldeídos e cetonas pode ser prognosticado através de um modelo de PLS construído a partir de suas propriedades físicas<sup>173</sup>; os modelos obtidos usando propriedades físico-químicas apresentaram resultados levemente melhores do que aqueles obtidos através de MLR empregando descritores químico-quânticos; as variáveis empregadas neste último modelo sugerem que o papel do fator estéreo deve ser mais importante no processo de retenção cromatográfica destes compostos do que o efeito polar<sup>31</sup>.

Fatemi<sup>20</sup> publicou um estudo demonstrando que o método de QSPR, empregando a técnica de redes neurais, pode gerar modelos aceitáveis para a previsão de índices de retenção cromatográfica de alguns ésteres, álcoois, aldeídos e cetonas em fases estacionárias OV-1 e SE-54 simultaneamente.

### 3 OBJETIVOS

O presente trabalho de Tese apresenta como objetivo geral desenvolver o Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ), a fim de ampliar sua aplicação e estabelecer correlações quantitativas entre a estrutura molecular e propriedade (QSPR), para diferentes classes de compostos orgânicos.

Como objetivos específicos pretende-se:

- a) desenvolver e otimizar o método (ou índice) Semi-Empírico Topológico para prever a retenção cromatográfica, em fases estacionárias não polares ou de baixa polaridade, de alcenos ramificados, álcoois saturados e alcanos metil ramificados produzidos por insetos;
- b) avaliar o potencial de previsão do  $I_{ET}$  para a retenção cromatográfica de álcoois, aldeídos e cetonas com o aumento da polaridade da fase estacionária;
- c) aplicar o  $I_{ET}$  a outras propriedades físicas, químicas ou biológicas relevantes, que dependam da força das interações moleculares;
- d) verificar a habilidade de previsão dos modelos obtidos através de parâmetros estatísticos clássicos, de testes de validação externos e internos e do procedimento de validação cruzada ( $r^2_{CV}$ ).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Índices de Retenção Cromatográficos de Kováts

#### 4.1.1 Alcenos ramificados

Os índices de retenção (IR) de 82 alcenos lineares e ramificados, apresentando de 4 a 9 átomos de carbono na molécula e dupla ligação nas posições 1, 2 e 3, foram obtidos da literatura. Os índices de retenção foram medidos em diferentes fases estacionárias, a várias temperaturas: esqualano (25 °C, 50 °C, 70 °C e 80 °C)<sup>14,174,175</sup>, 1-octadeceno (25 °C)<sup>14</sup>, Apiezon-L (130 °C)<sup>14</sup>, OV-1 (60 °C)<sup>157</sup> e DB-1 (40 °C)<sup>176</sup>.

Para analisar o comportamento cromatográfico dos isômeros *-cis* e *-trans* dos alcenos, foi calculado a área total de superfície ( $A_T$ ). Os isômeros foram desenhados através do programa computacional PcModel versão 3.01, e as estruturas moleculares foram geometricamente minimizadas empregando o método semi-empírico mecânico-quântico PM3. Na seqüência, as estruturas das moléculas de interesse minimizadas foram então empregadas para o cálculo da área de superfície total através do programa computacional Mopac<sup>177</sup>.

#### 4.1.2 Alcanos metil ramificados

Os 91 mono-metil alcanos ( $C_5$ - $C_{24}$ ), utilizados na primeira etapa para o desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ), obtidos da literatura<sup>156</sup>, foram medidos em esqualano a 100 °C.

Os índices de retenção experimentais de 178 mono-, di-, tri-, e tetra-metil alcanos produzidos por insetos, bem como os índices de retenção de 30 alcanos metil ramificados, utilizados para o teste de validação externa do modelo obtido, foram extraídos da referência 162. Os índices de retenção destes compostos foram

determinados por CG e CG-EM em coluna capilar de sílica fundida, DB-1, a temperatura programada de 60 a 320 °C, sendo todos medidos sob as mesmas condições experimentais. A precisão das medidas dos índices dos 178 poli-metil alcanos, expressa como erro médio, foi de 4 unidades de índice (u.i.)<sup>162</sup>.

#### 4.1.3 Álcoois saturados

Os índices de retenção de 44 álcoois saturados obtidos da referência 180 e 181 foram empregados neste estudo. Os compostos apresentam como características estruturais 4 a 10 átomos de carbono na molécula, são lineares e ramificados e contém grupo hidroxila em átomos de carbono primário, secundário e terciário. Os índices de retenção de 33 compostos foram medidos em OV-1 a 60 °C<sup>178</sup>, e os IRs dos 11 compostos restantes foram medidos em fase estacionária SE-30 a 100 °C<sup>179</sup>. Estes valores, em SE-30, foram extrapolados para OV-1 (60 °C), de acordo com a equação abaixo:

$$\begin{aligned} IR_{OV-1} &= 0,4028 + 0,9934 IR_{SE-30} & (7) \\ N=20; r^2 &= 0,9995; S.D. = 2,22 \end{aligned}$$

Os índices de retenção dos álcoois medidos em seis diferentes fases estacionárias<sup>179</sup>, sob condições experimentais similares, foram selecionados neste estudo a fim de verificar a habilidade de previsão do  $I_{ET}$  em fases estacionárias consideradas de baixa a média polaridade. As polaridades destas fases estacionárias variam de 6,8 (não polar) a 35,86 (polar), segundo a escala de polaridade de retenção ( $P_R$ ) obtida por Tárjan et al.<sup>180</sup> e baseada nos valores da polaridade de McReynolds<sup>181</sup>.

#### 4.1.4 Aldeídos e cetonas alifáticos

Os índices de retenção de Kováts dos aldeídos e cetonas alifáticas foram extraídos do artigo publicado por Körtvélyesi, Görgényi e Hérberger<sup>31</sup>. Os índices de



retenção experimentais de 31 compostos oxigenados foram medidos em HP-1, HP-50, DB-210 e Innowax a 50 °C. As características das fases estacionárias, bem como suas polaridades em termos de constantes de McReynolds foram obtidas das refs. 30 e 181.

## 4.2 Cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ )

### 4.2.1 Alcenos ramificados

A Equação 3, deduzida para alcanos e alcenos lineares foi empregada para o cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico de alcenos ramificados. Para este grupo de compostos, valores de  $C_i$  atribuídos aos átomos de carbono pertencentes à dupla ligação foram acrescidos aos valores obtidos previamente por Heinzen e Yunes<sup>138</sup>, para alcenos lineares. Entretanto, nos casos cuja ramificação se encontra na posição  $\beta$  em relação à dupla ligação, deve-se acrescentar à equação de  $\delta_i$  (Eq. 4), o logaritmo do valor deste átomo de carbono:

$$\delta_i = \log C_1 + \log C_2 + \log C_3 + \log C_4 + \log C_\beta \quad (8)$$

Este carbono foi incluído na equação original (Eq. 4), devido o efeito especial da ramificação na posição  $\beta$  sobre o comportamento cromatográfico destes compostos, sendo portanto, necessário considerá-lo nos cálculos do  $I_{ET}$ .

Os valores de  $C_i$  atribuídos aos átomos da dupla ligação ( $C_1$  e/ou  $C_2$ ) para alcenos ramificados foram calculados por aproximação numérica, baseada nos índices de retenção experimental e suportados por considerações teóricas, como segue:

- a) primeiramente, um valor de  $I_{ET}$  designado de “aproximado”,  $I_{ETa}$ , foi determinado para cada composto a partir de seus IR experimentais e através de uma equação linear simples obtida para alcenos lineares ( $IR_{Exp} = -41,7054 + 122,8446 I_{ETa}$ )<sup>138</sup>;

- b) os átomos de carbono da dupla ligação,  $C_1$  e/ou  $C_2$ , foram agrupados de acordo com a posição da dupla ligação, a posição da ramificação e ocorrência de isômeros *-cis* e *-trans*;
- c) o valor de  $C_i$  para os átomos de carbono da dupla ligação de cada grupo foi calculado através da Equação 3, utilizando os valores de  $I_{ET}$  aproximado e os valores de  $C_i$  atribuídos previamente por Heinzen e Yunes<sup>138</sup> para os átomos de carbono primário ( $-CH_3-$ ), secundário ( $-CH_2-$ ), terciário ( $>CH-$ ) e quaternário ( $>C<$ ).

Os valores de  $C_i$  dos átomos de carbono da dupla ligação codificam informações sobre a polaridade da molécula (efeito eletrônico) e sobre os efeitos estéreo dos átomos de carbono vizinhos sobre o fragmento plano,  $>C=C<$ , dos alcenos. Portanto, nosso método busca codificar informações sobre a natureza das moléculas e conseqüentemente suas interações com a fase estacionária.

#### 4.2.2 Alcanos metil ramificados

O Índice Semi-Empírico Topológico desenvolvido previamente para alcanos lineares e ramificados não pôde ser empregado satisfatoriamente para prognosticar a retenção cromatográfica deste grupo de compostos. Isto ocorreu porque o  $I_{ET}$  não foi capaz de distinguir as diferentes posições do grupo metila, ou seja, os isômeros dos alcanos metil ramificados, com exceção dos compostos 2- e 3-metil alcanos.

Dessa forma, o  $I_{ET}$  previamente desenvolvido, foi aperfeiçoado com o intuito de discriminar os isômeros deste grupo de compostos e, conseqüentemente, possibilitar a previsão dos índices de retenção dos metil alcanos produzidos por insetos. O índice semi-empírico otimizado pode ser classificado como um descritor de quarta geração, como definido por Randic e Pompe<sup>147</sup>. Conceitualmente, tais descritores não precisam ser necessariamente novos, a “novidade” reside numa leve modificação, específica para um uso em particular, obtido através de um procedimento de otimização, como neste caso. Exemplos de descritores otimizados podem ser representados pelo número de Wiener modificado e pelo índice de

conectividade “weighted”<sup>182,183</sup>.

O Índice Semi-Empírico Topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ) foi desenvolvido da seguinte maneira:

- a) numa primeira aproximação, o  $I_{ET(opt)}$  foi desenvolvido observando o IRs experimentais de 91 mono-metil alcanos previamente estudados por Yunes e Heinzen<sup>1,138</sup>.
- b) utilizando o IR experimental de cada metil alcano, foi calculado o valor do  $I_{ET(opt)}$  aproximado empregando a equação de correlação linear simples obtida para alcanos lineares contendo de 4 a 12 átomos de carbono ( $RI_{Exp} = - 47,3469 + 123,6858 I_{ET(opt)}$ )<sup>138</sup>.
- c) foi observado para os mono-metil alcanos que o índice de retenção experimental diminui na medida em que a ramificação se desloca para o centro da cadeia carbônica, como ilustrado na Figura 1.

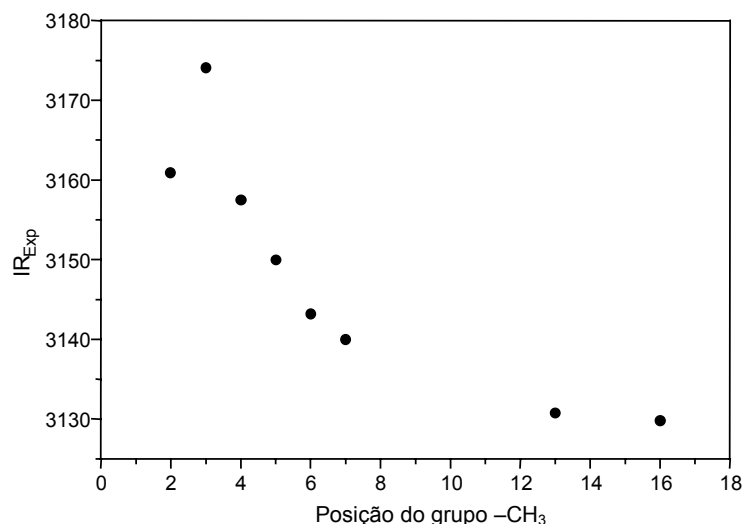


Figura 1: Correlação entre os índices de retenção experimentais e a posição do grupo metila para os mono-metil alcanos com 31 átomos de carbono na cadeia linear.

d) com o objetivo de diferenciar os isômeros e linearizar a correlação entre  $I_{ET(opt)}$  e o IR experimental foi adicionado um novo termo logaritmo, obtido através de uma aproximação numérica, à equação original do  $I_{ET}$  (Eq. 3)<sup>138</sup>. Este termo explica satisfatoriamente o comportamento cromatográfico observado para estes compostos. Uma tendência logarítmica similar também foi observada na substituição dos átomos de carbono ( $-CH_3$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH<$ , e  $>C<$ ) num artigo publicado anteriormente<sup>138</sup>. Sendo assim, o Índice Semi-Empírico Topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ), para mono-metil alcanos, pode ser representado convenientemente pela equação:

$$I_{ET(opt)} = I_{ET} - 1/3(\log n_1 + 1) \quad (9)$$

Onde  $n_1$  é a posição da primeira ramificação metila e  $I_{ET}$  é o Índice Semi-Empírico Topológico (Eq. 3)<sup>138</sup>.

- e) para di-, tri- e tetra-metil alcanos um gráfico dos valores de IR experimentais em função do número de átomos de carbono revela o comportamento geral deste grupo de compostos (Figura 2). Pode ser observado que o IR aumenta, com uma tendência aproximadamente logarítmica, à medida que o número de grupos metila conectados a cadeia carbônica principal também aumenta. Este comportamento cromatográfico generalizado pode também ser observado analisando a influência da adição de cada grupo metila na cadeia carbônica sobre a variação do índice de retenção de compostos que possuem igual número de átomos de carbono na cadeia linear. Assim, novos termos logarítmicos foram introduzidos a Eq. 9 para o segundo, terceiro e quarto grupos metila conectados à cadeia carbônica principal, respectivamente.
- f) a expressão final obtida para calcular o Índice Semi-Empírico Topológico otimizado,  $I_{ET(opt)}$ , para mono-, di-, tri-, e tetra-metil ramificados pode ser expressa pela equação:

$$I_{ET(opt)} = I_{ET} - \frac{1}{3} \{ \log(n_1 + 1) + \log(n_2 + 8) + \log(n_3 + 24) + \log(n_4 + 14) \} \quad (10)$$

Onde  $I_{ET}$  é o Índice Semi-Empírico Topológico para alcanos (Eq. 3)<sup>138</sup>, e  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$  e  $n_4$  são as respectivas posições do primeiro, segundo, terceiro e quarto grupo metila conectados a cadeia carbônica.

- g) foi observado um comportamento irregular para os metil alcanos cujo primeiro grupo metila conectado à cadeia carbônica se localiza na posição 3 ( $n_1=3$ ), como observado na Figura 1. Sendo assim, é necessário multiplicar o  $I_{ET(opt)}$ , nas Eqs. 9 e 10, por um fator de correção ( $f_c = 1,0057$ ).

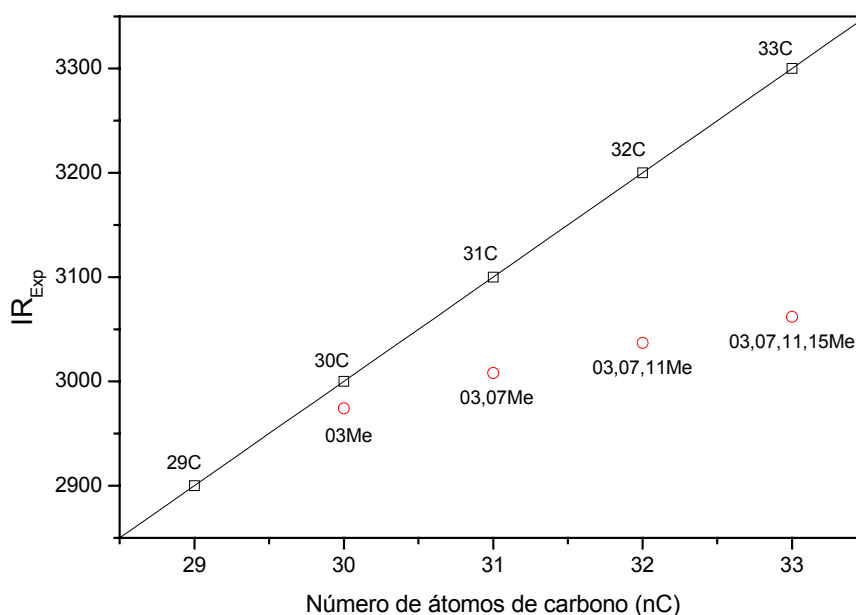


Figura 2: Correlação entre os índices de retenção experimentais (empregando DB-1 como fase estacionária) e o número de átomos de carbono para alcanos lineares ( □ ) e alcanos metil ramificados ( ○ ).

#### 4.2.3 Álcoois saturados

No presente método, do mesmo modo que para os hidrocarbonetos<sup>138</sup>, as moléculas são representadas pelo grafo molecular, omitindo-se os átomos de hidrogênio, sendo os átomos de carbono considerados como vértices deste grafo<sup>22</sup>. O fragmento C-OH, que inclui o grupo funcional (-OH) e o átomo de carbono ligado diretamente a este grupo funcional, é considerado como um único vértice do grafo molecular dos álcoois. Esta definição foi estabelecida a fim de se obter uma melhor aproximação numérica capaz de refletir o comportamento cromatográfico destes compostos. Esta parece ser uma proposta razoável diante da dificuldade de se calcular com precisão os valores individuais dos átomos de carbono e oxigênio, devido a forte interação intramolecular entre os mesmos.

As mesmas considerações observadas no desenvolvimento do método semi-empírico topológico para a previsão dos índices de retenção de alcanos e

alcenos<sup>138,139</sup> foram empregadas neste grupo de compostos.

De modo similar ao cálculo do  $I_{ET}$  para aldeídos e cetonas<sup>142</sup>, a contribuição dos átomos de carbono e do fragmento C-OH para a retenção cromatográfica de álcoois é representada por um único símbolo  $C_i$ . Assim, o Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ), para álcoois saturados, pode ser calculado através da Equação 5, apresentada novamente a seguir:

$$I_{ET} = \sum_i (C_i + \delta_i)$$

Sendo que, neste caso,  $C_i$  é o valor atribuído ao fragmento C-OH e/ou a cada átomo de carbono  $i$  na molécula;  $\delta_i$  é a soma do logaritmo dos valores de cada átomo de carbono ( $C_1, C_2, C_3$  e  $C_4$ ) e/ou o valor do fragmento de C-OH, adjacentes ao átomo  $i$  da molécula ( $C_i$ ).

Os valores atribuídos ao fragmento C-OH e aos átomos de carbono ( $C_i$ ) para álcoois saturados foram obtidos segundo as etapas abaixo descritas:

#### 1) Cálculo dos valores do fragmento –COH

- a) um  $I_{ET}$  aproximado ( $I_{ETa}$ ) foi calculado através da equação obtida previamente para alcanos lineares contendo de 3 a 10 átomos de carbono empregando o índice de retenção de Kováts para os álcoois saturados ( $RI_{Exp} = -47,3557 + 126,6871 I_{ETa}$ ;  $n = 8$ ;  $SD = 0,0039$ ;  $r^2 = 1,0$ )<sup>138</sup>.
- b) os álcoois saturados foram agrupados em álcoois primários, secundários e terciários.
- c) numa próxima etapa, os valores de  $C_i$  para átomos de carbono primário ( $-CH_3$ ) e secundário ( $-CH_2-$ ), previamente atribuídos por Heinzen e Yunes<sup>138</sup> e os valores do  $I_{ETa}$  calculados no item (a) foram empregados na equação 5 a fim de calcular os valores do fragmento C-OH ( $C_i$ ) para cada grupo acima classificado. Os álcoois secundários e terciários também foram agrupados de acordo com a posição do grupo funcional na cadeia carbônica (2, 3 e central).

2) Cálculo dos valores de  $C_i$  para átomos de carbono terciários ( $>CH-$ ) e quaternários ( $>C<$ ):

- a) os valores de  $C_i$  empregados para átomos de carbono primário ( $-CH_3-$ ) e secundário ( $-CH_2-$ ) foram aqueles previamente atribuídos por Heinzen e Yunes<sup>138</sup>.
- b) para calcular os valores de  $C_i$  dos átomos de carbono  $>CH-$  e  $>C<$  foram empregados na equação 5: Os valores do  $I_{ET}$  aproximado (item 1.(a)), os valores atribuídos por Yunes et al. para os átomos de carbono primário e secundário<sup>138</sup> e os valores obtidos para os fragmentos C-OH (item 1.(c)). Desse modo, diferentes valores médios foram obtidos para os átomos de carbono terciário e quaternário, nas posições  $\alpha$  e  $\beta$  em relação ao fragmento C-OH (vértice do grafo molecular).

O Índice Semi-Empírico Topológico codifica, presumivelmente, informações sobre as características estruturais das moléculas como a presença e a posição de um hetero-átomo, bem como o tamanho e as ramificações das moléculas, as quais estão relacionadas com as interações que são responsáveis pela propriedade de retenção entre estas moléculas e a fase estacionária.

#### 4.2.4 Aldeídos e cetonas alifáticas

O desenvolvimento do índice semi-empírico topológico para aldeídos e cetonas, lineares e ramificados, foi descrito em um artigo previamente publicado pelo nosso grupo de pesquisa<sup>142</sup>. De um modo geral, as mesmas considerações são empregadas para os compostos oxigenados (ésteres, aldeídos, cetonas e álcoois)<sup>141,142</sup> no cálculo do  $I_{ET}$ , através da equação 5, sendo neste caso o grupo C=O considerado então como vértice do grafo molecular.



### 4.3 Análises de Regressão e Validação dos Modelos de QSRR

A técnica da regressão linear simples foi empregada na obtenção dos modelos de QSRR construídos no presente estudo, através do programa computacional *origin*<sup>184</sup>. Para testar a qualidade das equações de regressão foram utilizados como parâmetros estatísticos o coeficiente de correlação ( $r$ ), o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) e o desvio padrão (SD). Para estimar o potencial de previsão, como também a validade dos modelos obtidos, foi empregado o método de validação cruzada ( $r^2_{CV}$ )<sup>24,185,186</sup> seguindo o esquema “leave-one-out”, executado pelo programa computacional *Bilin*.<sup>8</sup>

#### 4.3.1 Validação cruzada

A validação cruzada é um método prático e confiável para testar a capacidade preditiva do modelo construído. Segundo a definição de Beebe, Pell e Seasholtz<sup>9</sup>, a validação cruzada é:

Um processo empregado para validar modelos onde um grupo de calibração é dividido em subgrupos de calibração e validação. Um modelo é construído com o subgrupo de calibração e é usado para prever o subgrupo de validação. Este processo é repetido utilizando diferentes subgrupos até que cada uma das amostras do conjunto tenha sido incluída em um subgrupo de validação. Os resultados estimados são então empregados para validar o desempenho do modelo.

O método de validação cruzada é considerado como um teste de validação interno do modelo de correlação e as etapas envolvidas no seu desenvolvimento consistem, resumidamente, do seguinte<sup>24</sup>:

- a) remove-se uma (“leave-one-out”) ou mais amostras  $i$  do conjunto de calibração e constrói-se o modelo como anteriormente;
- b) usa-se o novo modelo para prever os dados removidos  $\hat{c}_i$ ;
- c) calcula-se o  $r^2_{CV}$  definido pela equação<sup>186</sup>:

$$r_{CV}^2 = 1,0 - \frac{\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})}{\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2} \quad (11)$$

Onde  $c_i$  e  $\hat{c}_i$  são os valores experimentais e previstos, respectivamente,  $\bar{c}$  é o valor médio de  $c_i$  e  $N$  é o nº de compostos.

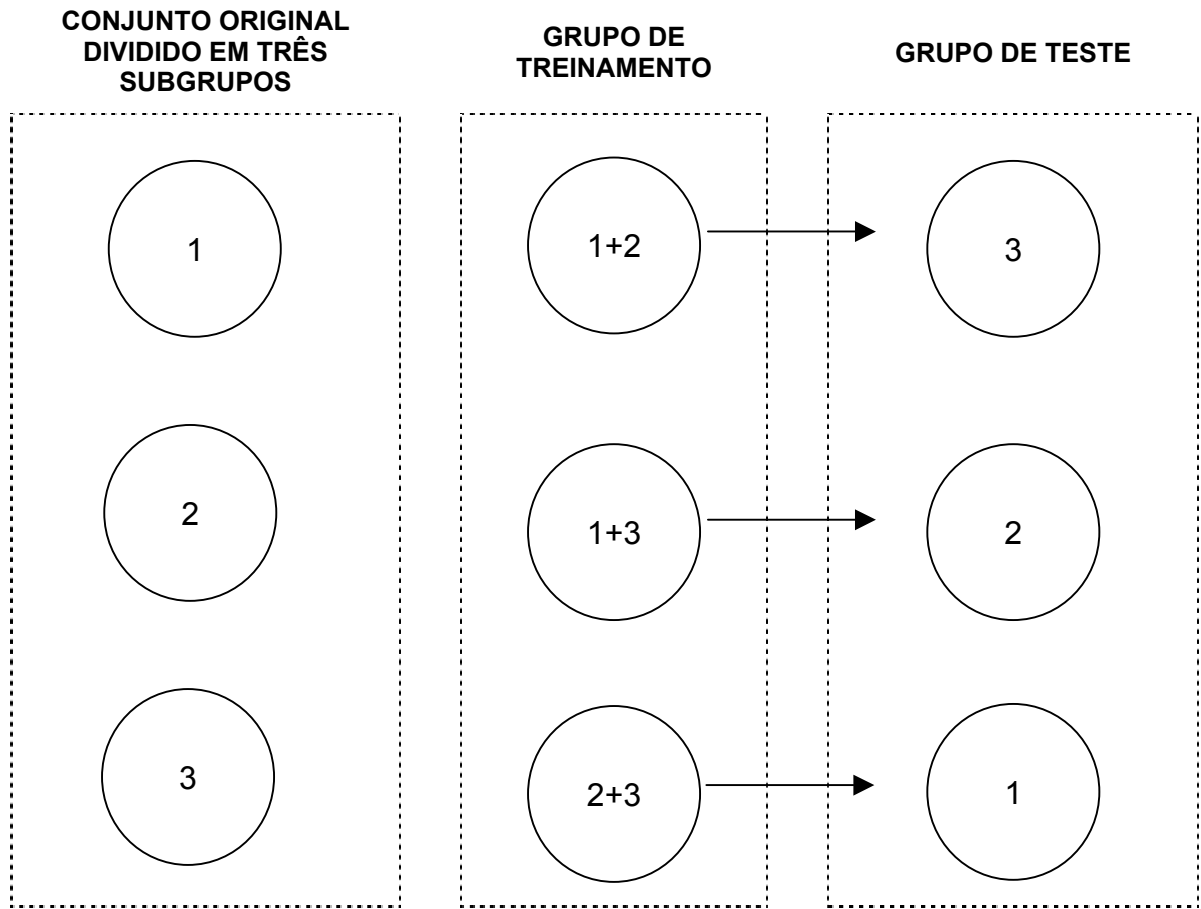
No entanto, gráficos dos valores calculados em função dos valores experimentais e gráficos dos valores residuais em função dos valores calculados da propriedade de interesse, também podem ser usados como evidência da validade de um modelo de QSPR<sup>102,103</sup>.

#### 4.3.2 Validação externa do modelo de QSPR/QSRR

A estabilidade e validade do modelo podem também ser avaliadas através de testes de validação externos<sup>162,186-188</sup>. Neste estudo esta validação externa foi adicionalmente empregada para alguns grupos de compostos investigados.

Um dos testes consiste em dividir aleatoriamente o conjunto ou grupo original de dados em um subgrupo de treinamento e outro subgrupo de teste externo. Posteriormente, um novo modelo de QSRR é construído com o subgrupo de treinamento, sendo este então empregado para prever a propriedade do subgrupo de teste externo. Um grupo de compostos externos, que não se encontravam no conjunto original da construção do modelo, também pode ser empregado como grupo de teste na validação externa.

Outra sistemática de validação externa empregada, ilustrada no Esquema 4, foi a de dividir sistematicamente o conjunto original de dados em três subgrupos diferentes. A propriedade de cada subgrupo foi então prevista (grupo de teste) através do modelo obtido utilizando os dois subgrupos restantes como grupo de treinamento<sup>162</sup>.



Esquema 4: Esquema do teste de validação externa do modelo de QSRR.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo, como também as discussões oriundas destes mesmos resultados serão apresentadas ao leitor separadamente para cada um dos grupos de compostos selecionados para o desenvolvimento deste trabalho.

### 5.1 Alcenos Ramificados

Os valores de  $C_i$  empregados no cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico são apresentados na Tabela 3. Estes valores foram obtidos observando o comportamento geral dos índices de retenção cromatográficos dos compostos medidos em fase estacionária esqualano a 80 °C.

A correlação entre os índices de retenção de Kováts e o número de átomos de carbono nos alcenos ramificados (Figura 3) apresenta um desvio da linearidade com uma tendência aproximadamente logarítmica, na medida em que a ramificação nos átomos de carbono nas posições  $\alpha$  e  $\beta$ , da cadeia carbônica, aumenta. Este comportamento revela a importância do efeito estéreo na interação entre os átomos do soluto e da fase estacionária, no processo de retenção cromatográfica destes compostos, em fases estacionária de baixa polaridade.

Os valores de  $C_i$  atribuídos aos átomos de carbono pertencentes à dupla ligação ( $C_1$  e/ou  $C_2$ ) para alcenos ramificados (Tabela 3), estão de acordo com o seguinte comportamento de retenção cromatográfico:

- 1) para o átomo de carbono da dupla ligação conectado a dois grupos alquil linear, o valor de  $C_i$  atribuído foi de 0,85. Este valor é menor do que o valor atribuído previamente aos átomos  $=CH_2$  e  $-CH=$  ( $C_i=0,8975$ ) para alcenos lineares<sup>138</sup>, devido a um maior impedimento estéreo.
- 2) para alcenos, cujos átomos de carbono ( $C_1$  e/ou  $C_2$ ) estão conectados a somente um grupo alquil, apresentando ramificações nos átomos de carbono nas posições  $\alpha$  e  $\beta$  em relação à dupla ligação, o valor atribuído a  $C_i$  foi 0,84. Este valor indica que a contribuição destes átomos de carbono para a retenção é menor do que no caso (1) em função do efeito estéreo. Entretanto, devido ao efeito da ramificação na posição  $\beta$ , torna-se necessário incluir na Equação 4, o logaritmo do valor de  $C_\beta$  nos cálculos do  $I_{ET}$  (Eq. 8).
- 3) para os átomos de carbono da dupla ligação ( $C_1$  e/ou  $C_2$ ) conectados a um grupo  $-C(CH_3)_3$  na posição  $\alpha$ , o valor atribuído a  $C_i$  foi de 0,77, devido ao efeito estéreo especial observado, denominado de “efeito t-butil”.
- 4) quando os átomos de carbono  $C_1$  e/ou  $C_2$  estão conectados a um grupo alquil linear e também a outro grupo alquil com um átomo de carbono ramificado nas posições  $\alpha$  e  $\beta$ , a contribuição para a retenção destes átomos foi, considerando o impedimento estéreo, ainda menor do que no caso (2). O valor atribuído aos átomos de carbono  $C_1$  e/ou  $C_2$  foi de 0,79, sendo também necessário incluir o log de  $C_\beta$  no cálculo do  $I_{ET}$  (Eq. 8).
- 5) os valores de  $C_i$  atribuídos aos átomos de carbono da dupla ligação para alcenos ramificados *-cis/-trans* foram:
  - a) Quando os átomos de carbono da dupla ligação  $C_1$  e/ou  $C_2$  estão conectados a dois grupos alquil linear ( $=C<$ , na Tabela 3), os valores atribuídos à  $C_i$  foram 0,82 para os isômeros *cis* e 0,88 para os isômeros *trans*.

- b) Quando os átomos de carbono  $C_1$  e/ou  $C_2$  estão conectados a somente um grupo alquil com um átomo de carbono ramificado na posição  $\alpha$  ou  $\beta$  ( $=CH-R$ , na Tabela 3), ou conectados a um grupo alquil linear e também a outro grupo alquil com ramificação na posição  $\alpha$  ou  $\beta$  ( $=C<^R$ , na Tabela 3), os valores de  $C_i$  atribuídos foram 0,77 e 0,81 para os isômeros *cis* e *trans* respectivamente. Para os alcenos ramificados *trans* com um grupo  $-C(CH_3)_3$  na posição  $\alpha$ , o valor atribuído de  $C_i$  está indicado no item (3)(0,77).

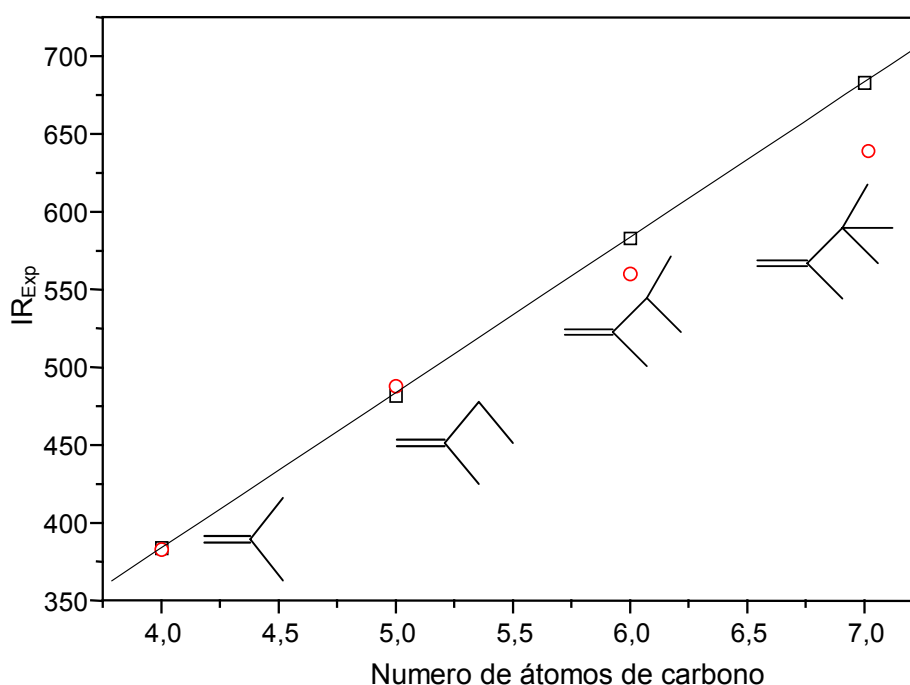
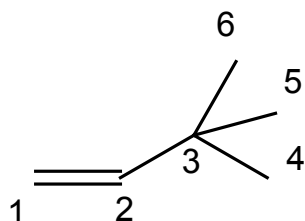


Figura 3: Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), medidos em esqualano a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e o número de átomos de carbono para 1-alcenos lineares (□) e ramificados (○).

A molécula 3,3-dimetil-1-buteno foi utilizada como exemplo para o cálculo do novo Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ), empregando os valores de  $C_i$  listados na Tabela 3. Para esta classe de compostos é importante observar a posição da dupla ligação e da ramificação, além da ocorrência ou não de isômeros *cis* ou *trans*. Estas informações são importantes, já que valores específicos foram atribuídos aos átomos de carbono da dupla ligação para os diferentes casos existentes. Por

exemplo, no composto abaixo o átomo de carbono  $C_2$  está representado na Tabela 3 como =CH-R.



$$C_1 = =\text{CH}_2 = C_1 + \log C_2 = 0,8975 + \log 0,77 = 0,7840$$

$$C_2 = =\text{CH-R} = C_2 + \log C_1 + \log C_3 = 0,77 + \log 0,8975 + \log 0,70 = 0,5681$$

$$C_3 = >\text{C}< = C_3 + \log C_2 + \log C_4 + \log C_5 + \log C_6 = 0,7 + \log 0,77 + [3 \times (\log 1,0)] = 0,5865$$

$$C_4 = -\text{CH}_3 = C_4 + \log C_3 = 1,0 + \log 0,70 = 0,8451$$

$$C_5 = C_4 = 0,8451$$

$$C_6 = C_4 = 0,8451$$

$$I_{\text{ET}} = 0,7840 + 0,5681 + 0,5865 + 0,8451 + 0,8451 + 0,8451 = 4,4739$$

Para considerar o efeito estéreo sobre os átomos de carbono da dupla ligação cujas moléculas apresentam ramificação na posição  $\beta$ , é necessário considerar também o átomo de carbono vizinho desta posição no cálculo do  $I_{\text{ET}}$ . Portanto, o  $I_{\text{ET}}$  para este tipo de composto foi calculado usando os valores de  $C_i$  listados na Tabela 3, e o logaritmo do valor do átomo de carbono na posição  $\beta$ , o qual foi incluído na Equação 4. Assim, o  $I_{\text{ET}}$  calculado para a molécula 4,4-dimetil-1-penteno foi:

$$\text{H}_2\text{C} = 0,8975 + \log 0,84 = 0,8218$$

$$=\text{CH}- = 0,84 + \log 0,8975 + \log 0,9 + \log 0,7 = 0,5924$$

$$-\text{CH}_2- = 0,9 + \log 0,84 + \log 0,7 = 0,6694$$

$$>\text{C}< = 0,7 + \log 0,9 = 0,6542$$

$$(3\text{X}) -\text{CH}_3 = 3 \times [1,0 + \log 0,7] = 2,5353$$

$$I_{\text{ET}} = 0,8218 + 0,5924 + 0,6694 + 0,6542 + 2,5353 = \mathbf{5,2731}$$

Tabela 3: Valores de  $C_i$  para átomos de carbono primários, secundários, terciários e quaternários, e átomos de carbono de isômeros *cis* e *trans* para alcenos lineares e ramificados.

FRAGMENTO	POSIÇÃO DA DUPLA LIGAÇÃO	$C_i$
-CH <sub>3</sub>	-	1,0
-CH <sub>2</sub> -	-	0,9
-CH<	-	0,8
>C<	-	0,7
=CH <sub>2</sub> ; =CH-	1C/2C/3C	0,8975
=C<	1C/2C/3C	0,85
=C< <i>trans</i>	2C/3C	0,88
<i>cis</i>	2C/3C	0,82
=CH-R <sup>a</sup>	1C/2C/3C	0,84
=CH-R <sup>a</sup> ; =C< <sup>Ra</sup> <i>trans</i>	2C/3C	0,81
<i>cis</i>	2C/3C	0,77
=CH-R <sup>b</sup>	1C/2C/3C	0,77
=CH-R <sup>b</sup> <i>trans</i>	1C/2C/3C	0,77
=C< <sup>Ra</sup>	1C/2C/3C	0,79
=CH- <i>trans</i>	2C	0,895
<i>cis</i>		0,910
=CH- <i>trans</i> <sup>c</sup>	3C	0,875
<i>cis</i> <sup>c</sup>		0,885

<sup>a</sup> R = grupo alquil com ramificação na posição  $\alpha$  ou  $\beta$  em relação à dupla ligação.

<sup>b</sup> R = grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> na posição  $\alpha$ .

<sup>c</sup> Os valores atribuídos aos isômeros *cis* e *trans* dos alcenos lineares devem ser invertidos para moléculas com cadeia carbônica com mais de 10 átomos.

A Tabela 4 exhibe os valores do Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ), os índices de retenção experimentais medidos em esqualano ( $IR_{SQ}$ ) e nas demais fases estacionárias investigadas, os índices de retenção calculados para esqualano ( $IR_{Calc}$ ), e os valores dos resíduos  $\Delta IR$  ( $IR_{SQ} - IR_{Calc}$ ) em esqualano a 80 °C. As concordâncias entre os valores experimentais e estimados são satisfatórias (Tabela 4).



Quando os índices de retenção experimentais dos isômeros *cis/trans* de alcenos lineares e ramificados foram comparados, um comportamento cromatográfico inesperado foi observado. Yunes et al.<sup>138</sup> haviam observado previamente que os índices de retenção dos compostos *cis*-2, 3 e 4 alcenos lineares são maiores que dos seus isômeros correspondentes *trans*, entretanto os índices de retenção dos compostos *cis*-5, 6 e 7 alcenos lineares são menores do que seus isômeros *trans*. A seqüência diferente de eluição observada é resultado do deslocamento da dupla ligação em direção ao centro da molécula e do aumento do número de átomos de carbono na molécula.

Tabela 4: Valores dos índices de retenção experimentais em esqualano a 80 °C ( $IR_{SQ}$ ), 1-octadeceno ( $IR_{1-Oct}$ ), apiezon-L ( $IR_{Ap-L}$ ), OV-1 ( $IR_{OV-1}$ ) e DB-1 ( $IR_{DB-1}$ ), índices de retenção calculados em esqualano ( $IR_{calc}$ ),  $\Delta IR = IR_{SQ} - IR_{calc}$  e valores calculados do índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para alcenos lineares e ramificados.

**(continua)**

Nº	COMPOSTOS	$IR_{SQ}$	$IR_{calc}$	$\Delta IR$	$IR_{1-Oct}$	$IR_{Ap-L}$	$R_{OV-1}$	$IR_{DB-1}$	$I_{ET}$
01	2-Metil-1-propeno	383	391,4	-8,4	386,4	389	-	-	3,4888
02	1-Buteno	384	388,6	-4,6	387,0	394	-	-	3,4655
03	<i>trans</i> -2-Buteno	405	404,4	0,6	410,2	410	406,6	409,9	3,5971
04	<i>cis</i> -2-Buteno	417	411,6	5,4	419,3	428	416,9	424,6	3,6561
05	3-Metil-1-buteno	451	458,2	-7,2	-	455	450,3	457,2	4,0432
06	1-Penteno	482	485,7	-3,7	483,9	486	481,8	488,7	4,2710
07	2-Metil-1-buteno	488	488,8	0,8	490,1	493	488,0	495,2	4,2973
08	<i>trans</i> -2-penteno	499	501,9	-2,9	503,2	504	500,0	506,9	4,4057
09	<i>cis</i> -2-penteno	504	509,0	-5,0	506,6	511	504,9	515,1	4,4645
10	3,3-Dimetil-1-buteno	509	510,1	-1,1	507,1	511	506,8	514,1	4,4739
11	2-Metil-2-buteno	514	506,2	7,7	-	522	514,3	520,0	4,4418
12	4-Metil-1-penteno	551	544,6	6,4	550,1	555	549,4	556,5	4,7599
13	3-Metil-1-penteno	554	556,3	-2,3	-	561	551,4	558,2	4,8568
14	<i>cis</i> -4-Metil-2-penteno	557	559,1	-2,1	557,3	560	556,2	567,4	4,8803
15	2,3-Dimetil-1-buteno	560	554,6	5,4	559,0	566	558,8	566,3	4,8427
16	<i>trans</i> -4-Metil-2-penteno	562	565,6	-3,6	563,4	561	561,9	570,1	4,9345
17	2-Metil-1-penteno	581	586,3	-5,3	581,7	586	580,1	588,0	5,1058
18	1-Hexeno	583	583,1	-0,1	584,3	588	582,3	588,8	5,0795
19	2-Etil-1-Buteno	592	586,3	5,7	593,3	599	592,0	598,9	5,1058
20	<i>trans</i> -3-Hexeno	592	589,8	2,2	593,8	591	592,1	601,7	5,1348
21	<i>cis</i> -3-Hexeno	593	594,6	-1,6	593,6	597	592,6	603,0	5,1746
22	<i>trans</i> -2-Hexeno	597	599,3	-2,3	598,9	599	596,9	604,4	5,2142
23	2-Metil-2-penteno	598	603,7	-5,7	599,2	601	597,8	606,8	5,2503
24	<i>cis</i> -3-Metil-2-penteno	-	-	-	603,3	-	602,8	610,2	5,1980
25	<i>cis</i> -2-Hexeno	604	606,4	-2,4	604,0	611	603,6	613,9	5,2730

Tabela 4: Valores dos índices de retenção experimentais em esqualano a 80 °C ( $IR_{SQ}$ ), 1-octadeceno ( $IR_{1-Oct}$ ), apiezon-L ( $IR_{Ap-L}$ ), OV-1 ( $IR_{OV-1}$ ) e DB-1 ( $IR_{DB-1}$ ), índices de retenção calculados em esqualano ( $IR_{Calc}$ ),  $\Delta IR = IR_{SQ} - IR_{Calc}$  e valores calculados do índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para alcenos lineares e ramificados.

(continuação)									
Nº	COMPOSTOS	$IR_{SQ}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR$	$IR_{1-Oct}$	$IR_{Ap-L}$	$R_{OV-1}$	$IR_{DB-1}$	$I_{ET}$
26	4,4-Dimetil-1-penteno	608	606,4	1,6	603,8	612	604,6	610,8	5,2731
27	<i>trans</i> -3-Metil-2-penteno	613	612,1	0,9	613,1	-	612,7	619,9	5,3197
28	<i>trans</i> -4,4-Dimetil-2-penteno	615	624,4	-9,4	615,0	-	614,7	-	5,4220
29	2,3-Dimetil-2-buteno	626	606,8	19,15	625,2	-	625,1	630,6	5,2765
30	3,3-Dimetil-1-penteno	630	625,1	4,9	-	-	626,1	631,1	5,4280
31	2,3,3-Trimetil-1-buteno	632	623,4	8,6	625,8	641	-	634,3	5,4138
32	<i>cis</i> -4,4-Dimetil-2-penteno	639	627,9	11,1	633,4	647	635,5	642,9	5,4515
33	2,4-Dimetil-1-penteno	640	640,3	-0,3	637,4	-	637,7	646,4	5,5543
34	3,4-Dimetil-1-penteno	641	640,7	0,3	-	-	636,9	642,2	5,5576
35	3-Metil-1-hexeno	647	653,7	-6,7	-	-	644,7	650,8	5,6653
36	<i>cis</i> -2-Metil-3-hexeno	-	-	-	-	-	-	652,1	5,6392
37	3-Etil-1-penteno	-	-	-	-	-	646,9	654,3	5,6653
38	5-Metil-1-hexeno	-	-	-	-	-	650,0	656,6	5,7803
39	2,3-Dimetil-1-penteno	654	652,0	2,0	649,0	-	650,4	658,3	5,6512
40	<i>cis</i> -4-Metil-2-hexeno	657	656,5	0,5	-	-	654,9	660,0	5,6888
41	<i>trans</i> -2-Metil-3-hexeno	-	-	-	-	-	-	660,2	5,7037
42	4-Metil-1-hexeno	657	642,0	15	657,5	667	657,9	663,8	5,5684
43	<i>trans</i> -4-metil-2-hexeno	667	663,1	3,9	-	-	656,7	666,0	5,7434
44	2-Etil-3-metil-1-buteno	-	-	-	-	-	-	666,3	5,6512
45	<i>trans</i> -5-Metil-2-hexeno	-	-	-	-	-	-	667,9	5,6465
46	<i>cis</i> -5-Metil-2-hexeno	-	-	-	-	-	-	679,5	5,6512
47	3-Metil -2-etil-1-buteno	-	-	-	-	-	659,1	-	5,6776
48	2,3,4-Trimetil -2-penteno	-	-	-	-	-	765,9	-	6,6304
49	<i>cis</i> -3,4-Dimetil-2-penteno	672	665,9	6,1	-	-	670,6	679,2	5,7668
50	2-Metil-1-hexeno	677	683,7	-6,7	-	-	678,1	685,9	5,9142
51	<i>trans</i> -3,4-Dimetil-2-penteno	679	675,2	3,8	676,8	-	678,3	687,7	5,8434
52	1-Hepteno	683	680,5	2,5	683,8	688	681,8	688,6	5,8880
53	2-Etil-1-penteno	-	-	-	-	-	681,8	689,3	5,9142
54	<i>cis</i> -3-Metil-3-hexeno	685	690,8	-5,8	-	-	684,6	694,6	5,9730
55	<i>trans</i> -3-Hepteno	688	687,2	0,8	688,5	688	687,5	698,0	5,9432
56	<i>cis</i> -3-Hepteno	691	692,0	-1,0	690,4	-	690,4	700,9	5,9831
57	2-Metil-2-hexeno	691	701,1	-10,1	-	-	691,2	701,9	6,0588
58	<i>trans</i> -3-Metil-3-hexeno	-	-	-	-	-	691,2	702,9	6,0885
59	<i>cis</i> -3-Metil-2-hexeno	695	694,9	0,1	-	-	-	701,6	6,0067
60	3-Etil-2-penteno	-	-	-	-	-	697,2	706,2	6,0588
61	<i>trans</i> -2-Hepteno	698	696,8	1,2	700,0	702	-	704,6	6,0227
62	<i>trans</i> -3-Metil-2-hexeno	-	-	-	-	-	-	709,2	6,1281
63	2,3-Dimetil-2-penteno	705	704,3	0,7	701,9	-	703,4	713,2	6,0850
64	<i>cis</i> -2-Hepteno	-	-	-	704,0	-	-	712,6	6,0815
65	2,4,4-Trimetil -1-penteno	708	702,2	5,8	-	-	704,3	-	6,0674
66	2,4,4-Trimetil-2-penteno	718	725,6	-7,6	-	-	715,4	-	6,2616
67	<i>cis</i> -2,2-Dimetil-3-hexeno	720	719,4	0,6	-	-	716,8	-	6,2108
68	2,3-Dimetil-1-hexeno	741	749,4	-8,4	-	-	739,3	747,3	6,4596
69	2,5-Dimetil-2-hexeno	751	760,0	-9,0	-	-	749,9	-	6,5476
70	<i>trans</i> -2-Metil-3-hepteno	757	755,8	1,2	-	-	-	-	6,5122

Tabela 4: Valores dos índices de retenção experimentais em esqualano a 80 °C ( $IR_{SQ}$ ), 1-octadeceno ( $IR_{1-Oct}$ ), apiezon-L ( $IR_{Ap-L}$ ), OV-1 ( $IR_{OV-1}$ ) e DB-1 ( $IR_{DB-1}$ ), índices de retenção calculados em esqualano ( $IR_{calc}$ ),  $\Delta IR = IR_{SQ} - IR_{calc}$  e valores calculados do índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para alcenos lineares e ramificados.

(conclusão)									
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS	$IR_{SQ}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR$	$IR_{1-Oct}$	$IR_{Ap-L}$	$R_{OV-1}$	$IR_{DB-1}$	$I_{ET}$
71	2-Metil-3-etil-2-penteno	-	-	-	-	-	778,4	-	6,8935
72	2-Metil-1-hepteno	-	-	-	-	-	-	784,1	6,7227
73	1-Octeno	782	778,0	4,0	-	788	781,2	788,2	6,6965
74	<i>trans</i> -4-Octeno	784	779,9	4,1	-	-	-	794,5	6,7120
75	<i>trans</i> -3-Octeno	-	-	-	-	-	-	797,3	6,7517
76	<i>cis</i> -4-Octeno	-	-	-	-	-	-	797,9	6,7320
77	<i>cis</i> -3-Octeno	-	-	-	-	-	-	798,4	6,7916
78	2,3-Dimetil-2-hexeno	790	801,7	-11,7	-	-	-	-	6,8935
79	2-Metil-2-hepteno	-	-	-	-	-	-	800,0	6,8673
80	<i>trans</i> -2-Octeno	797	794,2	2,8	-	801	-	803,7	6,8312
81	<i>cis</i> -2-Octeno	802	801,3	0,7	-	810	-	811,4	6,8900
82	1-Noneno	-	-	-	-	-	-	888,3	7,5050

Dois importantes tipos de interação contribuem para a retenção cromatográfica destes compostos em fases estacionárias não polar: forças de indução e dispersão. As forças de dispersão dependem fundamentalmente da área de superfície de contato, e as forças de indução do momento de dipolo permanente das moléculas<sup>4,189</sup>.

Quando o fragmento  $>C=C<$  da molécula está localizado próximo do final da cadeia carbônica, o momento de dipolo permanente do isômero *cis* é o fator predominante na interação entre soluto e fase estacionária (dipolo-dipolo induzido). Em geral, todos os isômeros *cis* têm um momento de dipolo, enquanto que para os isômeros *trans* esta propriedade pode ser considerada nula<sup>190</sup>. No entanto, quando  $>C=C<$  está localizada próximo do centro de alcenos com cadeias maiores ( $n$ -alcenos  $> C_{10}$ ), a dupla ligação encontra-se mais bloqueada do que quando está localizada próxima do final da cadeia carbônica, fato este evidenciado através de análises conformacionais. Portanto, a área de superfície de interação da molécula com a fase estacionária, relacionada às interações dispersivas, passa a predominar no comportamento cromatográfico observado, fazendo com que os valores dos índices de retenção dos isômeros *trans* sejam maiores que seus isômeros correspondentes *cis*.

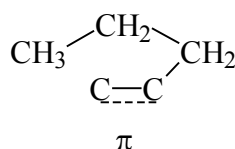
Porém, os índices de retenção dos 2- e 3-*trans* alcenos ramificados são maiores do que seus isômeros correspondentes *cis*, comportamento este inverso aquele previamente observado para alcenos lineares *cis/trans*<sup>138</sup>. Como indicado por Dimov e Osman<sup>159</sup>, as interações dispersivas são altamente dependentes do tipo de “aterissagem” da molécula do soluto sobre a superfície da fase estacionária. Os alcenos representam os melhores exemplos para observar esta dependência, já que estas moléculas possuem um fragmento >C=C< rígido plano e características conformacionalmente ricas, com cadeias saturadas ligadas a este fragmento. Supõe-se que os grupos ramificados afastem o fragmento plano >C=C<, das moléculas dos alcenos, da parte também plana da fase estacionária, reduzindo assim a possibilidade de uma interação máxima do tipo dipolo-dipolo induzido.

Os cálculos semi-empíricos (PM3), realizados para o estado de menor energia deste grupo de compostos, revelaram que os valores da área total de superfície ( $A_T$ ) dos isômeros *trans* são maiores do que os valores calculados para os respectivos isômeros *cis*. Por exemplo, a  $A_T$  calculada para o composto *cis*-4-metil-2-penteno foi 144,92 Å<sup>2</sup>, enquanto que a  $A_T$  para o isômero *trans* foi de 147,03 Å<sup>2</sup>. Comportamento similar foi encontrado para o composto 2-metil-3-hexeno, onde a  $A_T$  calculada para o isômero *cis* foi de 164,78 Å<sup>2</sup> e para seu isômero *trans* foi de 168,51 Å<sup>2</sup>. Os exemplos citados representam o comportamento geral, observado nos cálculos da área total de superfície, do grupo de isômeros estudados. Foi possível também observar que nestes casos a dupla ligação encontra-se substancialmente bloqueada, apesar de estar localizada próxima do final da cadeia carbônica, justificando assim a pequena contribuição das forças de indução quando comparada as forças de dispersão para a retenção cromatográfica.

A análise da influência estrutural sobre os índices de retenção cromatográficos dos alcenos ramificados revela características interessantes. De um modo geral, quanto mais próxima está a ramificação dos átomos de carbono da dupla ligação, maior será o impedimento estéreo, reduzindo a interação entre a dupla ligação polarizada e a fase estacionária. Isto pode ser observado através da Figura 4, que exhibe o efeito da ramificação sobre a retenção cromatográfica dos alcenos medidos em fase estacionária DB-1. A ramificação no átomo de carbono  $\alpha$  do composto 3-metil-1-hexeno (IR=650,8) reduz o IR mais do que a ramificação no

átomo de carbono  $\beta$  no isômero 4-metil-1-hexeno (IR=663,8), como esperado.

Entretanto, dois exemplos de comportamentos cromatográficos opostos aos geralmente observados foram verificados em alcenos com ramificações nas posições  $\alpha$  e  $\beta$ , em relação à dupla ligação. Um desses exemplos pode ser observado comparando os compostos 2,3-dimetil-1-penteno (IR=658,3) e 2,4-dimetil-1-penteno (IR=646,4) (Figura 4). Este comportamento cromatográfico anômalo ou especial pode ser explicado pelo chamado “efeito propil”<sup>191</sup>. Este efeito foi formulado com base nas medidas de retenção cromatográficas e na generalização de anomalias observadas nas correlações estrutura-retenção, baseadas no sistema de índices de retenção de Kováts<sup>192</sup>. Este efeito ocorre quando existe a possibilidade de formação de um arranjo conformacional cíclico que permita interações de orbitais intramoleculares entre o grupo propil e um sistema de elétrons- $\pi$  ou um sistema que apresente características similares às dos elétrons- $\pi$ <sup>191</sup>:



Teoricamente, a formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular torna-se viável se considerarmos que o sistema de elétrons- $\pi$  de uma molécula atua como um receptor de prótons e o grupo metila como um ácido fraco. Segundo Soják, Ostrovský e Janák<sup>191</sup>, uma prova indireta da existência do efeito propil pode ser obtida a partir das correlações do deslocamento químico no espectro  $^{13}\text{C}$  RMN e dos cálculos do equilíbrio de conformação empregando o campo de força de Valência (VFF).

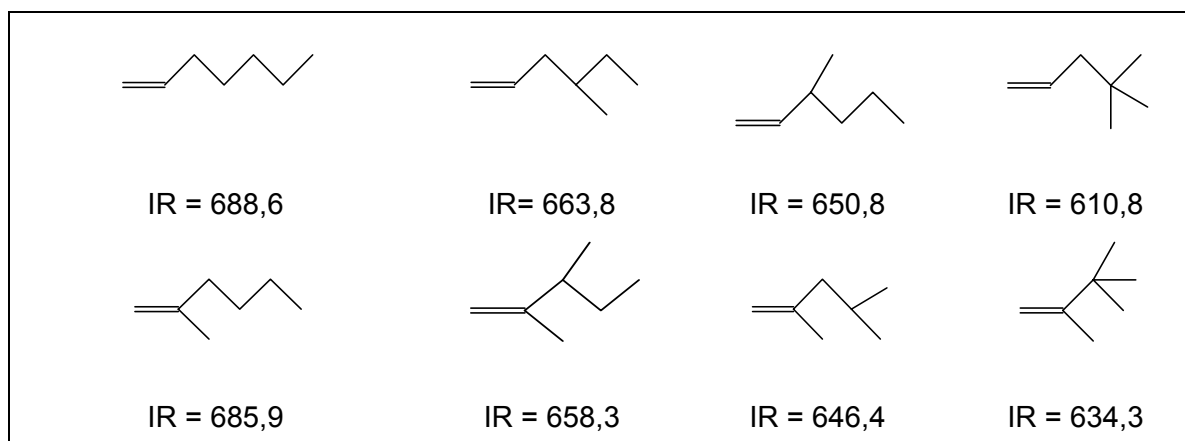


Figura 4: Visualização da influência da ramificação sobre a retenção cromatográfica de isômeros de alcenos ramificados, medidos em fase estacionária DB-1 a 40 °C.

O outro exemplo de comportamento cromatográfico oposto ao usualmente observado pode ser verificado nos isômeros *cis*- (IR=639) e *trans*- (IR=615) do composto 4,4-dimetil-2-penteno (Tabela 4). Através da análise conformacional destas moléculas foi possível observar que, no caso do isômero *trans*, o fragmento plano  $>C=C<$  da molécula está completamente bloqueado pelo volume do grupo  $-C(CH_3)_3$ , enquanto que para seu isômero correspondente *cis*, a conformação molecular para o estado de menor energia observada (similar a um arco) permite uma interação maior da dupla ligação com a fase estacionária. Tal fato justifica, portanto, a maior retenção cromatográfica observada para o composto *cis*-4,4-dimetil-2-penteno em relação ao seu isômero *trans*.

As correlações entre os índices de retenção experimental e o Semi-Empírico Topológico, para alcenos ramificados em diferentes fases estacionárias, apresentaram excelente qualidade estatística. Os coeficientes de regressão  $a$  e  $b$ , os coeficientes de correlação  $r$ , e os desvios padrão  $SD$ , para as equações lineares simples ( $IR_{Exp} = a + bI_{ET}$ ), são apresentadas na Tabela 5, para diversas fases estacionárias de baixa polaridade a diferentes temperaturas. Os elevados valores de  $r$  e os baixos valores de S.D. são indicativos de que as equações obtidas representam bons modelos para calcular e estimar os índices de retenção destes compostos.

O procedimento de validação cruzada ( $r^2_{CV}=0,997$ ) utilizando o método “leave-one-out”<sup>9,185,186</sup>, indicado para provar a estabilidade e validade do modelo, foi realizado para os dados medidos em esqualano a 80 °C, já que esta foi a fase estacionária empregada como padrão para o desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico e obtenção do modelo de QSRR (Eq. 2, na Tabela 5).

Tabela 5: Coeficientes de regressão linear e desvios padrões, para diferentes fases estacionárias de baixa polaridade, das equações ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para alcenos ramificados.

Nº	FASES ESTACIONÁRIAS	TEMPERATURA (°C)	a*	b*	N*	r*	SD*
1	Apiezon-L	130	-30,2609	121,8840	34	0,9979	7,01
2	Esqualano	80	-29,0457	120,4671	59	0,9985	5,76
3	Esqualano	70	-13,0676	117,5580	45	0,9970	5,77
4	Esqualano	50	-10,0084	116,8410	45	0,9969	5,84
5	Esqualano	25	-39,4058	121,9045	36	0,9971	6,50
6	OV - 1	60	-14,1792	117,4169	59	0,9970	6,66
7	DB - 1	40	-23,1111	120,8199	70	0,9976	6,75
8	1-Octadeceno	25	-31,1798	121,0773	38	0,9975	6,26

\*a e b = coeficientes da equação; N = número de compostos; r = coeficiente de correlação; SD = desvio padrão.

Para a fase estacionária esqualano (80 °C), as diferenças entre os valores experimentais e estimados foram de  $\pm 5$  u.i. para mais de 81% dos compostos,  $\pm 10$  u.i. para os outros 17% dos compostos, e de  $\pm 19$  u.i. para os 2% dos compostos restantes. Somente para o composto 2,3-dimetil-2-buteno a diferença entre o índice de retenção experimental e estimado atingiu o valor de +19,15 u.i. Isto possivelmente ocorreu devido à conformação simétrica e planar desta molécula, que permite uma completa interação dipolo-dipolo induzido entre os átomos de carbono da dupla ligação e a superfície plana da fase estacionária, aumentando assim sua retenção além do previsto.

Os compostos investigados não foram os mesmos para as diferentes fases estacionárias e temperaturas. Caso tivéssemos disponível na literatura o mesmo grupo de compostos para todas as fases estacionárias estudadas, poderíamos esperar que os valores de S.D. das equações obtidas fossem aumentando, na medida em que a polaridade das fases também aumentasse, já que o Índice Semi-Empírico Topológico foi desenvolvido numa fase estacionária não polar (esqualano). Portanto, as diferenças entre os S.D. obtidos (Tabela 5) podem ser creditadas aos diferentes grupos de compostos empregados para cada fase estacionária. O menor valor de desvio padrão foi obtido em esqualano a 50 °C e 70 °C (Tabela 5). No entanto, estes resultados refletem o uso de uma população de compostos diferente daqueles investigados em esqualano a 80 °C, que foram empregados para gerar o descritor topológico proposto.

Nosso método desenvolvido para calcular e prever os índices de retenção cromatográficos de alcenos ramificados foi também comparado aos métodos propostos por Hu e Zhang<sup>158</sup> e Dimov e Osman<sup>112,159</sup>. Os dados estatísticos obtidos empregando o  $I_{ET}$ , listados na Tabela V, são de mesma ordem daqueles obtidos pelos referidos autores, contudo podemos salientar que nosso método mostrou-se estaticamente mais simples, além de utilizar um único descritor topológico para o desenvolvimento do modelo.

## 5.2 Alcanos Metil Ramificados

Os índices de retenção dos alcanos metil ramificados produzidos por insetos dependem: (i) do comprimento da cadeia carbônica; (ii) das posições dos grupos metila conectados a esta cadeia carbônica. Foi observado previamente<sup>138</sup> que os índices de retenção dos alcanos diminuem, exibindo uma tendência logarítmica, com o aumento do grau de ramificação nos átomos de carbono da molécula. Isto foi atribuído ao impedimento estéreo sobre os átomos de carbono, reduzindo assim a interação entre os átomos de carbono terciários e quaternários e a fase estacionária. No caso dos isômeros de metil alcanos, quando o grupo metil se desloca para o centro da cadeia carbônica, o IR diminui seguindo também uma



tendência logarítmica (Figura 1). Este comportamento fornece evidências do efeito estéreo provocado pelo grupo metila sobre a interação do soluto com a fase estacionária. É notório que as forças de dispersão tornam-se mais fortes quando a superfície das moléculas se encontra tão próxima quanto possível uma da outra, sendo que, neste caso o grupo metila causa um impedimento para que esta aproximação ocorra.

As interações de dispersão entre os metil alcanos e a fase estacionária, que dependem da área de superfície e da distância entre as moléculas, podem ser observadas através das correlações obtidas entre os IRs e os parâmetros relacionados a estas forças, como por exemplo o volume de van der Waals ( $V_W$ ), a área de superfície de van der Waals ( $S_W$ ), e o volume molar ( $V_M$ )<sup>193-199</sup>. Entretanto, como demonstrado por Kórtvélyesi et al.<sup>198</sup>, a área de superfície de van der Waals representa melhor esta interação do que o volume de van der Waals.

O efeito estéreo torna-se mais evidente nos casos onde a conformação das moléculas tem um papel importante nas interações soluto-fase estacionária, como pode ser observado para os compostos 3-metil alcanos. Katritzky et al.<sup>162</sup> verificaram que no grupo dos mono-metil alcanos, os valores dos índices de retenção para os 3-metil alcanos não seguem o comportamento cromatográfico geral observado, e apresenta o maior índice de retenção dentro deste grupo (Figura 1). Segundo os autores, este comportamento pode ser explicado pelas diferentes conformações “terminais” destes compostos.

No cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) considera-se somente o efeito estéreo dos átomos de carbono adjacentes (posição  $\alpha$ ) como uma aproximação satisfatória<sup>138</sup>. Entretanto, neste caso, é possível verificar que a influência de outros átomos de carbono vizinhos ( $\beta$ ,  $\gamma$ , etc.) tem um efeito importante sobre a retenção cromatográfica destes grupos de compostos. Por esta razão, o Índice Semi-Empírico Topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ) calculado para estes compostos, empregando a equação 10, considera todos os efeitos discutidos acima.

O comportamento geral cromatográfico dos di-, tri-, e tetra-metil alcanos segue regras similares àquelas previamente discutidas para os mono-metil alcanos análogos: essencialmente, a redução do índice de retenção na medida em que a

ramificação se desloca para o centro da cadeia carbônica, com uma tendência logarítmica.

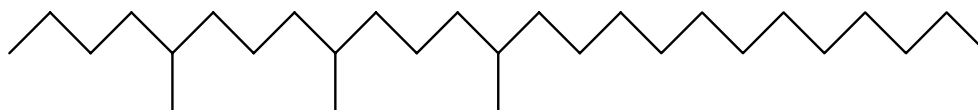
A fim de compreender como a posição de cada grupo metila adicionado (primeiro, segundo, terceiro e quarto) a cadeia carbônica influencia na retenção cromatográfica destes compostos, foi examinado a correlação entre o índice de retenção experimental ( $IR_{Exp}$ ) e o número de átomos de carbono para alcanos lineares e mono-, di-, tri-, e tetra-metil alcanos (Figura 2). Esta correlação, a qual ilustra a tendência geral para esta classe de compostos, mostra um desvio negativo de linearidade, com uma tendência logarítmica, na medida em que cada grupo metila é adicionado à cadeia carbônica linear, aumentando conseqüentemente, o grau de ramificação do composto.

Na Tabela 6 pode ser observado o efeito do incremento dos grupos  $-CH_3$  na cadeia carbônica sobre a variação do IR ( $\Delta IR$ ), onde são comparados os IRs dos alcanos metil ramificados que possuem o mesmo número de átomos de carbono na cadeia linear. Por exemplo, a adição do primeiro grupo metila a cadeia carbônica linear resulta num incremento de 74,1 u.i., que representa a diferença entre os IRs ( $\Delta IR$ ) dos compostos 31C e 3Me31C, sendo que este valor ( $\Delta IR$ ) diminui na medida em que cada grupo  $-CH_3$  é adicionado, como pode ser visto na Tabela 6. Como o decréscimo dos valores de  $\Delta IR$  segue uma tendência não linear, foi aplicada uma função logarítmica a cada posição do grupo metila com o objetivo de linearizar a correlação entre  $I_{ET(opt)}$  e o  $IR_{Exp}$  (Eq. 10).

Tabela 6: Efeito do incremento do grupo metila na cadeia carbônica sobre a variação dos índices de retenção experimentais ( $\Delta IR$ ) dos alcanos metil ramificados.

CADEIA CARBÔNICA LINEAR	POSIÇÃO DO GRUPO METILA	$\Delta IR$
29	03	74,0
	03,07	34,0
	03,07,11	29,0
	03,07,11,15	25,0
31	03	74,1
	03,07	34,9
	03,07,11	27,5
	03,07,11,15	24,5
31	05	50,0
	05,13	30,5
	05,13,17	24,9

Foi empregado como exemplo do cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ) o composto 5,9,13-Me<sub>25</sub>C, utilizando os valores listados na Tabela 2 e a equação 10.



Cálculo do  $I_{ET}$  usando a Equação 3 e 4:

$$(2x) \quad -CH_3 = 1,0 + \log 0,9 = 1,9085$$

$$(2x) \quad -CH_2- = 0,9 + \log 1,0 + \log 0,9 = 1,7085$$

$$(12x) \quad -CH_2- = 0,9 + \log 0,9 + \log 0,9 = 9,7018$$

$$(6x) \quad -CH_2- = 0,9 + \log 0,9 + \log 0,8 = 4,5440$$

$$(3x) \quad >CH- = 0,8 + \log 0,9 + \log 1,0 + \log 0,9 = 2,1255$$

$$(3x) \quad -CH_3 = 1,0 + \log 0,8 = 2,7093$$

$$I_{ET} = 1,9085 + 1,7085 + 9,7018 + 4,5440 + 2,1255 + 2,7093 = 22,6975$$

Cálculo do  $I_{ET(opt)}$  usando a Equação 10:

$$I_{ET(opt)} = 22,6975 - 1/3 \{(\log 5+1) + \log(9+8) + \log(13+24)\}$$

$$I_{ET(opt)} = \mathbf{21,5052}$$

A correlação entre os índices de retenção de Kováts de 91 mono-metil alcanos medidos em esqualano<sup>156</sup> e o Índice Semi-Empírico Topológico otimizado,  $I_{ET(opt)}$ , usados no desenvolvimento da Equação 9, apresentou boa qualidade estatística. A melhor equação de regressão linear simples e seus respectivos parâmetros estatísticos foram:

$$IR_{Exp} = - 39,3059 + 123,1042 I_{ET(opt)} \quad (12)$$

$$N = 91; r = 0,99998; r^2 = 0,99996; SD = 3,20$$

A equação 9 foi empregada com sucesso para calcular o  $I_{ET(opt)}$  de 46 mono-metil alcanos (C<sub>10</sub>-C<sub>36</sub>) produzidos por insetos (Tabela 7, no apêndice-A).

A correlação linear simples entre os índices de retenção experimentais e os índices semi-empíricos topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ) para 178 mono-, di-, tri- e tetra-metil alcanos (para cadeias lineares contendo de 9 a 40 átomos de carbono) foi de excelente qualidade (Figura 5). O desvio padrão do modelo obtido foi de 4,3 u.i. e o valor do erro médio foi de 3,3 u.i., próximo ao erro experimental médio de 4 u.i.<sup>162</sup>.

A melhor equação linear obtida foi:

$$IR_{Exp} = - 39,5251 + 123,1610 I_{ET(opt)} \quad (13)$$

$$N = 178; r = 0,99998; r^2 = 0,99994; S.D. = 4,31$$

O resultado, apresentando um elevado valor de  $r$  e um baixo desvio padrão, indica que a equação 13 representa um excelente modelo para previsão dos índices de retenção destes compostos. A Tabela 7 (Apêndice A) exhibe os valores dos índices Semi-Empíricos Topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ), dos índices de retenção experimentais para metil alcanos produzidos por insetos ( $IR_{Exp}$ ), dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), e  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ), medidos em DB-1 a temperatura programada de 60 a 300 °C.

Para verificar a validade estatística do modelo e comparar nossos dados estatísticos com aqueles reportados por Katritzky et al.<sup>162</sup>, foram selecionados sistematicamente três diferentes subgrupos de compostos (usando os compostos n°s 1-5, 16-20, 31-35, etc.; 6-10, 21-25, 36-40, etc.; e 11-15, 26-30, 41-45, etc. da Tabela 7) do conjunto original de dados.

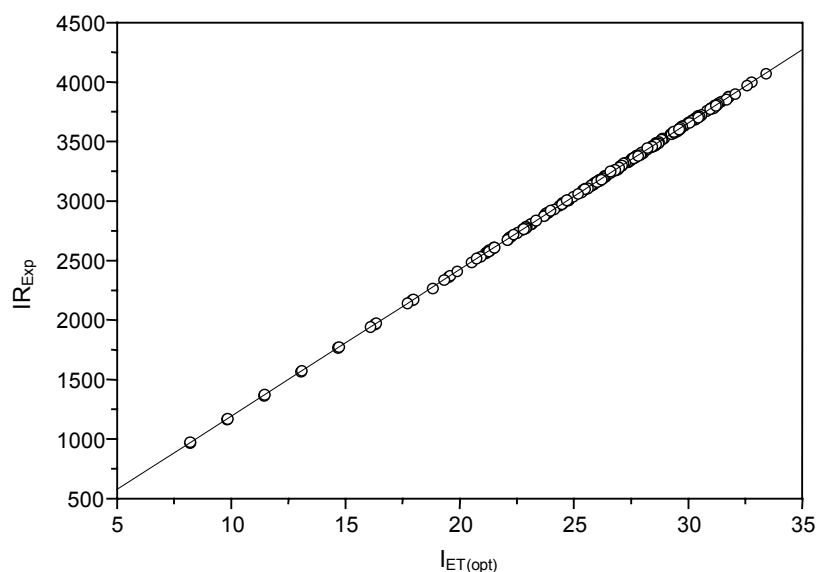


Figura 5: Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), para metil alcanos produzidos por insetos, e o índice semi-empírico topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ).

Os valores de IR previstos para cada subgrupo foram obtidos através do modelo construído com os dois subgrupos restantes, denominados de grupo de treinamento (Esquema 4). Na Tabela 8 encontram-se listados os resultados obtidos, onde os coeficientes de determinação médios ( $r^2$ ) foram de 0,99995 tanto para o grupo de treinamento como para o grupo de teste, indicando a robustez do modelo proposto. Nosso método apresentou uma elevada estabilidade estatística e validade comparável àquelas obtidas pelos autores citados anteriormente.

Um teste adicional foi realizado para ilustrar o potencial de previsão do modelo obtido (equação 13). Este modelo foi empregado para prever os índices de retenção de 30 metil alcanos, não incluídos no grupo original de compostos. Os índices de retenção experimentais e previstos estão listados na Tabela 9.

Tabela 8: Verificação da validade estatística do modelo de QSRR obtido para alcanos metil ramificados.

GRUPO DE TREINAMENTO	$r^2$	GRUPO DE TESTE	$r^2$
1 e 2	0,99996	3	0,99992
1 e 3	0,99994	2	0,99996
2 e 3	0,99994	1	0,99996
Média	0,99995	Média	0,99995

Os parâmetros estatísticos resultantes da correlação entre IR experimental e IR estimado foram:  $r=0,99994$ ,  $r^2=0,99988$ , e S.D.=4,68. O valor do erro médio para o grupo externo foi de 3,7 u.i., estando, portanto, próximo do erro médio experimental de 4,0 u.i.,<sup>162</sup> demonstrando assim a utilidade prática do modelo de QSPR construído.

É importante observar que, também para este grupo de compostos, o modelo de QSPR desenvolvido utilizando um único índice topológico apresentou parâmetros estatísticos da mesma ordem de grandeza daqueles publicados por Katritzky et al.<sup>162</sup>. No referido estudo, os autores geraram um modelo de QSPR usando o programa CODESSA, onde foram calculados 302 descritores moleculares para os 178 compostos selecionados, sendo este grupo reduzido, posteriormente, para 129 descritores. A melhor equação de correlação foi obtida empregando quatro descritores moleculares: um descritor químico-quântico e três descritores topológicos.

Tabela 9: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ),  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e  $I_{ET(opt)}$  para um grupo de 30 metil alcanos ramificados empregado no teste de validação externa do modelo de QSRR.

Nº	COMPOSTOS	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR$	$I_{ET(opt)}$
01	05Me27C	2750,3	2748,2	2,1	22,6535
02	07Me29C	2939,8	2942,8	-3,0	24,2289
03	07,11Me21C	2172,0	2177,6	-5,6	18,0354
04	03,11Me23C	2405,0	2403,7	1,3	19,8654
05	03,07Me25C	2608,5	2608,9	-0,4	21,5260
06	05,09Me25C	2586,0	2584,3	1,7	21,3272
07	04,10Me26C	2692,5	2686,4	6,1	22,1538
08	06,13Me26C	2681,0	2677,7	3,3	22,0828
09	05,15Me27C	2783,2	2778,7	4,5	22,9004
10	07,11Me27C	2767,2	2776,9	-9,7	22,8864
11	09,11Me27C	2765,0	2773,0	-8,0	22,8541
12	04,08Me28C	2895,0	2888,3	6,7	23,7878
13	05,09Me29C	2982,0	2983,9	-1,9	24,5612
14	07,19Me31C	3166,0	3170,2	-4,2	26,0695
15	09,19Me31C	3165,0	3166,2	-1,2	26,0372
16	02,10Me32C	3291,0	3294,9	-3,9	27,0787
17	02,12Me34C	3494,0	3492,8	1,2	28,6805
18	06,14Me34C	3475,0	3475,9	-0,9	28,5440
19	03,07,13Me27C	2840,0	2831,9	8,1	23,3311
20	02,10,18Me28C	2918,0	2915,1	2,9	24,0043
21	09,13,17Me29C	2995,0	2992,4	2,6	24,6307
22	05,09,13Me31C	3200,0	3205,6	-5,6	26,3561
23	07,11,15Me31C	3191,3	3197,5	-6,2	26,2908
24	09,13,17Me31C	3192,2	3190,9	1,3	26,2367
25	05,19,23Me33C	3409,0	3401,1	7,9	27,9385
26	07,13,17Me33C	3395,0	3394,6	0,4	27,8860
27	09,13,17Me33C	3391,9	3390,6	1,3	27,8537
28	06,10,14Me34C	3496,0	3501,0	-5,0	28,7472
29	16,12,16Me34C	3500,0	3498,2	1,8	28,7245
30	10,14,18Me34C	3489,9	3487,5	2,3	28,6382

### 5.3 Álcoois Saturados

A separação cromatográfica é um processo resultante das forças existentes entre o soluto e a fase estacionária. As principais forças de interação que contribuem para o processo cromatográfico dos álcoois alifáticos em fase estacionária não polar são de indução e dispersão. Obviamente, as interações entre os álcoois e qualquer fase estacionária tendem a ser mais fortes e complexas, já que estes compostos possuem um momento de dipolo maior do que os hidrocarbonetos, e apresentam interações de ligação de hidrogênio.

Baseado na teoria aplicada ao desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico foram atribuídos valores específicos aos átomos de carbono e ao grupo funcional das moléculas, observando o comportamento geral cromatográfico e suportado por considerações teóricas.

Analisando as influências estruturais sobre a retenção cromatográfica deste grupo de compostos, é possível observar que o índice de retenção depende principalmente do número de átomos de carbono (comprimento da cadeia carbônica), do grau de ramificação, e da posição do grupo hidroxila na cadeia carbônica.

Uma tendência interessante foi verificada analisando a posição do grupo hidroxil na cadeia carbônica. Como observado previamente para alcenos,<sup>139</sup> ésteres<sup>141</sup>, aldeídos e cetonas<sup>142</sup>, na medida em que o grupo funcional se desloca para o centro da cadeia carbônica, os índices de retenção dos álcoois diminuem, apresentando, como nos demais casos, uma tendência logarítmica (Figura 6). Este resultado pode ser atribuído ao impedimento estérico da cadeia alifática sobre o grupo funcional, reduzindo significativamente a contribuição do átomo de oxigênio para a retenção cromatográfica.

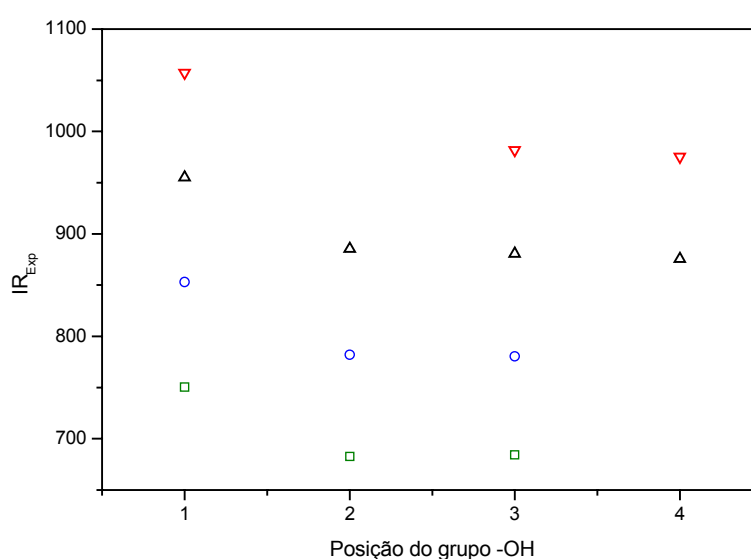


Figura 6: Correlação entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e a posição do grupo hidroxil para o pentanol ( □ ), hexanol ( ○ ), heptanol ( △ ) e octanol ( ▽ ).



Neste estudo, foi também comparada a contribuição do grupo –OH para os índices de retenção, observando neste caso o impedimento estéreo sobre o átomo de oxigênio. Como esperado, os IRs diminuem na seguinte ordem: álcoois primários > álcoois secundários > álcoois terciários, os quais correspondem com a ordem da retenção cromatográfica dos compostos: 1-heptanol (955,05) > 2-heptanol (885,57) > 2-metil-2-hexanol (817,33). A mesma ordem é mantida para todos os índices de retenção dos compostos listados na Tabela 10, indicando assim a influência do efeito estéreo sobre o comportamento cromatográfico destes álcoois saturados, em fase estacionária de baixa polaridade (OV-1).

Como previamente observado para alcanos, alcenos, ésteres, aldeídos e cetonas<sup>138-142</sup>, o desvio negativo da linearidade entre os índices de retenção de Kováts e o número de átomos de carbono aumenta, a medida que a ramificação da cadeia alquil também aumenta, apresentando uma tendência logarítmica. Sendo assim, a contribuição para a retenção cromatográfica diminui da seguinte maneira: CH<sub>3</sub> > -CH<sub>2</sub>- > >CH- > >C<. Foram atribuídos valores diferentes daqueles obtidos anteriormente por Yunes et al.<sup>138</sup>, para os átomos de carbono terciários e quaternários conectados nas posições  $\alpha$  e  $\beta$  em relação ao grupo C-OH. Estes valores são específicos para álcoois saturados devido a necessidade de considerarmos a influência do efeito estéreo e de outras interações mútuas intramoleculares entre o grupo funcional e os átomos de carbonos vizinhos no comportamento cromatográfico.

Tabela 10: Valores dos índices de retenção experimentais (IR<sub>Exp</sub>), índices de retenção calculados (IR<sub>Calc</sub>), e valores dos índices semi-empíricos topológicos (I<sub>ET</sub>), para álcoois saturados medidos em OV-1 a 60 °C

**(continua)**

Nº	COMPOSTOS	IR <sub>Exp</sub>	IR <sub>Calc</sub> <sup>a</sup>	$\Delta$ IR	I <sub>ET</sub>
01	1-Butanol	646,48	652,02	-5,54	5,6669
02	1-Pentanol	750,40	752,39	-1,99	6,4755
03	1-Hexanol	852,96	852,73	0,23	7,2839
04	1-Heptanol	955,05	953,09	1,96	8,0924
05	1-Octanol*	1057,34	1053,44	3,90	8,9009
06	1-Nonanol*	1158,66	1153,79	4,87	9,7094
07	1-Decanol*	1256,01	1254,15	1,86	10,5179
08	2-Butanol*	582,51	582,18	0,33	5,1042
09	2-Pentanol	682,66	682,53	0,13	5,9127

Tabela 10: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), e valores dos índices semi-empíricos topológicos ( $I_{ET}$ ), para álcoois saturados medidos em OV-1 a 60 °C

(conclusão)					
Nº	COMPOSTOS	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}^a$	$\Delta IR$	$I_{ET}$
10	2-Hexanol*	782,18	782,89	-0,71	6,7212
11	2-Heptanol	885,57	883,24	2,33	7,5297
12	2-Nonanol*	1084,16	1083,95	0,21	9,1467
13	3-Pentanol	684,21	680,68	3,53	5,8978
14	3-Hexanol	780,36	780,04	-0,68	6,7063
15	3-Heptanol*	880,52	881,39	-0,87	7,5148
16	3-Octanol	981,75	981,75	0,22	8,3233
17	4-Heptanol	875,42	874,11	1,31	7,4561
18	4-Octanol	975,50	974,45	1,05	8,2645
19	2-Metil-1-butanol*	722,58	722,37	0,21	6,2336
20	2-Metil-1-pentanol	813,35	822,72	-9,37	7,0421
21	2-Metil-2-pentanol	717,57	715,48	2,09	6,1781
22	2-Metil-2-hexanol	817,33	815,83	1,50	6,9866
23	2-Metil-2-heptanol	916,43	916,17	0,26	7,7950
24	2-Metil-3-pentanol	757,96	751,03	6,93	6,4645
25	2-Metil-3-hexanol*	852,71	851,38	1,33	7,2730
26	3-Metil-1-butanol	719,03	715,51	3,52	6,1784
27	3-Metil-1-pentanol	828,82	815,84	12,98	6,9867
28	3-Metil-2-butanol	666,02	652,52	13,50	5,6709
29	3-Metil-3-hexanol	826,62	825,85	0,77	7,0673
30	4-Metil-1-pentanol	821,19	839,36	-18,17	7,1762
31	4-Metil-2-pentanol	744,14	746,02	-1,88	6,4242
32	5-Metil-3-hexanol	838,15	844,53	-6,38	7,2178
33	5-Metil-3-heptanol	943,58	944,88	-1,30	8,0263
34	2-Etil-1-butanol	825,94	822,72	3,22	7,0421
35	2-Etil-1-hexanol*	1012,64	1023,43	-10,79	8,6591
36	4-Etil-3-hexanol	953,26	951,73	1,53	8,0815
37	2,2-Dimetil-1-propanol	657,34	668,71	-11,37	5,8013
38	2,2-Dimetil-1-pentanol	867,57	869,40	-1,83	7,4182
39	2,2,-Dimetil-3-pentanol	805,63	797,71	7,92	6,8406
40	2,2-Dimetil-3-hexanol*	900,39	898,06	2,33	7,6491
41	2,4-Dimetil-2-pentanol	775,91	778,95	-3,04	6,6895
42	2,4-Dimetil-3-pentanol	821,18	821,35	-0,17	7,0311
43	3,3-Dimetil-1-butanol	778,77	778,48	0,29	6,6857
44	3,5-Dimetil-3-hexanol	883,13	889,34	-6,21	7,5788

\*Compostos medidos experimentalmente em fase estacionária SE-30 (100 °C) extrapolados para OV-1 (60 °C) empregando a Equação 7.

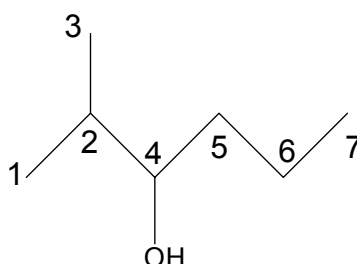
<sup>a</sup> Equação 14.

De modo similar aos aldeídos e cetonas<sup>142</sup>, os valores de  $C_i$  atribuídos ao átomo de carbono >CH- na posição  $\beta$  foram menores do que os valores para o mesmo átomo localizado na posição  $\alpha$ . Provavelmente, este comportamento cromatográfico anômalo ocorre devido ao impedimento estéreo sobre o átomo de

carbono na posição  $\beta$  ser maior do que sobre o átomo de carbono na posição  $\alpha$ .

Os valores de  $C_i$  atribuídos ao fragmento C-OH e aos átomos de carbono primários, secundários, terciários e quaternários listados na Tabela 11 estão de acordo com o comportamento cromatográfico observado.

O composto 2-metil-3-hexanol é utilizado para exemplificar o cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico, através da equação 5.



$$C_1 = -\text{CH}_3 = C_1 + \log C_2 = 1,0 + \log 0,75 = 0,8751$$

$$C_2 = >\text{CH}- = C_2 + \log C_1 + \log C_3 + \log C_4 = 0,75 + \log 1,0 + \log 1,0 + \log 1,78 = 1,0004$$

$$C_3 = C_1 = 0,8751$$

$$C_4 = >\text{CH-OH} = C_4 + \log C_2 + \log C_5 = 1,78 + \log 0,75 + \log 0,9 = 1,6093$$

$$C_5 = -\text{CH}_2- = C_5 + \log C_4 + \log C_6 = 0,9 + \log 1,78 + \log 0,9 = 1,1047$$

$$C_6 = -\text{CH}_2- = C_6 + \log C_5 + \log C_7 = 0,9 + \log 0,9 + \log 1,0 = 0,8542$$

$$C_7 = -\text{CH}_3 = C_7 + \log C_6 = 1,0 + \log 0,9 = 0,9542$$

$$I_{ET} = 0,8751 + 1,0004 + 0,8751 + 1,6093 + 1,1047 + 0,8542 + 0,9542 = 7,2730$$

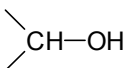
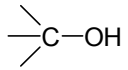
A correlação entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e o Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ), para 44 álcoois em OV-1, apresentou resultados satisfatórios. O modelo de QSRR obtido, empregando um único descritor molecular, juntamente com seus dados estatísticos, é reportado a seguir.

$$IR_{Exp} = - 51,3739 + 124,1239 I_{ET} \quad (14)$$

$$N=44; r^2=0,9983; S.D.=5,70; r^2_{CV}=0,9980$$

Como pode ser observado, este modelo explica mais de 99% da variância nos valores dos índices de retenção experimentais, para este grupo de compostos. Os valores dos índices Semi-Empírico Topológicos ( $I_{ET}$ ), dos índices de retenção cromatográficos experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e calculados ( $IR_{Calc}$ ), como também os valores residuais  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) dos álcoois saturados, medidos em OV-1 a 60 °C, encontram-se listados na Tabela 10. Os erros relativos obtidos para os 44 álcoois saturados (OV-1) ficaram abaixo de 2%. Somente os compostos números 28 e 30, da Tabela 10, apresentaram erros relativos de -2,03 e 2,21%, respectivamente.

Tabela 11: Valores de  $C_i$  atribuídos ao grupo C-OH e aos átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário.

FRAGMENTO	POSIÇÃO DO FRAGMENTO	$C_i$
-CH <sub>2</sub> -OH	-	2,63
	2	1,79
	3	1,78
	Centro da cadeia <sup>a</sup>	1,68
	2	1,26
	3	1,36
-CH <sub>3</sub>	-	1,00 <sup>b</sup>
-CH <sub>2</sub> -	-	0,90 <sup>b</sup>
>CH-	$\alpha$	0,75
	$\beta$	0,73
>C<	$\alpha$	0,61
	$\beta$	0,63

<sup>a</sup> Para compostos com mais de 6 átomos de carbono na cadeia.

<sup>b</sup> ref. 138.

A sistemática apresentada no Esquema 4 foi novamente empregada para verificar a habilidade de previsão e a estabilidade externa do modelo desenvolvido para fases estacionárias de baixa polaridade. Neste caso, o grupo de 44 compostos (Tabela 10) foi dividido sistematicamente em três subgrupos diferentes usando os

compostos números 1, 4, 7, etc.; 2, 5, 8, etc.; e 3, 6, 9, etc. Os índices de retenção de cada subgrupo foram então previstos utilizando os dois subgrupos restantes como grupo de treinamento. Os resultados obtidos estão exibidos na Tabela 12, onde o coeficiente de determinação médio,  $r^2$ , foi de 0,998 para os grupos de treinamento, e de 0,998 para os grupos de teste. Na Tabela 12 encontram-se também os valores do coeficiente de correlação de validação cruzada,  $r^2_{cv}$ , obtidos para cada grupo de treinamento.

Tabela 12: Verificação da validade estatística do modelo de QSRR obtido para álcoois saturados.

GRUPOS DE TREINAMENTO	$r^2$	$r^2_{cv}$	GRUPOS DE TESTE	$r^2$
1 e 2	0,999	0,998	3	0,997
1 e 3	0,998	0,998	2	0,999
2 e 3	0,998	0,997	1	0,999
Média	0,998		Média	0,998

Um teste adicional da validade e estabilidade externa do modelo de QSRR foi realizado através de um procedimento no qual um novo modelo foi gerado utilizando 35 compostos como grupo de treinamento, os quais foram escolhidos aleatoriamente do grupo original de 44 compostos. Este modelo foi então usado para prever a retenção cromatográfica dos 9 compostos remanescentes, considerados como grupo externo de previsão. Os índices de retenção experimentais e calculados, deste grupo externo, estão listados na Tabela 13. Os dados estatísticos para a correlação entre os IRs previstos e os IRs experimentais foram  $r^2=0,999$  e  $SD=5,21$ . Estes resultados indicam que o modelo de QSRR desenvolvido apresenta, além de uma elevada estabilidade interna, comprovada pelo valor do  $r^2_{cv}$ , também uma boa habilidade de previsão para dados externos.

Encontram-se resumidos na Tabela 14 resultados previamente publicados por diferentes autores sobre QSRR de álcoois saturados com o objetivo de destacar e comparar os parâmetros estatísticos obtidos nestes estudos. Fica portanto, evidente que, os resultados obtidos empregando um único descritor topológico,  $I_{ET}$ , em fases

estacionárias de baixa polaridade (OV-1), apresentam qualidade estatística semelhante àquelas reportadas na literatura.

Tabela 13: Índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e calculados ( $IR_{Calc}$ ) para um grupo de teste externo de 9 álcoois saturados.

Nº	COMPOSTOS	$R_{Exp}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR$
01	1-Hexanol	852,96	852,52	0,44
02	1-Nonanol	1158,66	1154,00	4,66
03	1-Decanol	1256,01	1254,5	1,51
04	3-Pentanol	684,21	680,24	3,97
05	4-Octanol	975,50	974,41	1,09
06	2-Metil-3-pentanol	757,96	750,67	7,29
07	3-Metil-3-hexanol	826,62	825,60	1,02
08	2-Etil-1-hexanol	1012,64	1023,45	-10,81
09	3,3-Dimetil-1-butanol	778,77	778,17	0,60

A influência da polaridade da fase estacionária sobre o índice de retenção de diferentes grupos de compostos tem sido o foco de várias publicações, tais como a de Hérberger e Görgényi<sup>30</sup>, Körtvélyesi et al.<sup>31</sup>, Peng<sup>114</sup> e Guo et al.<sup>169</sup>. A contribuição da fase estacionária para a retenção cromatográfica pode ser refletida pela polaridade, que é considerada como sua propriedade mais representativa. Geralmente, os estudos de QSRR são desenvolvidos em colunas de fase estacionária não polar, sendo assim, torna-se importante esclarecer como o aumento gradativo da polaridade da fase estacionária afetaria as interações intermoleculares e conseqüentemente alteraria também o modelo construído.

Desse modo, com o objetivo de verificar a habilidade de previsão do  $I_{ET}$  em diversas fases estacionárias e investigar a influência da polaridade da fase estacionária sobre a retenção cromatográfica, foram obtidas equações de regressão linear simples ( $IR_{Exp} = a + bI_{ET}$ ) para as fases SE-30, OV-3, OV-7, OV-11, OV-17, OV-25, separadamente (Tabela 15).

Tabela 14: Modelos de QSRR de álcoois saturados reportados na literatura.

Nº	COMPOSTOS	r <sup>a</sup>	SD <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	N <sub>p</sub> <sup>b</sup>	CLASSES DE DESCRITORES	Ref.
01	Álcoois, aldeídos, cetonas e ésteres	0,9990	11,1	115	7	Topológicos, eletrônicos e geométricos	118
02	Alcanos cíclicos e acíclicos, alcenos, álcoois, ésteres, cetonas and éteres	-	10,2	217	4	Topológicos e eletrotopológicos	157
03	Álcoois saturados	0,9995	5,1	26	4	Topológicos e propriedades físico-químicas	167
04	Álcoois, cetonas e ésteres	0,9912	14,4	81	6	Topológicos	168
05	Álcoois saturados	0,9991	8,21	19	4	Topológicos	169
06	Álcoois saturados	0,9991	5,70	44	1	Topológicos	este estudo

<sup>a</sup> r = coeficiente de correlação; SD = desvio padrão; N = número de compostos usados no desenvolvimento do modelo.

<sup>b</sup> Numero de parâmetros (descritores) no modelo.

Através da Tabela 15, pode-se observar que o coeficiente “a” (intercepto) aumenta linearmente com o aumento da polaridade da fase estacionária, enquanto “b” (inclinação) não apresenta uma variação significativa. A variação do índice de retenção dos álcoois saturados com o aumento da polaridade da fase estacionária pode ser visto na Figura 7. Os valores de “a” e “b” (Tabela 15) refletem o grau de interação entre o soluto e a fase estacionária, sendo importantes na previsão da retenção cromatográfica. Como o grupo de compostos investigados neste estudo é polar (álcoois), o valor de “a” se altera de acordo com a extensão das interações entre as moléculas do soluto e as moléculas da fase estacionária, mostrando o grau de influência da propriedade da fase estacionária sobre o índice de retenção. Pode também ser observado que a polaridade da fase estacionária não tem uma influência significativa sobre o valor de “b”.

Tabela 15 – Resumo dos coeficientes de regressão linear e parâmetros estatísticos, para fases estacionárias de diferentes polaridades, das equações ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para álcoois saturados.

Nº	FASE ESTACIONÁRI A	P <sub>R</sub> <sup>a</sup>	TEMPERATUR A (°C)	a <sup>a</sup>	b <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	r <sup>2 a</sup>	SD
1	SE-30	6,8	100	-50,3431	124,7411	30	0,9988	5,59
2	OV-3	13,17	100	-28,4872	124,9254	28	0,9986	5,57
3	OV-7	18,39	100	4,8913	123,3166	25	0,9986	5,21
4	OV-11	24,37	100	21,9102	124,2623	21	0,9976	6,94
5	OV-17	27,40	100	26,6512	126,6373	27	0,9968	8,23
6	OV-25	35,86	100	59,9555	126,6453	24	0,9906	13,21
7	Combinada <sup>b</sup>					155	0,9956	9,54

<sup>a</sup> a e b = coeficientes da equação; N = número de compostos; r<sup>2</sup> = coeficiente de determinação; SD = desvio padrão; P<sub>R</sub> = escala de polaridade da fase estacionária.

<sup>b</sup> Equação 16.

Este fato parece indicar que, para as fases estacionárias aqui selecionadas (SE-30, OV-3, OV-7, OV-11, OV-17, OV-25), tipos similares de interações intermoleculares estão contribuindo para a retenção destes compostos. Este comportamento era esperado, devido a semelhança existente entre as estruturas das fases estacionárias (polisiloxanos substituídos).

Baseando-se nas considerações acima, foi obtida uma equação que correlaciona os coeficientes “a” e as polaridades relativas (P<sub>R</sub>), listados na Tabela 15:

$$a = -73,9360 + 3,7955 P_R \quad (15)$$

N=6; r<sup>2</sup>=0,983; S.D.=5,8



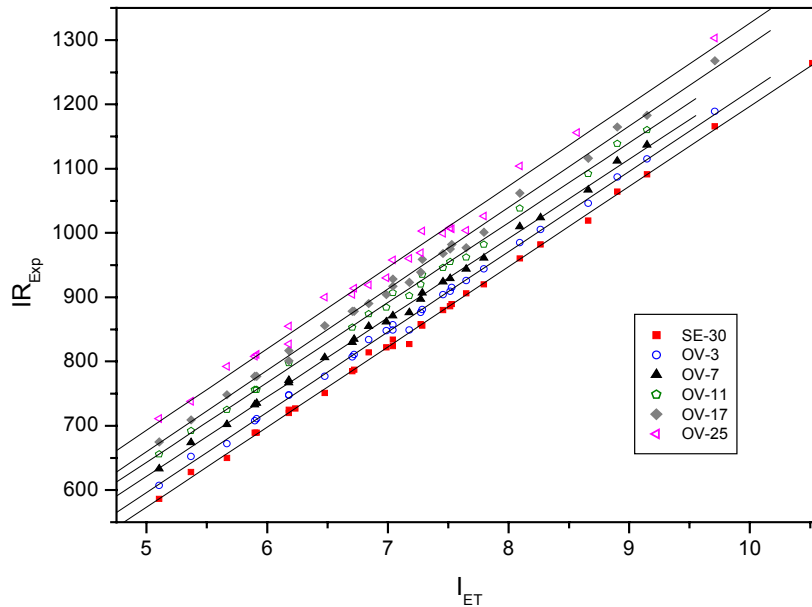


Figura 7: Correlações lineares entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e os índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) de álcoois saturados em fases estacionárias SE-30, OV-3, OV-7, OV-11, OV-17 e OV-25.

Como os parâmetros estatísticos acima indicaram uma boa correlação entre os coeficientes “a” e as polaridades  $P_R$  foi possível deduzir, através da Equação 15 e das regressões lineares obtidas para cada fase estacionária listada na Tabela 15, a seguinte equação combinada:

$$IR_{Calc} = -73,9360 + 3,7955 P_R + 125,0880 I_{ET} \quad (16)$$

Assim, um parâmetro que representa a propriedade da fase estacionária e a polaridade de retenção ( $P_R$ ) foi acrescentado e um modelo único foi então gerado para diferentes fases estacionárias. A escala de polaridade ( $P_R$ ), dada por Tarján et al.<sup>180</sup>, foi obtida aplicando o conceito de Rohrschneider<sup>200</sup> e o sistema de McReynolds<sup>181</sup>. O sistema das constantes de seletividade introduzida por Rohrschneider, e ampliada por McReynolds, tornou-se um dos indicadores mais cotados e utilizados para a avaliação da polaridade cromatográfica e seletividade<sup>201,202</sup>.

Uma indicação gráfica da qualidade deste modelo combinado (Equação 16) pode ser visto na Figura 8. A Figura 8a ilustra a correlação entre os valores dos índices de retenção experimentais e calculados para os álcoois saturados em seis fases estacionárias de diferentes polaridades. Na Figura 8b os valores dos resíduos, em função dos índices de retenção calculados, distribuem-se aleatoriamente em torno da linha do zero, indicando que o modelo é adequado.

Nossos resultados de previsão em fases estacionárias de diferentes polaridades (Tabela 15), utilizando o  $I_{ET}$  como único descritor molecular, foram comparativamente melhores do que os obtidos num estudo similar<sup>169</sup>, onde os autores empregaram índices de conectividade molecular através de análises de regressão multilinear e técnicas de redes neurais na construção dos modelos. O modelo de QSRR obtido pelos autores continha quatro descritores moleculares, sendo que uma quinta variável, representando a propriedade da fase estacionária, foi adicionado à equação de regressão combinada para as seis colunas simultaneamente.

Portanto, pode-se afirmar que o modelo combinado apresentou parâmetros estatísticos satisfatórios além de boa concordância entre os dados experimentais e calculados. Entretanto, o nível do erro de previsão observado na Figura 8b indica que este modelo combinado (Equação 16) não pode ser convenientemente aplicado para proposta de identificação dos compostos.

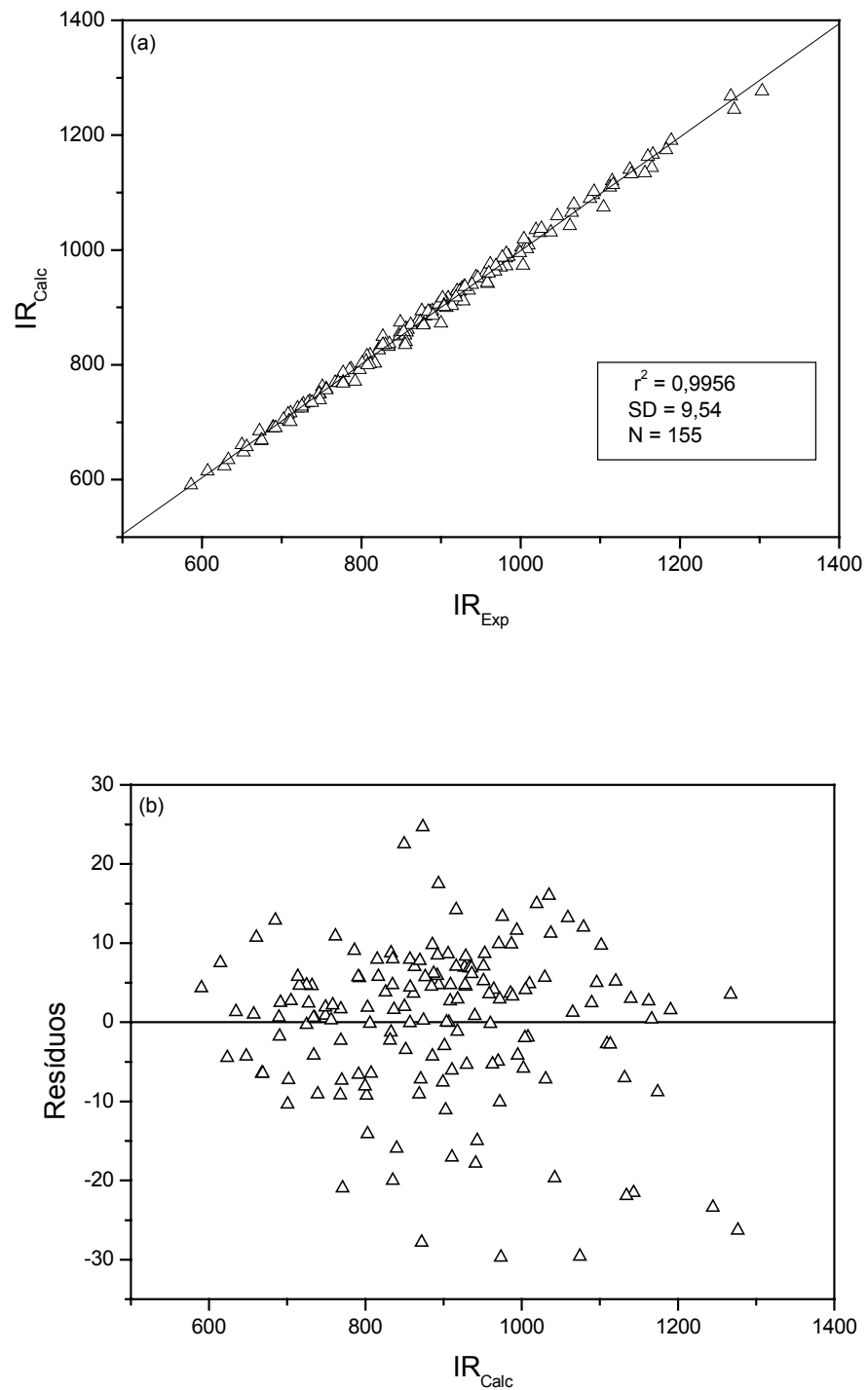


Figura 8: Gráficos: (a) da correlação linear simples entre os índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), e (b) dos valores dos erros residuais em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), para álcoois saturados em fases estacionárias de diferentes polaridades, empregando a Equação 16.

## 5.4 Aldeídos e Cetonas Alifáticos

Para aldeídos e cetonas alifáticas, um dos fatores mais importantes na retenção cromatográfica é a interação de dispersão entre a superfície do soluto e da fase estacionária, que encontra-se relacionada a efeitos estéreos e tamanho molecular. Entretanto, é necessário considerar o momento de dipolo permanente do grupo carbonil, que provavelmente provocará interações dipolo-dipolo induzido com qualquer fase estacionária não polar ou de baixa polaridade<sup>142</sup>. Nesta investigação, além de se verificar o potencial de previsão do  $I_{ET}$  para o grupo dos aldeídos e cetonas em fases estacionárias de diferentes polaridades, foi possível, também, analisar o mecanismo do processo de retenção cromatográfica envolvido nas fases estacionárias mais polares, aplicando o  $I_{ET}$ .

Os valores dos índices de retenção experimentais medidos em HP-1( $IR_{HP-1}$ ), HP-50 ( $IR_{HP-50}$ ), DB-210 ( $IR_{DB-210}$ ), e Innowax( $IR_{Innowax}$ ) a 50 °C, dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) e  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ), para cada fase estacionária respectivamente, como também, os valores dos Índices Semi-Empírico Topológicos ( $I_{ET}$ ), previamente calculados,<sup>142</sup> para aldeídos e cetonas encontram-se listados na Tabela 16.

As características das fases estacionárias HP-1, HP-50, DB-210 e Innowax, e suas respectivas polaridades, em termos de polaridade de McReynolds<sup>30,181</sup>, encontram-se resumidas na Tabela 17.

As correlações lineares simples obtidas entre os índices de retenção experimental e o Semi-Empírico Topológico, para cada uma das fases estacionárias investigadas, se encontram na Figura 9. Os modelos de QSRR ( $IR_{Exp} = a + bI_{ET}$ ) dos respectivos gráficos estão resumidos na Tabela 18. Similar aos álcoois, as constantes “a” e “b” dos modelos obtidos refletem o grau de interação entre a molécula do soluto e da fase estacionária.

Tabela 16: Valores de índices de retenção experimentais medidos em HP-1 ( $IR_{HP-1}$ ), HP-50 ( $IR_{HP-50}$ ), DB-210 ( $IR_{DB-210}$ ), e Innowax ( $IR_{Innow}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) e  $\Delta IR (= IR_{Exp} - IR_{Calc})$  para cada fase estacionária, respectivamente, e valores calculados do índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para aldeídos e cetonas alifáticas.

Nº	COMPOSTOS	$IR_{HP-1}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR_{HP-1}$	$IR_{HP-50}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR_{HP-50}$	$IR_{DB-210}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR_{DB-210}$	$IR_{Innow}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR_{Innow}$	$I_{ET}$
01	Acetona	469,7	469,4	0,3	606,3	598,6	7,7	792,2	755,8	36,4	835,0	800,1	34,9	4,1760
02	2-Butanona	574,7	569,5	5,2	711,6	697,9	13,7	882,1	857,1	25,0	919,8	891,8	28,0	4,9845
03	3-Me-2-butanona	639,9	632,8	7,1	767,1	760,7	6,4	943,3	921,1	22,2	949,4	949,8	-0,4	5,4960
04	3-Pentanona	675,4	665,9	9,5	808,8	793,5	15,3	960,8	954,6	6,2	996,9	980,0	16,9	5,7628
05	2-Pentanona	665,4	669,6	-4,2	799,3	797,2	2,1	973,9	958,3	15,6	996,2	983,5	12,7	5,793
06	2,2-Me-3-butanona	691,8	682,5	9,3	808	810,0	-2,0	992,0	971,4	20,6	968,5	995,3	-26,8	5,8971
07	4-Me-2-pentanona	720,1	722,5	-2,4	841,8	849,6	-7,8	1027,1	1011,8	15,3	1025,2	1031,9	-6,7	6,2198
08	3-Me-2-pentanona	733,5	732,9	0,6	859,6	860,0	-0,4	1036,1	1022,4	13,7	1033,9	1041,5	-7,6	6,3045
09	3-Hexanona	764,1	766,0	-1,9	893,6	892,8	0,8	1048,4	1055,8	-7,4	1068,0	1071,7	-3,7	6,5712
10	2-Hexanona	767,0	769,7	-2,7	901,3	896,5	4,8	1081,5	1059,6	21,9	1097,2	1075,1	22,1	6,6014
11	4-Heptanona	851,8	849,0	2,8	976,1	975,2	0,9	1134,5	1139,9	-5,4	1139,4	1147,8	-8,4	7,2421
12	5-Me-2-hexanona	835,4	836,5	-1,1	964,3	962,7	1,6	1161,3	1127,2	34,1	1156,1	1136,3	19,8	7,1407
13	3-Heptanona	864,9	866,1	-1,2	994,4	992,1	2,3	1153,6	1157,1	-3,5	1167,2	1163,4	3,8	7,3797
14	2-Heptanona	867,5	869,8	-2,3	1000,1	995,8	4,3	1184,3	1160,9	23,4	1195,8	1166,8	29,0	7,4099
15	2-Me-3-heptanona	917,5	929,4	-11,9	1031,9	1054,9	-23,0	1194,2	1221,2	-27,0	1178,7	1221,4	-42,7	7,8912
16	5-Me-3-heptanona	921,7	918,9	2,8	1041,5	1044,5	-3,0	1206,9	1210,6	-3,7	1200,1	1211,8	-11,7	7,8065
17	3-Octanona	964,8	968,0	-3,2	1094,9	1093,2	1,7	1255,5	1260,3	-4,8	1265,5	1256,8	8,7	8,2033
18	5-Nonanona	1051,4	1049,2	2,2	1175,4	1173,7	1,7	1342,6	1342,5	0,1	1334,1	1331,2	2,9	8,8591
19	Acetaldeído	360,4	375,2	-14,8	487,9	505,2	-17,3	630,4	660,4	-30,0	715,8	713,7	2,1	3,4150
20	Propanal	472,7	475,3	-2,6	604,5	604,5	0,0	739,4	761,7	-22,3	808,8	805,4	3,4	4,2235
21	Isobutanal	540,3	538,6	1,7	660,5	667,3	-6,8	803,7	825,8	-22,1	830,4	863,5	-33,1	4,7350
22	Butanal	571,1	575,4	-4,3	702,5	703,8	-1,3	843,1	863,0	-19,9	894,8	897,1	-2,3	5,0320
23	Isovaleraldeído	635,0	628,23	6,8	757,6	756,2	1,4	912,8	916,5	-3,7	936,0	945,5	-9,5	5,4588
24	2-Metil-butanal	645,3	638,7	6,6	767,5	766,6	0,9	913,3	927,1	-13,8	931,2	955,2	-24,0	5,5435
25	Valeraldeído	674,4	675,5	-1,1	807,4	803,0	4,4	953,8	964,3	-10,5	998,1	988,8	9,3	5,8404
26	3,3-Metil-butanal	689,1	692,1	-3,0	803,7	819,5	-15,8	978,4	981,1	-2,7	968,6	1004,1	-35,5	5,9748
27	2-Etil-butanal	742,1	738,8	3,3	862,7	865,9	-3,2	1009,6	1028,4	-18,8	1018,0	1046,8	-28,8	6,3519
28	Hexanal	776,5	775,6	0,9	909,9	902,3	7,6	1059,3	1065,6	-6,3	1098,3	1080,5	17,8	6,6489
29	Heptanal	877,2	875,7	1,5	1009,8	1001,6	8,2	1162,7	1166,9	-4,2	1199,6	1172,2	27,4	7,4574
30	2-Etil-hexanal	933,2	939,0	-5,8	1049,3	1064,4	-15,1	1205,4	1231,0	-25,6	1197,8	1230,2	-32,4	7,9689
31	Octanal	977,8	975,8	2,0	1110,9	1100,9	10,0	1265,5	1268,2	-2,7	1298,8	1263,9	34,9	8,2659

Comportamento similar ao observado para os álcoois saturados foi encontrado para os aldeídos e cetonas, onde o valor do coeficiente “a” também aumenta à medida que a polaridade da fase estacionária aumenta.

Tabela 17: Fases estacionárias e os respectivos valores das polaridades de McReynolds.

Nº	NOTAÇÃO	FASE ESTACIONÁRIA	POLARIDADE DE McREYNOLDS <sup>a</sup>
01	HP-1	Dimetilpolisiloxano	222
02	HP-50	50% Fenilmetilpolisiloxano	884
03	J& W DB-210	50% Trifluorpropilmetilpolisiloxano	1520
04	HP- Innowax	Polietileno glicol	2308

Fonte: McREYNOLDS, W. O. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 8, p. 685-91, 1970.

<sup>a</sup> Soma das primeiras cinco constantes de McReynolds<sup>181</sup>.

A correlação entre o coeficiente “a” e a polaridade de McReynolds  $P_R$  (Tabela 18) indica que as colunas HP-1, HP-50 e DB-210 representam um grupo com características diferentes da coluna Innowax, como se pode verificar na Figura 10.

Pode ser observado na Figura 10, que os excelentes parâmetros estatísticos obtidos na regressão linear simples para as 3 fases polisiloxano ( $r=0,9992$  e  $SD=7,74$ ) refletem a similaridade entre estas estruturas, enquanto que a fase estacionária Innowax (polietileno glicol) apresenta um desvio relativo desta linearidade, indicando uma estrutura diferente das demais. Como previamente observado por Zhang e Lu<sup>178</sup>, em fases estacionárias que diferem na estrutura, as interações moleculares devem provavelmente ser diferentes e conseqüentemente também a orientação destas interações. Este comportamento foi também observado num artigo publicado recentemente<sup>30</sup>, onde os autores empregaram análise dos componentes principais-PCA para obter esta informação.

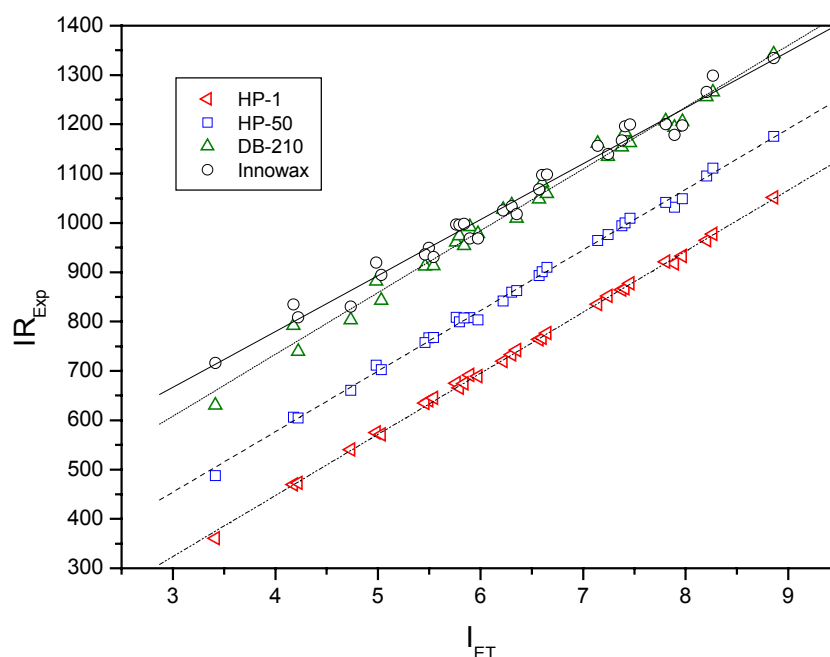


Figura 9: Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ), em fases estacionárias de diferentes polaridades (HP-1, HP-50, DB-210 e Innowax), para aldeídos e cetonas alifáticas.

Obviamente, os índices de retenção dos compostos encontram-se deslocados para valores maiores com o aumento da polaridade da fase estacionária. Como o  $I_{ET}$  foi desenvolvido em fases estacionárias de baixa polaridade, o valor do desvio padrão aumenta com o aumento da polaridade da fase (Tabela 18). Este fato reflete o papel importante que interações moleculares específicas desempenham em fases estacionárias altamente polares, como reportado por Héberger, Görgényi e Sjöström<sup>173</sup>.

No caso de regressões lineares múltiplas, cada um dos coeficientes da equação descreve a sensibilidade de uma determinada propriedade em relação a cada índice individual, portanto, o coeficiente destes parâmetros deve medir a importância relativa de cada índice<sup>103</sup>.

Tabela 18: Resumo dos coeficientes de regressão linear e parâmetros estatísticos, para fases estacionárias de diferentes polaridades, das equações ( $I_{R_{Exp}} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para aldeídos e cetonas alifáticas.

N <sup>o</sup>	FASE ESTACIONÁRIA	P <sub>R</sub> <sup>a</sup>	a <sup>a</sup>	b <sup>a</sup>	N <sup>a</sup>	r <sup>2</sup> <sup>a</sup>	r <sup>2</sup> <sub>CV</sub> <sup>a</sup>	SD
1	HP-1	222	-47,5985	123,8071	31	0,999	0,999	5,47
2	HP-50	884	85,8069	122,8050	31	0,997	0,997	8,84
3	DB-210	1520	232,5661	125,2863	31	0,987	0,986	18,84
4	HP-Innowax	2308	326,4363	113,4154	31	0,979	0,976	22,30

<sup>a</sup> a e b = coeficientes da equação; N = número de aldeídos e cetonas; r<sup>2</sup> = coeficiente de determinação; SD = desvio padrão; r<sup>2</sup><sub>CV</sub> = coeficiente de correlação de validação cruzada; P<sub>R</sub> = polaridade de McReynolds.

Numa regressão linear simples este tipo de consideração torna-se desnecessária. No entanto, a comparação entre os coeficientes “b” dos modelos de QSRR gerados (Tabela 18) pode descrever a sensibilidade da retenção cromatográfica em relação ao I<sub>ET</sub>, com o aumento da polaridade da fase estacionária. Na Tabela 18 pode-se observar que a fase estacionária que apresentou o maior valor para o coeficiente angular “b” foi a DB-210, ou seja, esta pode ser considerada a fase estacionária mais sensível, entre as fases selecionadas neste estudo, para análise cromatográfica de aldeídos e cetonas. Resultados similares foram obtidos na literatura na análise da seletividade destas fases estacionárias<sup>30,31,173</sup>. Segundo Hérberger et al., este comportamento não surpreende, já que esta coluna, a DB-210, é adequada especialmente para a separação de compostos oxigenados. O grupo trifluorpropil (Tabela 17) tem um elevado momento dipolar e, portanto, uma forte capacidade de receber elétrons, resultando numa ordem incomum de eluição. Nesta coluna, os grupos nitro e carbonil são mais fortemente retidos do que álcoois ou ésteres, isto é, a coluna DB-210 tem a propriedade única de reter grupos carbonil mais fortemente do que grupos hidroxil<sup>173</sup>. Assim, a fase estacionária mais seletiva, recomendada por estes autores para separação de oxo compostos é a DB-210 e a menos seletiva é a fase estacionária Innowax.



Pode-se esperar que fatores relacionados à polaridade, como interações dipolo-dipolo ou a natureza prótica dos compostos tenham uma grande influencia sobre o processo de retenção de fases estacionárias polares. Portanto, como o  $I_{ET}$  foi desenvolvido em fases estacionárias de baixa polaridade, este descritor não foi capaz de codificar adequadamente o grau de interação das moléculas do soluto com as moléculas de fases estacionárias polares. Na Tabela 17 pode-se notar que, para compostos lineares como 2-butanona, 3-pentanona, 2-pentanona, 2-hexanona, 2-heptanona, hexanal, heptanal, e octanol, os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) são maiores do que seus respectivos valores calculados ( $IR_{Calc}$ ), apresentando um aumento positivo nos valores de  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) a medida que a polaridade da fase estacionária aumenta. Este comportamento indica uma maior interação do grupo carbonil com a fase estacionária polar.

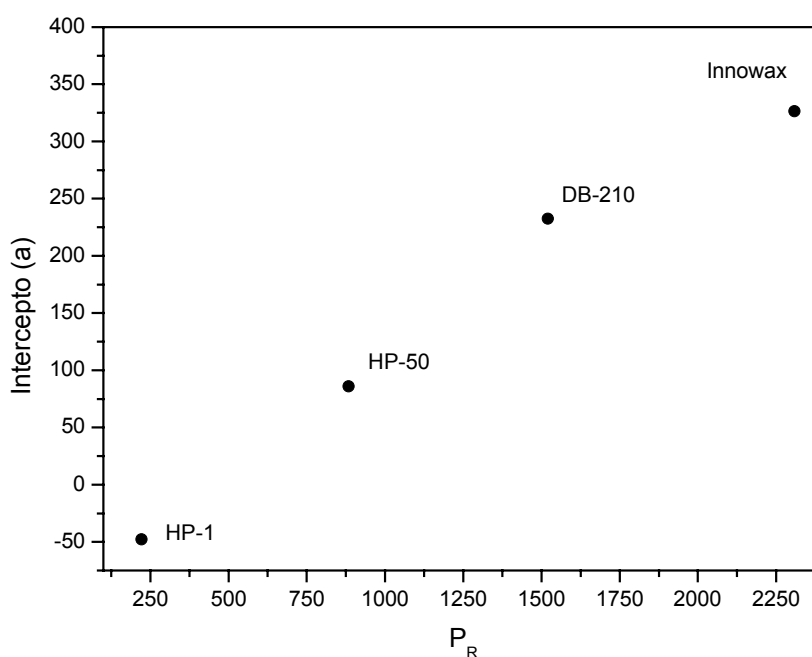


Figura 10: Correlação entre a polaridade de McReynolds das fases estacionárias ( $P_R$ ) e o intercepto (a) dos modelos obtidos para aldeídos e cetonas alifáticas (Tabela 18), empregando o índice semi-empírico topológico.

Por outro lado, para a maioria das moléculas cuja ramificação encontra-se próxima ao grupo C=O (2,2-dimetil-3-butanona, 2-metil-3-heptanona, 5-metil-3-heptanona, isobutanal, 2-metil-butanal, 3,3-dimetil-butanal, 2-etil-butanal e 2-etil-

hexanal), observou-se um aumento negativo nos valores residuais ( $\Delta IR$ ) na medida em que a polaridade da fase estacionária aumenta (Tabela 17). Obviamente, também neste caso, a ramificação evita um contato mais próximo entre as moléculas vizinhas devido o efeito estéreo.

Estes resultados sugerem que, quanto mais polar a fase estacionária, maior será a predominância das interações polares sobre as interações de dispersão para a retenção cromatográfica dos compostos. Por esta razão, o efeito estéreo sobre o grupo polar (C=O) da molécula tem um papel mais importante em fases estacionárias polares do que em fases estacionárias de baixa polaridade.

Os modelos de QSRR gerados para cada uma das quatro fases estacionárias estudadas foram validados empregando o método da validação cruzada e encontram-se, juntamente com seus respectivos parâmetros estatísticos ( $r$  e S.D.), listados na Tabela 18. Em geral, a qualidade dos modelos de QSRR pode ser convenientemente medida através do coeficiente de correlação ( $r$ ) e do desvio padrão (S.D.). Mihalic e Trinajstic sugeriram que um bom modelo de QSRR deve ter um valor de  $r > 0,995$  e o valor adequado do S.D. dependerá da propriedade que está sendo investigada<sup>5</sup>. Segundo estas considerações, os modelos obtidos nas fases estacionárias HP-1 e HP-50 representam bons modelos de QSRR.

A comparação entre os valores do coeficiente de validação cruzada ( $r_{CV}^2$ ) e do coeficiente de correlação ( $r^2$ ) indicam a robustez do modelo de QSRR. Pode-se afirmar observando a Figura 11, que os modelos propostos para as fases estacionárias, HP-1 e HP-50 possuem uma maior estabilidade estatística do que aqueles obtidos para fases estacionárias mais polares. Uma indicação da qualidade dos modelos gerados em HP-1 e HP-50 encontra-se ilustrada na Figura 12. A correlação entre os valores dos índices de retenção experimentais e calculados está apresentada na Figura 12a e a correlação entre os erros residuais e os índices de retenção calculados, na Figura 12b.

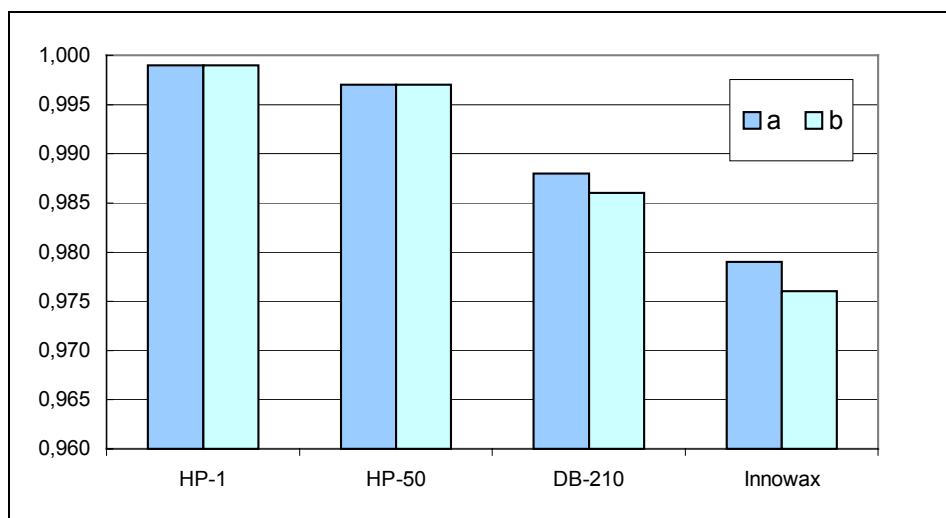


Figura 11: Comparação entre os coeficientes de determinação,  $r^2$  (a), e coeficientes de correlação de validação cruzada,  $r^2_{CV}$  (b), dos índices de retenção calculados empregando o índice semi-empírico topológico, em fases estacionárias de diferentes polaridades, para aldeídos e cetonas alifáticas.

Os modelos de QSRR obtidos neste estudo foram comparados com modelos de estrutura-retenção para o mesmo grupo de 31 aldeídos e cetonas, onde foram empregados descritores químico-quânticos e físico-químicos (Tabela 19)<sup>31,173</sup>. Nossos modelos apresentaram resultados significativamente melhores para as fases estacionárias HP-1 e HP-50, com desvios padrão 2,0 e 1,5 vezes menores, respectivamente, do que os encontrados na literatura (Tabela 19). Nesta análise é necessário considerar que nossos modelos foram construídos usando apenas um descritor topológico,  $I_{ET}$ , enquanto nas publicações citadas, os autores empregaram de 2 a 5 diferentes descritores moleculares.

Embora as correlações entre o  $I_{ET}$  e os índices de retenção tenham apresentado parâmetros estatísticos satisfatórios, os valores de S.D. para as fases estacionárias DB-210 e Innowax foram maiores do que os obtidos empregando descritores físico-químicos e químico-quânticos, como exibido na Tabela 19.

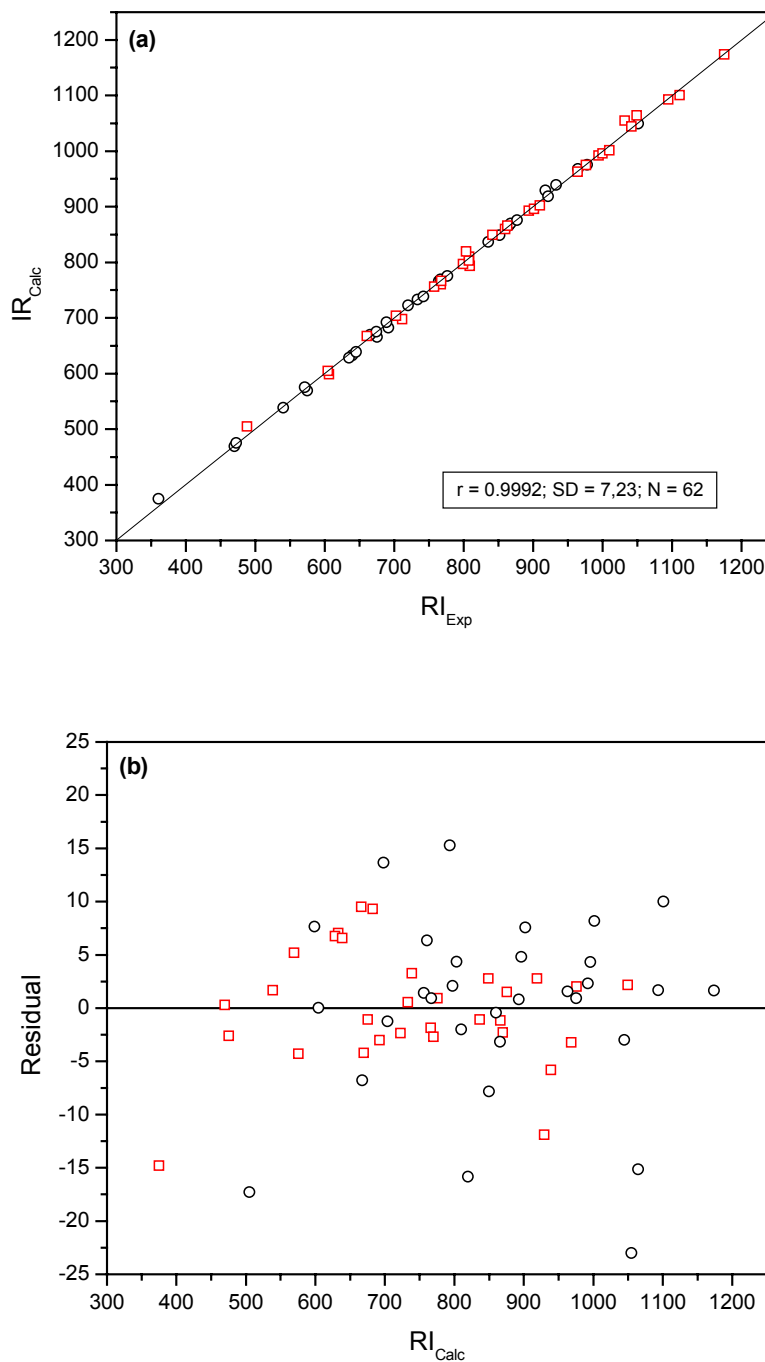


Figura 12: Gráficos: (a) da correlação linear simples entre os índices de retenção calculados ( $IR_{Cal}$ ) e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), e (b) dos valores dos erros residuais em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), de aldeídos e cetonas alifáticos em fases estacionárias HP-1( $\square$ ) e HP-50 (O).

No entanto, deve-se ressaltar que o  $I_{ET}$  não foi desenvolvido para codificar as interações específicas existentes entre moléculas polares e fases estacionárias polares, como observado neste estudo.

É interessante destacar que as correlações quantitativas entre estrutura e retenção desenvolvidas neste trabalho proporcionam, além das estimativas dos índices de retenção, *insight* sobre o mecanismo envolvido no processo de retenção empregando um único descritor topológico.

Tabela 19: Comparação entre os parâmetros estatísticos dos modelos de QSRR obtidos com descritores químico-quânticos,<sup>31</sup> descritores físico-químicos<sup>173</sup> e o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ) para aldeídos e cetonas alifáticas.

FASES ESTACIONÁRIAS	PARÂMETROS ESTATÍSTICOS	DESCRITORES QUÍMICO-QUÂNTICOS <sup>a</sup>	DESCRITORES FÍSICO-QUÍMICOS <sup>b</sup>	DESCRITOR TOPOLÓGICO <sup>c</sup>
HP-1	Descritor	$S_w$ and $\mu$	$T_{BP}, M_w, \log P$	$I_{ET}$
	r	0,99787	0,9980	0,9995
	S.D.	10,93	10,93	5,47
	N	31	35	31
HP-50	Descritor	$S_w, \mu, \alpha$	$T_{BP}$	$I_{ET}$
	r	0,9965	0,9970	0,9986
	S.D.	13,84	12,72	8,84
	N	31	35	31
DB-210	Descritor	$S_w, \mu, E(LUMO), \alpha, \beta$	$T_{BP}, \log P$	$I_{ET}$
	r	0,9980	0,9979	0,9939
	S.D.	10,69	11,23	18,84
	N	31	35	31
Innowax	Descritor	$S_w, \mu, \alpha, \beta$	$T_{BP}, V_m$	$I_{ET}$
	r	0,9953	0,9930	0,9896
	S.D.	15,02	18,39	22,30
	N	31	35	31

<sup>a</sup> Descritores químico-quânticos:  $S_w$ =área de superfície de acessibilidade do solvente,  $\mu$ =momento de dipolo,  $E(LUMO)$ =orbital molecular desocupado de mais baixa energia,  $\alpha$ =polarizabilidade média isotrópica,  $\beta$ =hiperpolarizabilidade média.

<sup>b</sup> Descritores físico-químicos:  $T_{BP}$  = ponto de ebulição,  $M_w$  = massa molecular,  $\log P$  = coeficiente de partição octanol-água,  $V_m$  = volume molecular.

<sup>c</sup> Descritor topológico :  $I_{ET}$  = Índice semi-empírico topológico.

## 5.5 Aplicação do Índice Semi-Empírico Topológico

### 5.5.1 Construção de um modelo geral de QSRR empregando o $I_{ET}$

O Índice Semi-Empírico Topológico foi desenvolvido separadamente para diversos grupos de compostos orgânicos como alcanos, alcenos, ésteres, aldeídos, cetonas e álcoois<sup>138-143</sup>, onde foram obtidos modelos de QSRR para cada um destes grupos. Portanto, pretende-se neste estudo verificar a qualidade de previsão do  $I_{ET}$  para um grupo mais amplo de compostos orgânicos e, conseqüentemente, construir um modelo geral de QSRR. Estes compostos representam um grupo heterogêneo de compostos mono-funcionais, com diferentes características estruturais, cujos índices de retenção foram medidos em fases estacionárias de baixa polaridade a diferentes temperaturas.

Os índices de retenção de Kováts de compostos não polares medidos em fases estacionárias não polares apresentam uma dependência quase que totalmente linear em relação à temperatura da coluna. Segundo Hérberger et al.<sup>203</sup>, são muitos os casos onde a aproximação linear proporciona excelentes resultados dentro das faixas de temperatura comumente empregadas e para fases estacionárias não polares. Em fases estacionárias polares, esta correlação é representada por uma curva hiperbólica descrita pela equação do tipo-*Antoine*. Esta curva pode apresentar um segmento linear significativo, cujo comprimento depende da polaridade da substância examinada, da fase estacionária empregada e de suas interações<sup>4,127,204</sup>. Considerando, portanto, a predominância desta correlação linear entre IR e temperatura, em fases não polares e de baixa polaridade, o Índice Semi-Empírico Topológico pode ser aplicado para diferentes faixas de temperatura em fases estacionárias de baixa polaridade<sup>138-143</sup>. A influência da temperatura sobre a qualidade das regressões lineares entre os índices de retenção e o  $I_{ET}$ , pode ser verificada num artigo publicado recentemente<sup>139</sup>. Como já descrito previamente neste estudo, o Índice Semi-Empírico Topológico foi desenvolvido para alcenos ramificados em esqualano a 80 °C, sendo posteriormente aplicado para obter modelos de QSRR ( $IR_{Exp} = a + bI_{ET}$ ) em diversas fases estacionárias de baixa polaridade a diferentes temperaturas (Tabela 5). A similaridade entre os coeficientes

angulares “b” e a qualidade dos parâmetros estatísticos dos modelos de QSRR demonstraram a aplicabilidade do  $I_{ET}$  para estas condições experimentais. Esta análise indica claramente que o Índice Semi-Empírico Topológico pode ser considerado como invariante do sistema dentro de alguns limites como a polaridade da fase estacionária e a faixa apropriada de temperatura.

A Figura 13 ilustra a importância das interações de indução, além das interações de dispersão, para a retenção cromatográfica destes compostos com fases estacionárias de baixa polaridade. Isto pode ser observado comparando a contribuição para o IR de alguns fragmentos estruturais que representam diferentes grupos funcionais em moléculas com a mesma estrutura topológica. Estes fragmentos são aqueles que representam o C-OH no composto heptanol, o grupo C=O na 2-heptanona, o -COO- no acetato de pentila, e o -CH<sub>2</sub>- no heptano. A correlação entre os valores de  $C_i$  atribuídos aos fragmentos C-OH, C=O, -COO-, e -CH<sub>2</sub>- e os índices de retenção dos respectivos compostos encontra-se na Figura 13.

As contribuições destes grupos para a retenção cromatográfica seguem a seguinte ordem: hidroxil>carbonil>carboxil>metileno, indicando a importância da natureza do grupo funcional para um dado tipo de composto, que incluem interações dispersivas, dipolo-dipolo induzido e interações de ligação de hidrogênio.

Os valores de  $C_e$  atribuídos aos átomos de carbono e aos grupos funcionais dos alcenos lineares, ésteres, aldeídos e cetonas podem ser obtidos nas referências 138, 141 e 142, respectivamente. Para os alcanos, alcenos ramificados e álcoois, os valores de  $C_i$  encontram-se listados nas Tabelas 2, 3 e 11.

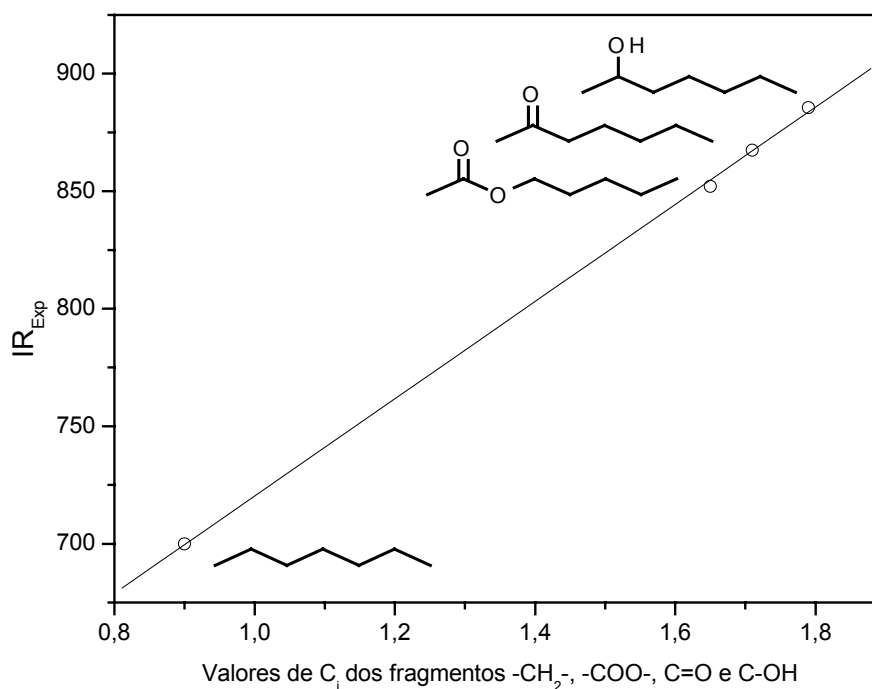


Figura 13: Correlação entre os valores de  $C_i$  atribuídos aos fragmentos  $-CH_2-$ ,  $-COO-$ ,  $C=O$  e  $C-OH$ , e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) do heptano, acetato de pentila, 2-heptanona e 2-heptanol, respectivamente.

O Índice Semi-Empírico Topológico foi primeiramente desenvolvido para alcanos em fase estacionária não polar. Estes compostos, dentre os selecionados neste estudo, apresentam características estruturais muito simples, sendo que suas propriedades físico-químicas são extremamente dependentes de suas características topológicas. Devido a influência da polaridade da fase estacionária sobre o comportamento cromatográfico, o  $I_{ET}$  tem sido desenvolvido em fases estacionárias de baixa polaridade. No entanto, pretende-se em estudos futuros aperfeiçoar o Índice Semi-Empírico Topológico para empregá-lo na previsão da retenção cromatográfica em fases estacionárias polares, refletindo as interações entre moléculas polares e fases estacionárias polares.

Um resumo dos melhores modelos de regressão linear simples ( $IR_{Exp} = a + bI_{ET}$ ) e seus respectivos parâmetros estatísticos, obtidos neste trabalho de tese e em estudos de QSRR desenvolvidos previamente, encontram-se exibidos na Tabela



20. Estes resultados sugerem a possibilidade de se construir um modelo geral de QSRR para diferentes classes de compostos orgânicos, empregando um único descritor topológico, o  $I_{ET}$ . Assim, um novo conjunto de dados com todos os 632 compostos foi utilizado para desenvolver um modelo geral de QSRR.

A melhor regressão linear simples obtida para o grupo total de 632 compostos usando um único descritor,  $I_{ET}$ , foi:

$$IR_{Exp} = - 55,4551 + 123,7183 I_{ET} \quad (17)$$

$$N=632; r=0,9999; r^2=0,9997; S.D.= 17,71$$

Sendo IR, o índice de retenção de Kováts e  $I_{ET}$ , o Índice Semi-Empírico Topológico.

Um modelo de QSRR com melhores parâmetros estatísticos foi obtido removendo os compostos alcanos ramificados que apresentaram elevados erros residuais ( $\geq 20$ ), considerados como valores discrepantes ou “outliers” (Tabela 21, no Apêndice-B). Este resultado era esperado, já que estes compostos são, em sua maioria, pequenos e altamente ramificados. Provavelmente, nestes casos, o efeito estéreo se sobressai devido às conformações das moléculas do soluto que possuem um papel relevante nas interações soluto-fase estacionária. Apesar dos bons resultados obtidos anteriormente para a correlação entre os valores do  $I_{ET}$  e os índices de retenção experimentais de 157 alcanos lineares e ramificados<sup>138</sup>, nosso índice topológico não foi capaz de codificar alguns efeitos conformacionais, os quais são possivelmente responsáveis pelo comportamento cromatográfico destes compostos. Entretanto, na investigação de um grupo específico de alcanos (alcanos metil-ramificados produzidos por insetos), já descrito nas seções 4.2.2 e 5.2, o  $I_{ET}$  foi aperfeiçoado considerando fatores conformacionais a fim de distinguir os isômeros de metil alcanos. Os excelentes resultados encontrados para este grupo de compostos nos estimulam a desenvolver e aperfeiçoar, num futuro próximo, o Índice Semi-Empírico Topológico para obter melhores resultados para os alcanos ramificados considerados “outliers” e também obter informações sobre as conformações moleculares envolvidas no processo de retenção cromatográfica.

Um modelo final de QSRR foi gerado (removendo estes compostos discrepantes) usando o presente método para 548 compostos, como indicado abaixo:

$$IR_{Exp} = - 48,0866 + 123,4758I_{ET} \quad (18)$$

N=548; r =1,0000; r<sup>2</sup> =1,0000; S.D.=7,01; r<sup>2</sup><sub>CV</sub>=0,999

O modelo acima explica mais de 99% da variância nos valores experimentais dos índices de retenção. Foram obtidos resultados satisfatórios considerando o fato de que os dados experimentais foram extraídos de diferentes fontes, sob diferentes condições experimentais.

Tabela 20: Resumo das melhores regressões lineares simples ( $IR_{Exp} = a + b I_{ET}$ ) obtidas para diferentes classes de compostos, em fases estacionárias de baixa polaridade (SQ, DB-1, HP-1 e OV-1), empregando o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ).

Nº	CLASSE DE COMPOSTOS	FASE	TEMPERATURA (°C)	a	b	N	r	S.D.	Ref.
01	Alcanos	SQ*	100	116,8000	-19,0500	157	0,9901	26,20	138
02	Cis-/trans-alcenos lineares	SQ*	100	122,8446	-41,7054	79	1,0000	2,35	138
03	Alcenos ramificados	SQ*	80	120,4671	-29,0457	59	0,9985	5,76	139
04	Alcanos metil-ramificados	DB-1	Programada <sup>a</sup>	123,1610	-39,5251	178	1,0000	4,31	140
05	Ésteres	SQ*	81	123,7900	-48,1400	81	0,9995	5,79	141
06	Aldeídos e cetonas	HP-1 e OV-1	50 e 60	123,4951	-45,6553	54	0,9999	5,01	142
07	Álcoois	OV-1	60	124,1239	-51,3739	44	0,9991	5,70	143

\* Esqualano

<sup>a</sup> Temperatura programada de 60 a 320 °C.

A Tabela 21 (apêndice-B) mostra os valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), os valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) usando as Equações 17 e 18, os erros residuais ( $\Delta IR$ ) e os valores dos índices semi-empíricos topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos lineares e ramificados, alcenos lineares e ramificados, ésteres, aldeídos, cetonas e álcoois.

A correlação entre os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) e calculados ( $IR_{Calc}$ ) para todos os compostos deste conjunto de dados é apresentada na Figura 14a. Na Figura 14b são mostrados os valores dos erros residuais lançados no gráfico contra os índices de retenção calculados. Neste modelo, 33 compostos (29 alcanos ramificados) foram identificados como valores discrepantes (“outliers”), mostrando um  $\Delta IR \geq 15$  unidades de índice (u.i.). O histograma dos valores residuais encontra-se na Figura 15. Pode-se observar que 72% dos compostos têm valores residuais absolutos menores do que 6 u.i. e somente 6% dos compostos revelaram valores residuais maiores do que 15 u.i.

Um excelente modelo de QSPR deve apresentar, além de uma boa habilidade de previsão para qualquer amostra interna, também boa habilidade de previsão para amostras externas. O método mais usual para provar a qualidade de previsão do modelo é o de validação cruzada ( $r_{CV}^2 = 0,999$ ). No presente trabalho, n-1 amostras do conjunto original de dados foram usadas para construir um grupo de calibração e gerar um modelo de QSRR. A propriedade da amostra removida foi, então, prevista empregando este modelo de QSRR. Este procedimento foi repetido até que todas as amostras tivessem sido removidas do grupo original e sua respectiva propriedade prevista.

Um teste de validação adicional foi realizado onde, um novo modelo de QSRR foi obtido utilizando 366 compostos como conjunto de calibração ou treinamento, os quais foram randomicamente escolhidos do grupo inicial de 548 compostos. Este modelo ( $IR_{Exp} = - 48,0866 + 123,4758I_{ET}$ ) foi usado para prever a retenção cromatográfica dos 182 compostos restantes, considerados como grupo de previsão externa. A correlação entre os valores experimentais e calculados dos índices de retenção para este grupo externo de compostos é apresentada na Figura 16 ( $r=1,0000$ ; S.D.=7,65). Estes resultados indicaram uma boa habilidade de

previsão externa do modelo de QSRR gerado, empregando nosso Índice Semi-Empírico Topológico.

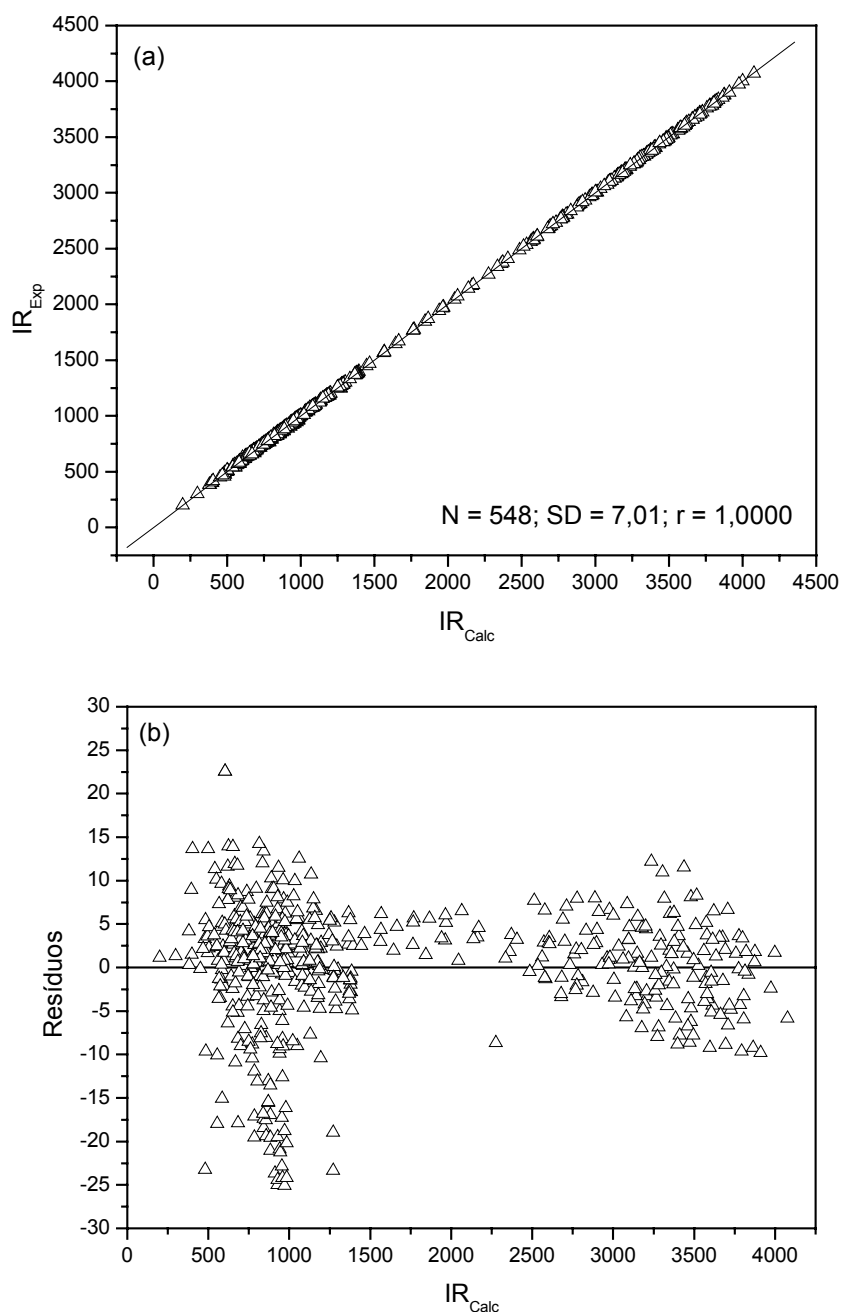


Figura 14: Gráficos: (a) da correlação linear simples entre os índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) e os índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), e (b) dos valores dos erros residuais em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ), de 548 compostos orgânicos.

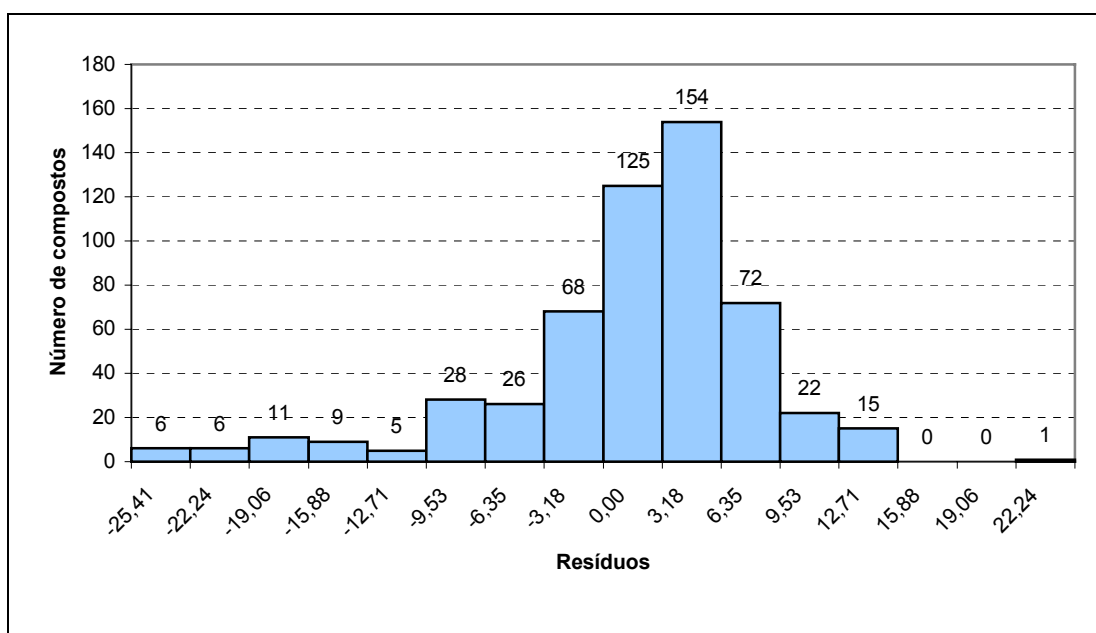


Figura 15: Histograma dos valores dos erros residuais de 548 compostos orgânicos.

O modelo final de QSRR gerado (Equação 18), empregando o  $I_{ET}$ , apresentou qualidade de previsão similar a estudos reportados recentemente na literatura<sup>18,107,205</sup>. Num destes artigos<sup>205</sup> publicados em 2002, os autores propuseram um método para estimar a retenção cromatográfica de um grupo com diferentes classes de compostos orgânicos (184 compostos). A partir de parâmetros físico-químicos, foram construídas correlações empregando a técnica das redes neurais. Os compostos selecionados incluem alcanos cíclicos e acíclicos, alcenos, álcoois, éteres, cetonas e ésteres. Para um grupo de teste de 34 compostos, foram obtidos um coeficiente de correlação ( $r$ ) de 0,9910 e um desvio padrão (S.D.) de 14,1.

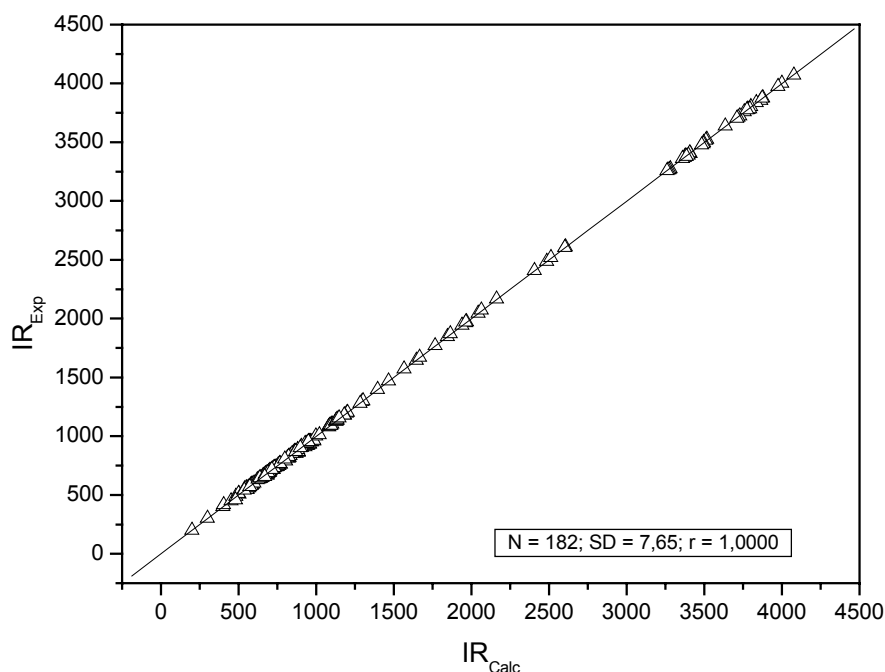


Figura 16: Gráfico dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ) em função dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) para um grupo de previsão externa de 182 compostos.

### 5.5.2 Aplicação do $I_{ET}$ em estudos de QSPR e QSAR

Com o intuito de testar o potencial do  $I_{ET}$  em estudos de correlações estrutura-propriedade/atividade (QSPR/QSAR) diferentes exemplos de aplicações foram analisadas para alcenos lineares e ramificados e álcoois saturados. Foram selecionadas algumas propriedades físicas e químicas representativas, e outros exemplos foram relacionados a atividades biológicas dos álcoois.

Cabe aqui ressaltar que, por tratar-se de um estudo preliminar, nosso interesse se concentra apenas em reportar as melhores correlações obtidas entre o  $I_{ET}$  e a propriedade/atividade, analisando a qualidade de previsão destas correlações, bem como a viabilidade de estudos futuros mais aprofundados e consistentes, principalmente no campo de QSAR.

As propriedades físicas e químicas examinadas neste estudo foram: ponto de ebulição normal (PE), refração molar (RM), volume molar (VM) a 20 °C, calor de

combustão (HCKJ), calor de vaporização molar (HVMOL) a 25 °C e coeficiente de partição octanol/água ( $\log P$ ), Os valores destas propriedades para alcenos e álcoois foram obtidos das referências 70 e 186.

Uma das propriedades analisadas foi o ponto de ebulição à pressão atmosférica, que é fortemente dependente de interações intermoleculares, sendo bastante influenciado pelo peso molecular, ou ainda no caso dos álcoois, pelas interações de ligação de hidrogênio formadas entre os grupos –OH. Trata-se de uma das principais propriedades físicas empregadas para caracterizar e identificar um composto. Outra propriedade investigada foi o coeficiente de partição octanol/água ( $\log P$ ) para os álcoois. Esta é também considerada uma propriedade particularmente importante dos compostos orgânicos e tem sido freqüentemente empregada para representar a lipofilicidade molecular, que parece ser o principal fator relacionado aos processos de transportes através das membranas celulares e a outros eventos biológicos<sup>186</sup>.

As correlações lineares e polinomiais quadráticas (QSPR) obtidas entre as propriedades relacionadas e o  $I_{ET}$ , para alcenos e álcoois, encontram-se na Tabela 22.

Nos últimos anos o uso de descritores topológicos tem representado uma importante alternativa em estudos de correlação estrutura-atividade. Apesar da simplicidade de muitos destes descritores, tem sido provado que eles possuem uma quantidade considerável de informações estruturais, as quais estão principalmente, mas não exclusivamente, relacionadas à conectividade entre os átomos da molécula<sup>206</sup>.

Sendo assim, a habilidade de previsão do  $I_{ET}$  foi testada para algumas atividades biológicas reportadas na literatura. As atividades biológicas investigadas neste estudo foram: odor, atividade narcótica do álcool sobre as larvas da craca, e toxicidade dos álcoois sobre tomates e aranhas. Estes dados foram obtidos das referências 118 e 186.

Tabela 22: Equações lineares e polinomiais quadráticas das correlações quantitativas entre estrutura e propriedades (QSPR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ).

CLASSE DE COMPOSTOS	PROPRIEDADES <sup>a</sup>	EQUAÇÕES DE REGRESSÃO	PARÂMETROS ESTATÍSTICOS <sup>b</sup>
Alcenos lineares e ramificados	PE (°C)	= -117,8186 + 35,4564 $I_{ET}$	N = 162; r = 0,9903; S.D. = 4,07; $r^2_{CV}$ = 0,980
	VM (cm <sup>3</sup> /mol)	= -31,0523 + 18,8929 $I_{ET}$	N = 156; r = 0,9408; S.D. = 5,37; $r^2_{CV}$ = 0,860
	RM (cm <sup>3</sup> /mol)	= - 2,2725 + 5,5558 $I_{ET}$	N = 156; r = 0,9558; S.D. = 1,33;
	HVMOL (J/mol)	= - 1134,0451 + 63129305 $I_{ET}$	N = 34; r = 0,9938; S.D. = 523,22; $r^2_{CV}$ = 0,986
	HCKJ (KJ/mol)	= - 36,6484 + 809,2978 $I_{ET}^2$	N = 65; r = 0,9616; S.D. = 177,25; $r^2_{CV}$ = 0,916
Álcoois saturados	Log P	= - 2,6767 + 0,6522 $I_{ET}$	N = 62; r = 0,9938; S.D. = 0,17; $r^2_{CV}$ = 0,988

<sup>a</sup> PE = ponto de ebulição normal; RM = refração molar; VM (20 °C) = volume molar; HCKJ = calor de combustão; HVMOL (25 °C) = calor de vaporização molar e log P = coeficiente de partição octanol/água.

<sup>b</sup> N = número de compostos; r = coeficiente de correlação; S.D. = desvio padrão;  $r^2_{CV}$  = coeficiente de correlação de validação cruzada.

Os valores de odor dos álcoois foram determinados em termos de “threshold”, que representa a percepção do odor pelos humanos. Os valores aqui empregados foram medidos em água e expressos em  $\mu\text{mol/L}$ , sendo que para estabelecer a correlação com o  $I_{ET}$  foram usados os logaritmos dos valores dos “threshold” médios experimentais ( $\log T_{\text{Médio}}$ ). A descrição completa da metodologia empregada para medir estes valores encontra-se nos artigos publicados por Anker e Jurs<sup>118</sup> e Schnabel et al.<sup>207</sup>. Resultados satisfatórios foram previamente obtidos na previsão do “threshold” de odor para aldeídos e cetonas empregando o  $I_{ET}$ <sup>208</sup>.

A atividade narcótica dos álcoois sobre as larvas da craca, investigada neste estudo, foi expressa em termos de valores de  $pC$ , onde  $pC = \log(1/C)$  e C é a concentração molar que causa uma resposta biológica constante.

A toxicidade dos compostos orgânicos é uma das atividades biológicas que despertam o interesse da comunidade científica devido seu impacto sobre o



ambiente e a saúde humana. Os valores da toxicidade dos 14 álcoois em tomates e aranhas testados foram expressas em termos de  $pC(-\log LC_{50})$  que representa a concentração letal requerida para atingir 50% dos organismos de uma população teste.

Na Tabela 23 são apresentados os modelos (equações) de QSAR obtidos, empregando este novo descritor,  $I_{ET}$ , para estimar as atividades biológicas indicadas.

Os resultados exibidos nas Tabelas 22 e 23 apresentaram parâmetros estatísticos de boa qualidade, considerando os valores de  $r$  e S.D. Portanto, o  $I_{ET}$  apresenta um elevado potencial de aplicação em estudos de correlação estrutura-propriedade e estrutura-atividade revelando boas perspectivas para estudos futuros nesta direção.

Tabela 23: Equações lineares das correlações quantitativas entre estrutura e atividades (QSAR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o índice semi-empírico topológico ( $I_{ET}$ ).

CLASSE DE COMPOSTOS	ATIVIDADE	EQUAÇÃO DE REGRESSÃO	PARÂMETROS ESTATÍSTICOS
Álcoois saturados	$PC^a$	$= 1,8482 + 0,5964I_{ET}$	$N = 14; r = 0,9860; S.D. = 0,17; r^2_{CV} = 0,961$
	$PC^b$	$= 1,6838 + 0,3696I_{ET}$	$N = 14; r = 0,9713; S.D. = 0,10; r^2_{CV} = 0,897$
	$PC^c$	$= 1,5331 + 0,3763I_{ET}$	$N = 14; r = 0,9626; S.D. = 0,12; r^2_{CV} = 0,892$
	$\text{Log } T_{\text{Médio}}^d$	$= 4,7172 - 0,5456I_{ET}$	$N = 49; r = - 0,8748; S.D. = 0,49; r^2_{CV} = 0,747$

<sup>a</sup>  $pC = \log(1/C)$ , atividade narcótica sobre as larvas das cracas;

<sup>b</sup>  $pC = -\log LC_{50}$ , toxicidade sobre aranhas;

<sup>c</sup>  $pC = -\log LC_{50}$ , toxicidade sobre tomates;

<sup>d</sup>  $\log T_{\text{Médio}} = \log$ aritmo dos valores médios de "Threshold".

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

### 6.1 Conclusões

Correlações quantitativas entre estrutura molecular e retenção cromatográfica foram estabelecidas, empregando o novo Índice Semi-Empírico Topológico, para alcenos ramificados, alcanos metil-ramificados, álcoois, aldeídos e cetonas.

O Índice Semi-Empírico Topológico ( $I_{ET}$ ) foi desenvolvido para alcenos ramificados e álcoois onde os modelos obtidos em fases estacionárias de baixa polaridade apresentaram parâmetros estatísticos de boa qualidade. Este novo descritor molecular refletiu características estruturais eletrônicas das moléculas, discriminando, assim, isômeros *cis/trans* dos alcenos ramificados.

Pode-se também concluir, que o Índice Semi-Empírico Topológico otimizado ( $I_{ET(opt)}$ ), gerado para metil-alcenos produzidos por insetos, apresentou excelentes resultados, sendo capaz de distinguir os isômeros deste grupo de compostos. As previsões dos índices de retenção utilizando este método foram próximas dos valores experimentais ( $r = 0,99998$  e S.D. = 4,31).

A habilidade de previsão do IR dos álcoois saturados, utilizando o  $I_{ET}$ , foi também verificada em diferentes fases estacionárias de baixa a média polaridade. A análise estatística indicou que a construção do modelo de QSRR para fases estacionárias de baixa polaridade (OV-1) apresentou elevada estabilidade interna ( $r^2_{CV}=0,9980$ ) e boa habilidade de previsão para dados externos. O modelo combinado obtido para álcoois saturados em diversas fases estacionárias (SE-30, OV-3, OV-7, OV-11 e OV-25), incluindo um parâmetro ( $P_R$ ), que representa a polaridade destas fases, também apresentou dados estatísticos satisfatórios ( $r = 0,9978$  e S.D. = 9,54).

Para aldeídos e cetonas a aplicação do  $I_{ET}$  para as fases estacionárias HP-1 e HP-50 apresentaram melhores resultados do que para as fases mais polares DB-210 e Innowax. Considerando os coeficientes de regressão das

equações ( $IR = a + bI_{ET}$ ) obtidas nas diferentes fases estacionárias para álcoois, aldeídos e cetonas, pode-se afirmar que o efeito estéreo representa um papel mais importante do que o efeito polar no processo de retenção cromatográfica destes compostos.

Resultados satisfatórios foram obtidos aplicando o  $I_{ET}$  para estimar a retenção cromatográfica de um grupo diversificado de 548 compostos orgânicos (alcanos, alcenos lineares e ramificados, alcanos metil ramificados, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois). Os testes estatísticos utilizados mostraram que o método semi-empírico topológico apresentou um bom potencial de previsão, empregando um único descritor topológico, através de regressão linear simples, para um grupo grande e diversificado de compostos orgânicos.

Os estudos preliminares aplicando o  $I_{ET}$  a diferentes propriedades/atividades apresentaram resultados promissores para a aplicação futura deste novo método. Para alcenos lineares e ramificados, e álcoois saturados foram obtidas correlações entre o  $I_{ET}$  e as propriedades (ponto de ebulição normal, refração molar, volume molar, calor de combustão, calor de vaporização molar e coeficiente de partição octanol/água) com valores de  $r > 0,94$ . As QSAR's, empregando o  $I_{ET}$ , foram testadas para álcoois saturados, onde as atividades biológicas investigadas foram: atividade narcótica sobre larvas das cracas, toxicidade em aranhas e tomates e odor. As correlações lineares obtidas também apresentaram parâmetros estatísticos satisfatórios, com valores de  $r > 0,88$ . Neste caso, tais resultados revelam o potencial de aplicação do  $I_{ET}$  nesta área, já que erros experimentais de 10% a 15% são considerados aceitáveis nos caso de atividades biológicas.

## 6.2 Recomendações para Trabalhos Futuros

A qualidade dos resultados obtidos neste estudo para a previsão da retenção cromatográfica e de diferentes propriedades/atividades, empregando o Índice Semi-Empírico Topológico como descritor molecular, pode ser considerada como uma importante etapa na direção de estudos futuros em QSAR/QSPR/QSRR.

Portanto, encontram-se listadas abaixo algumas recomendações para trabalhos futuros nesta área:

- ✚ Dar continuidade ao desenvolvimento e ampliação do Índice Semi-Empírico Topológico para grupos de compostos orgânicos que apresentem atividades biológicas de interesse para a química e demais áreas.
- ✚ Um fator que pode ser considerado limitante para a aplicação do método aqui apresentado é a polaridade da fase estacionária, já que o  $I_{ET}$  tem sido desenvolvido para fases estacionárias não polares e de baixa polaridade. Portanto, recomenda-se ampliar e aprimorar o Índice Semi-Empírico Topológico para fases estacionárias mais polares.
- ✚ Aplicar o Índice Semi-Empírico Topológico já desenvolvido para diversas classes de compostos orgânicos (alcanos, alcenos, ésteres, aldeídos, cetonas e álcoois) para propriedades físicas tecnologicamente relevantes.
- ✚ Aprimorar ou otimizar o Índice Semi-Empírico Topológico para alcanos ramificados a fim de distinguir suas estruturas isoméricas.

## REFERÊNCIAS

- 1) HEINZEN, V. E. F. **Estudo da relação entre estrutura e retenção cromatográfica através de índices topológicos**. 1994. 140f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis.
- 2) GAUDIO, A. C. Modelos clássicos de estudo quantitativo das relações entre estrutura química e atividade biológica. **Quím. Nova**, v. 19, p.278-89, 1996.
- 3) TUTE, M. S. **Physical chemical Properties of Drugs**. Yalkowsky, S. H., Sinkula, A. A., Valvani, S.C., Eds., Marcel Dekker: New York, 1980. p.141.
- 4) KALISZAN, R. **Quantitative Structure-Chromatographic Retention Relationship**. 1. ed. New York: John Wiley & Sons, 1987. p.1-6, 303p.
- 5) MIHALIC, Z.; TRINAJSTIC, N. A graph-theoretical approach to structure-property relationships. **J. Chem. Educ.**, v. 69, p. 701-12, 1992.
- 6) SCHWEITZER, R. C.; MORRIS, J. B. The development of a quantitative structure property relationship (QSPR) for the prediction of dielectric constants using neural networks. **Anal. Chim. Acta**, v. 384, p.285-303, 1999.
- 7) HANSCH, C.; FUJITA, T.  $\rho$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. **J. Am. Chem. Soc.**, v.86, p.1616-26, 1964.
- 8) KUBINYI, H. **QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches**. Mannhold, R., Krogsgaard-Larsen, P., Timmerman, H., Eds., vol. 1, VCH: Weinheim, 1993. 240p.
- 9) BEEBE, K. R.; PELL, R. J.; SEASHOLTZ, M. B. **Chemometrics: a practical guide**. 1 ed. New York : John Wiley & Sons, 1998. p.56-181, 347p.
- 10) LIVINGSTONE, D. **Data Analysis for Chemists. Applications to QSAR and Chemical Product Design**. New York: Oxford University Press Inc. 1995, 238p.
- 11) DUPERRAY, B.; CHASTRETTE, M.; MAKABEH. M. C.; PACHECO, H. Comparative analysis of Hansch, Free-Wilson and Darc-Pelco correlations in a bactericide series of halogenophenols. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 11, p.323-36, 1976.
- 12) MERCIER, C.; DUBOIS, J. E. Comparison of molecular connectivity and Darc-Pelco methods-performance in anti-microbial, halogenated phenol QSARS. **Eur. J. Med. Chem.**, v.14, p.415-23, 1979.
- 13) DUBOIS, J. E.; MERCIER, C., PANAYE, A. Analysis of bactericide activity for aliphatic-alcohols and beta-naphthol populations using Hansch and Darc-Pelco methods-lengthening chain effect. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 36, 135-69, 1986.
- 14) CHRÉTIEN, J. R.; DUBOIS, J. E. Topological analysis of gas-liquid-chromatographic behavior of alkenes. **Anal. Chem.**, v. 49, n. 6, 747-56, 1977.
- 15) CHRÉTIEN, J. R.; DUBOIS, J. E.; HIRSCH, R. F. Gas-solid chromatography on cation-exchange resins - Darc topological analysis of the behavior of alkenes on nickel ions. **J. Chromatogr.**, v. 207, p.115-30, 1981.

- 16) MERCIER, C.; TROULLIER, G.; DUBOIS, J. E. Darc computer-aided-design in anticholinergic research. **Quant. Struct.-Act. Relat.**, v.9, p.88-93, 1990.
- 17) ARAPJYOTI S.; IRAGAVARAPU, S. New electrotopological descriptor for prediction of boiling points of alkanes and aliphatic alcohols through artificial neural network and multiple linear regression analysis. **Computers Chem.**, v.22, p.515-22, 1998.
- 18) YAN, A.; ZHANG, R.; LIU, M., HOOPER, M. A.; ZHAO, Z. Large artificial neural networks applied to the prediction of retention indices of acyclic and cyclic alkanes, alkenes, esters, ketones and ethers. **Computer Chem.**, v. 22, p.405-12, 1998.
- 19) AGRAFIOTIS, D. K.; CEDEÑO, W.; LOBANOV, V. S. On the use of network ensembles in QSAR and QSPR. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 42, p.903-11, 2002.
- 20) FATEMI, M. H. Simultaneous modeling of Kováts retention indices on OV-1 and SE-54 stationary phases using artificial neural networks. **J. Chromatogr. A.**, v. 955, p.273-80, 2002.
- 21) HALL, L. H.; KIER, L. B. Issues in representation of molecular structure. The development of molecular connectivity. **J. Mol. Graph. Mol. Model.**, 20, 2001, 4-18.
- 22) HANSEN, P. J.; JURIS, P. C. Chemical applications of graph theory. **J. Chem. Educ.**, v.65, n. 7, p.574-80, 1988.
- 23) IVANCIUC, O.; IVANCIUC, T.; BALABAN, A. T. Quantitative structure-property relationship study of normal boiling for halogen-/oxygen-/sulfur-containing organic compounds using the CODESSA program, **Tetrahedron**, v. 54, p.9129-42, 1998.
- 24) FERREIRA, M. M. C.; ANTUNES, A. M.; MELGO, M. S.; VOLPE, P. L. O., Quimiometria I: Calibração multivariada, um tutorial. **Quím. Nova**, v.22, p.724-31, 1999.
- 25) FERREIRA, M. M. C. Polycyclic aromatic hydrocarbons: a QSPR study. **Chemosphere**, v. 44, p.125-46, 2001.
- 26) IVANCIUC, O.; IVANCIUC, T.; BALABAN, A. T. Quantitative structure-property relationship for the normal boiling temperature of acyclic carbonyl compounds, **Internet Electron. J. Molec. Dês.**, v.1, 2002. p.252-68. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 21/9/2002.
- 27) DERDE, M. P.; MASSART, D. L. Supervised pattern recognition: the ideal method? **Anal. Chim. Acta**, v. 191, p.1-16, 1986.
- 28) ROSSITER, K. A. Quantitative relationships between structure and the fruity odor of esters. **Perf. & Flav.**, v. 21, p.33-46, 1996.
- 29) TOMINAGA, Y. Comparative study of class data analysis with PCA-LDA, SIMCA, PLS, and k-NN. **Chemom. Intell. Lab. Syst.**, v.49, p.105-15, 1999.
- 30) HÉBERGER, K.; GÖRGENYI, M. Principal component analysis of Kováts indices for carbonyl compounds in capillary gas chromatography. **J. Chromatogr. A.**, v. 845, p.21-31, 1999.
- 31) KÖRTVÉLYESI, T.; GÖRGÉNYI, M.; HÉBERGER, K. Correlation between retention indices and quantum chemical descriptors of ketones and aldehydes on stationary phases of different polarity. **Anal. Chim. Acta**, v. 28, p. 73-82, 2001.
- 32) WOLD, S.; SJÖSTRÖM, M.; ERIKSSON, L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. **Chemom. Intell. Lab. Syst.**, v. 58, p.109-30, 2001.
- 33) DAS NEVES, P. J.; DA COSTA, J. B. N.; NDIYAE, P. M. TOP - Um programa de cálculo de descritores topológicos para uso em correlações entre estrutura e atividade. **Quím. Nova**, v. 21, p.709-13, 1998.

- 34) KATRITZKY, A. R.; GORDEEVA, E. V. Traditional topological indices vs electronic, geometrical, and combined molecular descriptors in QSAR/QSPR research. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 33, p.835-57, 1993.
- 35) SUTTER, J. M.; PETERSEN, T. A.; JURIS, P. C. Prediction of gas chromatographic retention indices of alkylbenzenes. **Anal. Chim. Acta**, v. 342, n. 2-3, p.112-3, 1997.
- 36) PAYARES, P.; DIAS, D.; OLIVERO, J.; VIVAS, R.; GÓMES, I. Prediction of the gas chromatographic relative retention times of flavonoids from molecular structure. **J. Chromatogr. A.**, v. 771, p.213-19, 1997.
- 37) OLIVERO, J.; KANNAN, K. Quantitative structure-retention relationships of polychlorinated naphthalenes in gas chromatography. **J. Chromatogr. A.**, v. 849, p.621-7, 1999.
- 38) OLIVERO, J.; GRACIA, T.; PAYARES, P.; VIVAS, R.; DIAZ, D.; DAZA, E.; GEERLINGS, P. Molecular structure and gas chromatographic retention behavior of the components of ylang-ylang oil. **J. Pharm. Sci.**, v. 86, p.625-30, 1997.
- 39) BONCHEV, D.; MARKEL, E.; DEKMEZIAN, A. Topological analysis of long-chain branching patterns in polyolefins, **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 41, p.1274-85, 2001.
- 40) RANDIC, M.; BASAK, C. A. New descriptor for structure-property and structure-activity correlations. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 41, p. 650-6, 2001.
- 41) BRUGGER, W. E., STUPER, A. J., JURIS, P. C. Generation of descriptors from molecular-structures. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 16, p.105-10, 1976.
- 42) HIGO, J.; GÖ, N. Algorithm for rapid calculation of excluded volume of large molecules. **J. Comput. Chem.**, v.10, p.376-9, 1989.
- 43) ROHRBAUGH, R. H.; JURIS, P. C., Descriptions of molecular shape applied in studies of structure/activity and structure/property relationships, **Anal. Chim. Acta**, v.199, p. 99-109, 1987.
- 44) KARELSON, M.; LOBANOV, V. S.; KATRITZKY, A. R. Quantum-Chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. **Chem. Rev.**, v. 96, p. 1027-43, 1996.
- 45) OSMIALOWSKI, K.; HALKIEWICZ, J.; RADECKI, A.; KALISZAN, R. Quantum chemical parameters in correlation analysis of gas liquid chromatographic retention indices of amines. **J. Chromatogr. A**, v. 346, p.53-60,1985.
- 46) KATRITZKY, A. R.; IGNATCHENKO, E. S.; BARCOCK, R. A.; LOBANOV, V. S.; KARELSON, M. Prediction of gas-chromatographic retention times and response factors using a general quantitative structure-property relationship treatment. **Anal. Chem.**, v. 66, p.1799-807, 1994.
- 47) MAKOVSKAYA, V.; DEAN, J. R.; TOMLINSON, W. R.; COMBER, M. Octanal-water partition-coefficients of substituted phenols and their correlation with molecular descriptors. **Anal. Chim. Acta**, v. 315, p.193-200,1995.
- 48) DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. The development and use of quantum-mechanical molecular-models. 76. AM1: A new general-purpose quantum mechanical molecular model. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, p.3902-09, 1985.
- 49) STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semi empirical methods I. **J. Comput. Chem.**, v. 10, p.209-20, 1989.
- 50) GRUBER, C.; BUSS, V. Quantum mechanically calculated properties for the development of quantitative structure-activity-relationships (QSARs)-pKa values of phenols and aromatic and aliphatic carboxylic-acids. **Chemosphere**, v. 19, p.1595-609, 1989.

- 51) STANTON, D. T.; JURIS, P. C. Development and use of charged partial surface-area structural descriptors in computer-assisted quantitative structure property relationships studies. **Anal. Chem.**, v. 62, p.2323-29, 1990.
- 52) HALL, L. H.; MOHNEY, B.; KIER, L. B. The electrotopological state: structure information at the atomic level for molecular graphs. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 31, p.76-82, 1991.
- 53) KIER, L. B.; HALL, L. H. An electrotopological-state index for atoms in molecules. **Pharm. Res.**, v. 7, p.801-07, 1990.
- 54) WESSEL, M. D.; SUTTER, J. M.; JURIS, P.C. Prediction of reduced ion mobility constants of organic compounds from molecular structure. **Anal. Chem.**, v. 68, p. 4237-4243, 1996.
- 55) RUSSEL, C.J.; DIXON, S. L.; JURIS, P. C. Computer-assisted study of the relationship between molecular-structure and Henry law constant. **Anal. Chem.**, v.64, p.1350-5, 1992.
- 56) WOLOSZYN, T. F.; JURIS, P. C. Prediction of gas chromatographic retention data for hydrocarbons from naphthas. **Anal. Chem.**, v. 65, p.582-7, 1993.
- 57) POGLIANI, L. From molecular connectivity indices to semi empirical connectivity terms: recent trends in graph theoretical descriptors. **Chem. Rev.**, v. 100, p.3827-58, 2000.
- 58) WIENER, H. Structural determination of paraffin boiling point. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 69, p.17-20, 1947.
- 59) RANDIC, M. On characterization of molecular branching, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 97, p.9-6615, 1975.
- 60) KIER, L. B.; HALL, L. H. **Molecular connectivity in chemistry and drug research**. 1. ed. New York: Academic Press, 1976.
- 61) KIER, L. B., HALL, L. H. **Molecular connectivity in structure-activity analysis**. Letchworth: Research Studies Press, 1986.
- 62) KIER, L. B. Indexes of molecular shape from chemical graphs. **Acta. Pharm. Jugosl.**, v. 36, p.171-88, 1986.
- 63) KIER, L. B. Indexes of molecular shape from chemical graphs. In: **Computational Chemical Graph Theory**. Rouvray, D. H. Ed., Nova Science Publishers: New York, p.151-4, 1990.
- 64) BALABAN, A. T. Highly discriminating distance-based topological index **Chem. Phys. Lett.**, v. 89, p.399-404, 1982.
- 65) HALL, L. H. Computational aspects of molecular Connectivity and its role in structure-property modeling. In: **Computational Chemical Graph Theory**. Rouvray, D. H., Ed. Nova Science Publishers: New York, p.201-33, 1990.
- 66) ESTRADA, E. The structural interpretation of randic index. **Internet Electron. J. Molec. Des.**, v. 1, p.360-6, 2002. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 17/10/2002.
- 67) HOSOYA, H. Topological index. A newly proposed quantity characterizing topological nature of structural isomers of saturated hydrocarbons. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 44, p.2332-9, 1971.
- 68) HOSOYA, H. The topological index Z before and after 1971. **Internet Electron. J. Molec. Des.**, v. 1, p.428-42, 2002. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 17/10/2002.
- 69) SABLJIĆ, A.; TRINAJSTIĆ, N. Quantitative structure-activity relationships: the role of topological indices. **Acta Pharm. Jugosl.**, v. 31, p.189-214, 1981.



- 70) SEYBOLD, P. G.; MAY, M.; BAGAL, U. A. Molecular structure-property relationships. **J. Chem. Educ.**, v. 64, p. 75-582, 1987.
- 71) HALL, L. H.; KIER, L. B. Editorial: Introduction and foreword to special issue commemorating the 25<sup>th</sup> anniversary of molecular connectivity as a structure description system. **J. Mol. Graphics Modell.**, v.20, p.1-3, 2001.
- 72) RANDIC, M. The connectivity index 25 years after. **J. Mol. Graphics Modell.**, v.20, p.19-35, 2001.
- 73) HALL, L. H.; KIER, L. B. Issues in representation of molecular structure: the development of molecular connectivity. **J. Mol. Graphics Modell.**, v. 20, p.4-18, 2001.
- 74) RANDIC, M. Generalized molecular descriptors. **J. Math. Chem.**, v. 7, p.155-68, 1991.
- 75) BALABAN, A. T. Topological and stereochemical molecular descriptors for databases useful in QSAR, similarity/dissimilarity and drug design. **SAR QSAR Environ. Res.**, v. 8, p.1-21, 1998.
- 76) ESTRADA, E. Recent advances on the role of topological indices in drug discovery research. **Curr. Med. Chem.**, v. 8, p.73-1588, 2001.
- 77) RÍOS-SANTAMARINA, I.; GARCÍA-DOMENECH, R.; CORTIJO, J.; SANTAMARIA, P.; MORCILLO, E.; GÁLVEZ, J. Natural compounds with bronchodilatador activity selected by molecular topology, **Internet Electron. J. Molec. Des.**, v. 1, p.70-9, 2002. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 2/11/2002.
- 78) ESTRADA, E.; URIARTE, E. Recent advances on the role of topological indices in drug discovery research. **Cuur. Med. Chem.**, v. 8, p.1573-88, 2001.
- 79) KIER, L.B.; HALL, L. H. Deviation and significance of valence molecular connectivity. **J. Pharm. Sci.**, v.70, p. 583-9, 1981.
- 80) LABANOWSKY, J. K.; MOTOC, I.; DAMMKOEHLER, R. A. The physical meaning of topological indices. **Computers Chem.**, v. 15, p.47-53, 1991.
- 81) TODESCHINI, R.; CAZAR, R.; COLLINA, E. The chemical meaning of topological indices. **Chemom. Intellig. Lab. Syst.**, v. 15, p.51-9, 1992.
- 82) STANKEVICH, I.V.; SKOVORTSOVA, M. I.; ZEFIROV, N. S. On a quantum chemical interpretation of molecular connectivity indices for conjugated hydrocarbons. **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 342, p.173-9, 1995.
- 83) BÖGEL, H.; DETTMANN, J.; RANDIC, M. Why is the topological approach in chemistry so successful. **Croat. Chem. Acta.**, v. 70, p.827-40, 1997.
- 84) HOSOYA, H.; GOTH, M.; MURAKAMI, M.; IKEDA, S. Topological index and thermodynamic properties.5. How can we explain the topological of graphs. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 39, p.192-6, 1999.
- 85) ESTRADA, E. Generalization of topological indices. **Chem. Phys. Letters**, v. 336, p.248-52, 2001.
- 86) RANDIC, M.; ZUPAN, J. On interpretation of well-know topological indices. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 41, p.550-60, 2001.
- 87) BONCHEV, D., TRINAJSTIC, N. Information-theory, distance matrix, and molecular branching. **J. Chem. Phys.**, v. 67, p.4517-33, 1977.
- 88) MÜLLER, W. R.; SZYMANSKI, K.; KNOP, J. V.; TRINAJSTIC, N. Molecular topological index. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v.30, p.160-3, 1990.

- 89) MARIANI, A. C. Teoria dos grafos. Disponível em: <<http://www.inf.ufsc.br/grafos/livro.html>>. Acesso em: 18/10/2002.
- 90) ALOISE, D. J.; CRUZ, J. S. Teoria dos grafos e aplicações, 2001. Disponível em: <[http://www.dimap.ufrn.br/~dario/arquivos/Cap1\\_Grafos-2001.pdf](http://www.dimap.ufrn.br/~dario/arquivos/Cap1_Grafos-2001.pdf)>. Acesso em: 18/10/2002.
- 91) SKVORTSOVA, M. I.; BASKIN, I. I.; SKVORTSOVA, L. A.; PALYULIN, V. A.; ZEFIROV, N. S.; STANKEVICH, I. V. Chemical graphs and their basis invariants. **J. Mol. Struct. (Theochem.)**, v. 466, p.211-7, 1999.
- 92) ROMANELLI, G. P.; CAFFERATA, L. F. R.; CASTRO, E. A. An improved QSAR study of toxicity of saturated alcohols. **J. Molec. Struct. (theochem)**, v. 504, p.261-5, 2000.
- 93) LIU, S., CAI, S., CAO, C., LI, Z. Molecular electronegative distance vector (MEDV) related to 15 properties of alkanes. **J. Inf. Comput. Sci.**, v. 40, p. 1337-1348, 2000.
- 94) ROMANELLI, G. P.; MARTINO, C. M.; CASTRO, E. A. Modelling the solubility of aliphatic alcohols via molecular descriptors, 2001. Disponível em: <<http://preprint.chemweb.com/physchem/0101002>>. Acesso em: 15/9/2002.
- 95) DUCHOWICZ, P.; CASTRO, E. A. QSPR modeling of normal boiling point of aldehydes, ketones, and esters by means of nearest neighboring codes correlation weighting, 2002. Disponível em: <<http://preprint.chemweb.com/physchem/0203009>>. Acesso em: 25/4/2002.
- 96) KATRITZKY, A. R.; MARAN, V.; LOBANOV, V.C.; KARELSON, M. Structurally diverse quantitative structure-property relationship correlation of technologically relevant physical properties. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 40, p.1-18, 2000.
- 97) EDWARDS, P. A.; ANKER, L. S.; JURIS, P. C. Quantitative structure-property relationship studies of the odor threshold of odor active compounds. **Chem. Senses**, v. 16, p.447-65, 1991.
- 98) ROSSITER, K. J. Structure-odor relationships. **Chem. Rev.** v. 96, p.3201-40, 1996.
- 99) WESSEL, M. D.; JURIS, P. C.; TOLAN, J. W.; MUSKAL, S. M. Prediction of human intestinal absorption of drug compounds from molecular structure. **Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 38, p.726-35, 1998.
- 100) NELSON, S. D.; SEYBOLD, P. G. Molecular structure-property for alkenes. **J. Mol. Graphics Modell.** v. 20, p.36-56, 2001.
- 101) REN, B. Application of novel atom-type AI topological indices to QSPR studies of alkanes. **Comput. & Chem.**, v. 26, p.357-69, 2002.
- 102) REN, B. Novel atom type AI indices for QSPR studies of alcohols. **Comput. & Chem.**, v. 26, p.223-35, 2002.
- 103) REN, B. Application of novel atom-type AI topological indices in the structure-property correlations. **J. Molec. Struct. (Theochem)**, v. 586, p.137-48, 2002.
- 104) BRUCHMANN, A.; ZINN, P.; HAFFER, Chr. M. Prediction of gas chromatographic retention index data by neural networks. **Anal. Chim. Acta.**, v. 283, p.869-80, 1993.
- 105) HILAL, S. H.; CARREIRA, L. A.; KARICKHOFF, S. A., MELTON, C. M. Estimation of gas-liquid chromatographic retention times from molecular structure. **J. Chromatogr. A.**, v. 662, p.269-80, 1994.
- 106) SUTTER, J. M., PETERSON, T. A., JURIS, P. C. Prediction of gas chromatographic retention indices of alkylbenzenes. **Anal. Chim. Acta**, v. 342, p.113-22, 1997.

- 107) POMPE, M.; NOVIČ, M. Prediction of gas-chromatographic retention indices using topological descriptors. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 39, p.59-67, 1999.
- 108) IVANCIUC, T.; IVANCIUC, O. Quantitative structure-retention relationship study of gas chromatographic retention indices for halogenated compounds. **Internet Electron. J. Mol. Des.**, v. 1, p.94-107, 2002. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 29/4/2002.
- 109) WANG, Y.; YAO, X.; ZHANG, X.; ZHANG, R.; LIU, M.; HU, Z.; FAN, B. The prediction for gas chromatographic retention indices of saturated esters on stationary phases of different polarity. **Talanta**, v. 57, p.641-52, 2002.
- 110) KOVÁTS, E. Gas-chromatographische charakterisierung organischer verbindungen. Teil 1: Retentionsindecas aliphatischer halogenide, alkole, aldehyde und ketone. **Helv. Chim. Acta**, v.41, p.1915-32, 1958.
- 111) DIMOV, N.; OSMAN, A.; MEKENYAN, O.; PAPAZOVA, D. Selection of molecular descriptors used in quantitative structure-gas chromatographic retention relationships. I. Application to alkylbenzenes and naphthalenes. **Anal. Chim. Acta.**, v. 289, p.303-17, 1994.
- 112) DIMOV, N.; OSMAN, A. Selection of molecular descriptors used in quantitative structure-gas chromatographic retention relationships. II. Isoalkanes and alkenes. **Anal. Chim. Acta.**, v. 323, p.15-25, 1996.
- 113) SOARES, M. F.; MONACHE, F. D.; HEINZEN, V. E. F.; YUNES, R. A. Prediction of gas chromatographic retention indices of coumarins. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 10, p.189-96, 1999.
- 114) PENG, T. C. Prediction of retention indices V. Influence of electronic effects and column polarity on retention index. **J. Chromatogr. A.**, v. 903, p.117-43, 2000.
- 115) SCOTT, R. P. W. The role of molecular interactions in chromatography. **J. Chromatogr.**, v. 122, p.35-63, 1976.
- 116) LAMPARCZY, K. H.; RADECKI, A. The role of electric interactions in the retention index concept-implications in quantitative structure-retention studies. **Chromatographia**, v. 18, p.615-8, 1985.
- 117) LAMPARCZY, K. H. The role of electric interactions in the retention index concept-universal interaction indexes for GLC, HPLC, and TLC. **Chromatographia**, v. 20, p.283-8, 1985.
- 118) ANKER, L. S., JURIS, P. C. Quantitative structure-retention relationship studies of odor-active aliphatic compounds with oxygen-containing functional groups. **Anal. Chem.**, v. 62, p.2676-84, 1990.
- 119) KÖRTVÉLYESI, T.; GÖRGÉNYI, M.; SERES, L. Correlation of retention indices with van der waals' volumes and surface areas: alkanes and azo compounds. **Chromatographia**, v. 41, p.282-6, 1995.
- 120) MINATTI, E. Forças intermoleculares. **QMCWEB-Revista eletrônica do departamento de química-UFSC**, Florianópolis, 2002. Disponível em: <[http://www.quimica.matrix.com.br/artigos/forças\\_intermoleculares.html](http://www.quimica.matrix.com.br/artigos/forças_intermoleculares.html)> Acesso em: 29/10/2002.
- 121) JAMES, A. T.; MARTIN, J. P. Gas-liquid partition chromatography: the separation and micro-estimation of volatile fatty acids from formic acid to dodecanoic acid. **Biochem. J.**, v. 50, p.679-90, 1952.
- 122) EICEMAN, G. A.; HILL JR., H. H.; DAVANI, B.; GARDEA-TORRES.D.AY, J. Gas chromatography. **Anal. Chem.**, v. 68, 291R-308R, 1996.
- 123) BARTLE, K. D., MYERS, P. History of gas chromatography. **TrAc – Trends anal. Chem.**, v. 21, p.547-57, 2002.

- 124) BRINKMAN, U. A. Th, JANSSEN H-G. 50 years of gas chromatography. *TrAc – Trends anal. Chem.*, v. 21, p.545-6, 2002.
- 125) KOVÁTS, E. sz. Zu Fragen der polarität. die method der linearkombination der wechselwirkungskräfte (LKWW). *Chimia*, v. 22, p. 459-463, 1968.
- 126) The Sadtler Standard Gas Chromatography Retention Index Library, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia, PA, 1985.
- 127) BUDAHEGYI, M. V.; LOMBOSI, E. R; LOMBOSI, T. S; MÉSZÁROS, S. Y; NYIREDY, Sz.; TARJÁN, G.; TIMAR, I.; TAKÁCS, J. M. Twenty-fifth anniversary of the retention index system in gas-liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, v. 271, p.213-307, 1983.
- 128) TARJÁN, G.; NYIREDY, Sz.; GYÖR, M.; LOMBOSI, E. R.; LOMBOSI, T. S.; BUDAHEGYI, M. V.; MÉSZÁROS, S. Y.; TAKÁCS, J. M. Thirtieth anniversary of the retention index according to kováts in gas-liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, v. 472, p.1-91, 1989.
- 129) EICEMAN, G. A.; HILL JR, H. H.; DAVANI, B.; GARDEA-TORRES.D.AY, J. Gas chromatography. *Anal. Chem.*, v. 70, p.321R-339R, 1998.
- 130) HEINZEN V. E. F.; YUNES, R. A. Relationship between gas chromatographic retention indices and molecular connectivity indices of chlorinated pesticides and structurally related compounds. *J. Chromatogr. A.*, v. 598, p.243-50, 1992.
- 131) HEINZEN, V. E. F.; YUNES R. A. Correlation between gas chromatographic retention indices of linear alkylbenzene isomers and molecular connectivity indices, *J. Chromatogr. A.*, v. 654, p.83-9, 1993.
- 132) ARRUDA, A. C.; HEINZEN, V. E. F., YUNES R. A. Relationship between kováts retention indices and molecular connectivity indices of tetralonas, coumarins and structurally related compounds, *J. Chromatogr. A.*, v. 630, p.251-6, 1993.
- 133) HEINZEN V. E. F.; YUNES R. A. Using topological indices in the prediction of chromatographic retention indices of linear Alkylbenzene isomers, *J. Chromatogr. A.*, v. 719, p.462-7, 1996.
- 134) HEINZEN, V. E. F.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Correlation of activity of 2-(X-benzyloxy)-4,6-dimethoxyacetophenones with topological indices and with the Hansch equation, *IL Farmaco*, v. 54, p.125-9, 1999.
- 135) SOARES, M. F.; BOING, C. R.; HEINZEN, V. E. F.; YUNES, R. A. Aplicação da teoria de QSRR na interpretação da retenção cromatográfica de uma série de acetofenonas, *Anais Assoc. Bras. Quim.*, v. 49, p.24-30, 2000.
- 136) AMBONI, R. D. M. C.; JUNKES, B. S.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Quantitative structure-odor relationships of aliphatic esters using topological indices. *J. Agric. Food Chem.*, v. 48, p.3517-21, 2000.
- 137) YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F.; CECHINESL FILHO, V.; LAZZAROTTO, M. From the manual method of topliss to a modified quantitative method. *Arzneim. - Forsch./Drug Res.*, v. 52, p.125-32, 2002.
- 138) HEINZEN, V. E. F.; SOARES, M. F.; YUNES, R. A. Semi-empirical topological method for prediction of the chromatographic retention of *cis*- and *trans*-alkene isomers and alkanes. *J. Chromatogr. A.*, v. 849, p.495-506, 1999.
- 139) JUNKES, B. S.; AMBONI, R. D. M. C.; HEINZEN, V. E. F.; YUNES, R. A. Use of a semi-empirical topological method to predict the chromatographic retention of branched alkenes, *Chromatographia*, v. 55, p.75-81, 2002.

- 140) JUNKES, B. S.; AMBONI, R. D. M. C.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Quantitative structure-retention relationships (QSRR), using the optimum semi-empirical topological index, for methyl-branched alkanes produced by insects. **Chromatographia**, v. 55, p.707-14, 2002.
- 141) AMBONI, R. D. M. C.; JUNKES, B. S.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Semi-empirical topological method for prediction of the chromatographic retention of esters. **J. Mol. Struct. (Theochem.)**, v. 579, p.53-62, 2002.
- 142) AMBONI, R. D. M. C.; JUNKES, B. S.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Quantitative structure-property relationship study of chromatographic retention indices and normal boiling points for oxo compounds using the semi-empirical topological method, **J. Mol. Struct. (Theochem.)**, v. 586, p.71-80, 2002.
- 143) JUNKES, B. S.; AMBONI, R. D. M. C.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Prediction of chromatographic retention of saturated alcohols on stationary phases of different polarity applying the novel semi-empirical topological index, **Anal. Chem. Acta.**, v. 477, p.29-39, 2003.
- 144) JUNKES, B. S.; AMBONI, R. D. M. C.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Semi-empirical topological index: a novel molecular descriptor for quantitative structure-retention relationship studies. **Internet Electron. J. Molec. Des.**, v. 2, p.33-49, 2003. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 3/2/2003.
- 145) JUNKES, B. S.; AMBONI, R. D. M. C.; YUNES, R. A.; HEINZEN, V. E. F. Application of novel semi-empirical topological index in the QSRR of aliphatic ketones and aldehydes on stationary phases of different polarity. **J. Braz. Chem. Soc.**, no prelo, 2003.
- 146) RANDIĆ, M.; BASAK, S. C. A new descriptor for structure-property and structure-activity correlations. **J. Inf. Comput. Sci.**, v. 41, p. 650-6, 2001.
- 147) RANDIĆ, M., POMPE, M. On characterization of the CC double bond in alkenes. **SAR and QSAR Environm. Research**, v. 10, p. 451-74, 1999.
- 148) IVANCIUC, O., IVANCIUC, T., CARBOL-BASS, D., BALABAN, A.T., Optimum structural descriptors derived from Ivanciuc-Balaban operator. **Internet Electron. J. Mol. Des.**, v. 1, p. 319-31, 2002. Disponível em: < <http://www.biochempress.com>>. Acessado em: 10/10/2002.
- 149) CAO, C., YUAN, H. A modified distance matrix to distinguish cis/trans isomers of cicloalkanes. **Internet Electron. J. Mol. Des.**, v. 1, p.319-31, 2002. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 10/11/2002.
- 150) ESTRADA, E., PEÑA, A., GARCÍA-DOMENECH, R. Designing sedative/hypnotic compounds from a novel substructural graph-theoretical approach. **J. Comput.-Aided Mol. Des.**, v. 12, p.583-95, 1998.
- 151) RANDIĆ, M. Comparative regression analysis. Regression based on a single descriptor. **Croat. Chem. Acta**, v. 66, p.289-312, 1993.
- 152) SOARES, M. F. **Aplicação da relação entre estrutura e retenção cromatográfica (QSRR) empregando diferentes descritores para cumarinas, acetofenonas e triterpenos. Estudo de um novo índice para alcanos e alcenos.** 2000. 154f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis.
- 153) SOJÁC, L.; ADDOVÁ, G.; KUBINEC, R.; KRAUS, A.; HU, G. Gas chromatographic-mass spectrometric characterization of all acyclic C5-C7 alkenes from fluid catalytic cracked gasoline using polymethyl siloxane and squalene stationary phases. **J. Chromatogr. A.**, v. 947, p.103-17, 2002.
- 154) CHEN, E. N.; DRINKWATER, D. E.; McCANN, J. M. Compositional analysis of hydrocarbon groups in gasoline-range materials by multidimensional SFC-capillary GC. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 33, p.535-59, 1995.

- 155) RAMNÄS, O.; ÖSTERMARK, U.; PETERSSON, G. Assessment by gas-chromatography mass-spectrometry of hexenes emitted to air from petrol. **J. Chromatogr. A**, v. 638, p.65-9, 1993.
- 156) KHORASHEH, F.; GRAY, M. R.; SELUCKY, M., Correlation for Kováts retention index of C<sub>9</sub>-C<sub>26</sub> monoalkyl and polymethyl alkanes and alkenes **J. Chromatogr.**, v. 481, p.1-16, 1989.
- 157) DUVENBECK, C. H.; ZINN, P. List operations on chemical graphs. 3. Development of vertex and edge models for fitting retention index data. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 33, p.211-19, 1993.
- 158) HU, Z.; ZHANG, H. prediction of gas chromatographic retention indices of alkenes from the total solubility parameters. **J. Chromatogr. A.**, v. 653, p.275-82, 1993.
- 159) DIMOV, N.; OSMAN, A. Influence of conformation on the accuracy of quantitative-structure retention relationship calculations in gas chromatography. **J. Chromatogr. A.**, v. 773, p.368-71, 1997.
- 160) KOUTEK, B.; HOSKOVEC, M.; STREINZ, L.; VRKOCOVÁ, P.; RUZICKA, K. Additivity of vaporization properties in pheromone-like homologous series. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2**, v. 6, p. 1351-55, 1998.
- 161) NAVARRO, D. M. A .F.; MURTA, M.M.; DUARTE, A. G.; LIMA, I. S.; NASCIMENTO, R. R.; SANT'ANA, A. E. G. Aspectos práticos relacionados ao uso do rincoferol, o feromônio de agregação da broca-do-olho-do-coqueiro *rhynchophorus palmarum* L. (Coleóptera: curculionidae) no controle de pragas do coqueiro. Análise de sua eficiência em campo. **Quím. Nova**, v. 25, p.32-6, 2002.
- 162) KATRITIZKY, A. R.; CHEN, K.; MARAN, U.; CARLSON D. A., QSPR Correlation and predictions of GC retention indexes for methyl-branched hydrocarbons produced by insects. **Anal. Chem.** v. 72, p.101-09, 2000.
- 163) KISSIN, Y. V.; PAYNE, W. B. Gas chromatographic analysis of polymethyl-substituted alkanes. **J. Chromatogr. Sci.** v. 24, p.164-9, 1986.
- 164) CARLSON, D. A.; BERNIER, U. R.; SUTTON, B. D. Elution patterns from capillary GC for methyl-branched alkenes. **J. Chem. Ecology**, v.24, p. 1845-65, 1998.
- 165) SCHULZ, S. Composition of the silk lipids of the spider *Nephila clavipes*. **LIPIDS**, v. 36, p.37-647, 2001.
- 166) CHASTRETTE, M.; CRETIN, D.; AÏDI, C. El. Structure-odor relationships: using neural networks in the estimation of camphoraceous or fruity odors and olfactory thresholds of aliphatic alcohols. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 36, p. 108-13, 1996
- 167) BERMEJO, J.; GUILLÉN, M. D. Prediction of Kováts retention index of saturated alcohols on stationary phases of different polarity. **Anal. Chem.**, v. 59, p.94-7, 1987.
- 168) ESTRADA, E.; GUTIERREZ, Y. Modeling chromatographic parameters by a novel graph theoretical sub-structural approach. **J. Chromatogr. A** v. 858, p.187-99, 1999.
- 169) GUO, W.; LU, Y.; ZHENG, M. The predicting study for chromatographic retention index of saturated alcohols by MLR and ANN. **Talanta**, v. 51, p.479-88, 2000.
- 170) SAURA-CALIXTO, F., GARCÍA-RASO, A. Correlations between Van der Waals' volume and retention index general equation applicable to different homologous series. **Chromatographia**, v. 14, p.596-8, 1981.
- 171) SAURA-CALIXTO, F.; GARCÍA-RASO, A. Influence of Van der Waals' volume of ethers, esters, carbonyls and alcohols on retention in gas chromatography stationary phases of different polarity. **Chromatographia**, v. 15, p. 771-5, 1982.

- 172) RAYMER, J.; WIESLER, D.; NOVOTNY, M. Structure-retention studies of model ketones by capillary gas chromatographic. **J. Chromatogr.**, v. 325, 13-22, 1985.
- 173) HÉRBERGER, K.; GÖRGÉNYI, M., SJÖRSTRÖM, M. Partial least squares modeling of retention data of oxo compounds in gas chromatography **Chromatographia**, v. 51, p.595-600, 2000.
- 174) HILAL, S. H.; CARREIRA, L. A.; KARICKOFF, S. W.; MELTON, C. M. Estimation of gas-liquid chromatographic retention times from molecular structure. **J. Chromatogr. A.**, v. 662, p.269-80, 1994.
- 175) BONEVA, S.; DIMOV, N. Gas chromatographic retention indices for alkenes on OV-101 and squalane capillary columns. **Chromatographia**, v. 21, p.149-51, 1986.
- 176) LUBECK, A. J.; SUTTON, D. L. Kováts retention indices of selected olefins on bonded phase fused silica capillaries. **J. High Resol. Chromatogr. Chromatogr. Commun.**, v. 7, p.542-4, 1984.
- 177) STEWART, J.J.P., **MOPAC**, version 6.0, J. Seiler Research Laboratory, US Air Force Academy, Colorado Springs, CO 80840-6528, USA, 1990.
- 178) ZHANG, X.; LU, P. Unified equation between Kováts indices on different stationary phases for select types of compounds. **J. Chromatogr. A.**, v. 731, p.187-99, 1996.
- 179) PÍAS, J. B., GASCÓ, L. GC retention data of alcohols and benzoyl derivatives of alcohols. **J. Chromatogr.**, v. 104, p.D-14- D-18, (Table 885), 1975.
- 180) TÁRJAN, G.; KISS, Á.; KOCSIS, G.; MÉSZÁROS, S.; TAKÁCS, J. M. General contribution to the theory of retention index systems in gas-liquid chromatography. III. Contribution to the polarity of gas chromatographic stationary phases expressed by retention indices. **J. Chromatogr.**, v. 119, p.327- 332, 1976.
- 181) McREYNOLDS, W. O. Characterization of some liquid phases. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 8, p.685-91, 1970.
- 182) LI, X. H. The extended Wiener index. **Chem. Phys. Letters**, v. 365, p.135-9, 2002.
- 183) RANDIC, M. On computation of optimal parameters for multivariate analysis of structure-property relationship. **J. Comput. Chem.**, v. 12, p.970-80, 1991.
- 184) MicroCal Origin, version 5.0, serial number G43S5-9478-7055154.
- 185) MURESAN, S., BOLOGA, C., MRACEC, M., CHIRIAC, B., JASTORFF, B., SIMON, Z., NÁRAY-SZABÓ, G. Comparative QSAR study with electronic and steric parameters for cAMP derivatives with large substituents in positions 2, 6, and 8. **J. Mol. Struct. (THEOCHEM)**, v. 342, p. 161-171, 1995.
- 186) REN, B. Novel Atomic-level-based AI topological descriptors: Application to QSPR/QSAR modeling. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 42, p. 858-68, 2002.
- 187) LIU, S.; LIU, H.; XIA, Z.; CAO, C.; LI, Z. S. Molecular distance-edge vector ( $\mu$ ) and chromatographic retention index of alkanes. **J. Chinese Chem. Soc.**, 47, p.455-60, 2000.
- 188) WOLD, S.; ERIKSSON, L. Validation Tools. In: H. van de Waterbeemd. **Chemometric Methods in Molecular Design**. Weinheim; New York; Basel; Cambridge; Tokyo: VCH, 1995. 359 p.309-18 (Capítulo 5.1).
- 189) STONE, A. J. **The Theory of Intermolecular Forces**. Oxford University Inc: New York, 1996. 264p.
- 190) VOELKEL, A. Influence of structure of alkenes on their retention on different stationary phases. **Chromatographia**, v. 25, p.655-8, 1988.

- 191) SOJÁK, L.; OSTROVSKÝ, I.; JANÁK, J. Propyl effect and retention-structure correlation as a means of gas chromatographic identification, **J. Chromatogr.**, v. 406, p.43-49, 1987.
- 192) SOJÁK, L.; ZAHRADNÍK, P.; LESKA, J.; JANÁK, J. Anomalies in the gas-chromatographic behavior of substances facilitating a ring conformation through their propyl group. **J. Chromatogr.**, v. 174, p.97-107, 1979.
- 193) CALIXTO, F. S.; RASO, A. G. Correlation between van der Waals' volume and retention index general equation applicable to different homologous series. **Chromatographia**, v. 14, p. 596-598, 1981.
- 194) CALIXTO, F. S.; RASO, A. G. Retention index, connectivity index and van der Waals' volume alkanes (GLC). **Chromatographia**, v. 15, p.521-4, 1982.
- 195) CALIXTO, F. S.; RASO, A. G. influence of van der Waals' volume of ethers, esters, carbonyls and alcohols on retention in gas chromatography stationary phases of different polarity. **Chromatographia**, v. 15, p. 771-5, 1982.
- 196) BERMEJO, J.; CANGA, J. S.; GAYOL, O. M.; GUILLÉN, M. D. Utilization of physico-chemical properties and structural parameters for calculating retention indices of alkylbenzenes. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 22, p.252-5, 1984.
- 197) MACEK, J.; SMOLKOVÁ-KEULEMANSOVÁ, E. Correlation of the chromatographic retention of some phenylacetic and phenylpropionic acid derivatives with molecular structure. **J. Chromatogr.**, v. 333, p.309-17, 1985.
- 198) KÖRTVÉLYESI, T.; GÖRGÉNYI, M.; SERES, L. Correlation of retention indices with van der Waals' volumes and surface areas: alkanes and azo compounds. **Chromatographia**, v. 41, p.282-6, 1995.
- 199) KIRÁLY, Z.; KÖRTVÉLYESI, T.; SERES, L.; GÖRGÉNYI, M. Structure-retention relationships in the gas chromatography of N,N-dialkylhydrazones. **Chromatographia**, v. 42, p.653-9, 1996.
- 200) ROHOSCHNEIDER, L. Eine methode zur charakterisierung von gaschromato-graphischem trennflussigkeiten. **J. Chromatogr.**, v. 22, p.6-&, 1966.
- 201) MORALES, R., BLANCO, C., FURTON, K. G., The gas-liquid-chromatographic stationary-phase properties of liquid organic salts – anomalous selectivity variation when employing the Rohrschneider McReynolds system. **Talanta**, v. 40, p.1541-9.
- 202) KOLLIE, T. O., POOLE, C.F. Influence of solute size and the non-polar interaction term on the selection of test solutes for the classification of stationary phase selectivity in gas chromatography. **J. Chromatogr.**, v. 556, p.457-87, 1991.
- 203) HÉRBERGER, K., GÖRGÉNYI, M., KOWALSKA, T. Temperature dependence of Kováts indices in gas chromatography revisited. **J. Chromatogr. A**, v. 973, p.135-42, 2002.
- 204) ETTRE, L. S., BILLED, K. Consideration on the retention index concept I. Retention index and column temperature. **J. Chromatogr.**, v. 30, p.1-11, 1967.
- 205) YAO, X.; ZHANG, X.; ZHANG, R.; LIU, M.; HU, Z.; FAN, B. Prediction of gas chromatographic retention indices by the use of radial basis function neural networks. **Talanta**, v. 57, p.297-306, 2002.
- 206) ESTRADA, E.; GONZÁLEZ, H. What are the limits of applicability for graph theoretic descriptors in QSPR/QSAR? Modeling dipole moments of aromatic compounds with TOSS-MODE descriptors. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, v. 43, p.75-84, 2003.



207) SCHNABEL, K.-O.; BELITZ, H. -D.; RANSON, C. v. Z. Untersuchungen zur struktur-aktivitäts-beziehung bei geruchsstoffen. 1. Mitteilung: Wahrnehmungsschwellenwerte und geruchsqualitäten von gesättigten aliphatischen und alicyclischen verbindungen mit sauerstoff-funktion. **Lebensm. – Unters. –Forsch.**, v. 187, p.215-23, 1988.

208) AMBONI, R. D. M. C. **Estudo da correlação quantitativa entre estrutura e propriedade (QSPR) usando descritores topológicos para compostos carbonílicos alifáticos**. 2001. 92f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis.

## APÊNDICES

### Apêndice A

Tabela 7: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ),  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ) para 178 mono-, di-, tri- e tetra-metil alcanos produzidos por insetos, medidos em fase estacionária DB-1.

<b>(continua)</b>					
<b>Nº</b>	<b>COMPOSTOS*</b>	<b><math>IR_{Exp}</math></b>	<b><math>IR_{Calc}</math></b>	<b><math>\Delta IR</math></b>	<b><math>I_{ET(opt)}</math></b>
01	02Me09C	966,5	970,5	-4,0	8,2011
02	03Me09C	973,0	971,1	1,9	8,2059
03	02Me11C	1166,5	1169,7	-3,2	9,8181
04	03Me11C	1172,5	1171,4	1,1	9,8321
05	02Me13C	1366,5	1368,8	-2,3	11,4351
06	03Me13C	1373,0	1371,7	1,3	11,4583
07	02Me15C	1566,5	1568,0	-1,5	13,0521
08	03Me15C	1573,7	1572,0	1,7	13,0846
09	02Me17C	1765,8	1767,1	-1,3	14,6691
10	03Me17C	1774,0	1772,3	1,7	14,7108
11	02Me19C	1966,0	1966,3	-0,3	16,2861
12	03Me19C	1974,3	1972,6	1,7	16,3370
13	10Me19C	1943,0	1943,1	-0,1	16,0980
14	02Me21C	2166,0	2165,4	0,6	17,9031
15	03Me21C	2174,5	2172,8	1,7	17,9632
16	11Me21C	2141,0	2140,7	0,3	17,7024
17	02Me23C	2364,0	2364,6	-0,6	19,5201
18	03Me23C	2374,5	2373,1	1,4	19,5894
19	12Me23C	2337,0	2338,4	-1,4	19,3078
20	02Me25C	2563,0	2563,7	-0,7	21,1369
21	03Me25C	2574,4	2573,4	1,0	21,2156
22	13Me25C	2534,5	2536,3	-1,8	20,9139
23	02Me27C	2763,0	2762,9	0,1	22,7539
24	03Me27C	2774,4	2773,7	0,7	22,8416
25	14Me27C	2733,0	2734,2	-1,2	22,5209
26	02Me29C	2962,2	2962,0	0,2	24,3709
27	03Me29C	2974,0	2974,0	0,0	24,4679
28	15Me29C	2931,5	2932,2	-0,7	24,1285
29	02Me31C	3161,5	3161,2	0,3	25,9878
30	03Me31C	3174,1	3174,2	-0,2	26,0941
31	04Me31C	3157,5	3152,1	5,4	25,9139
32	05Me31C	3150,0	3148,8	1,2	25,8875
33	06Me31C	3143,2	3146,1	-2,9	25,8652
34	07Me31C	3140,0	3143,7	-3,7	25,8459
35	13Me31C	3130,8	3133,7	-2,9	25,7649
36	16Me31C	3129,8	3130,2	-0,4	25,7368
37	02Me33C	3362,0	3360,3	1,7	27,6048
38	03Me33C	3374,5	3374,5	0,0	27,7203
39	04Me33C	3357,5	3351,2	6,3	27,5309

Tabela 7: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ),  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ) para 178 mono-, di-, tri- e tetrametil alcanos produzidos por insetos, medidos em fase estacionária DB-1.

**(continuação)**

Nº	COMPOSTOS*	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR$	$I_{ET(opt)}$
40	05Me33C	3350,0	3348,0	2,0	27,5045
41	06Me33C	3343,7	3345,2	-1,5	27,4822
42	13Me33C	3328,5	3332,9	-4,4	27,3819
43	17Me33C	3328,5	3328,4	0,1	27,3455
44	02Me35C	3562,0	3559,5	2,5	29,2218
45	03Me35C	3574,3	3574,8	-0,5	29,3465
46	18Me35C	3527,3	3526,6	0,7	28,9546
47	08,12Me22C	2267,0	2278,3	-11,3	18,8195
48	03,09Me23C	2410,0	2409,1	0,9	19,8815
49	05,09Me24C	2485,0	2487,6	-2,6	20,5187
50	03,11Me25C	2609,0	2607,4	1,6	21,4916
51	03,15Me25C	2605,0	2604,0	1,0	21,4638
52	05,11Me25C	2582,0	2585,8	-3,2	21,3111
53	05,17Me25C	2585,0	2580,3	4,7	21,2714
54	07,11Me25C	2577,0	2580,0	-3,0	21,2694
55	02,06Me26C	2704,0	2702,6	1,4	22,2642
56	04,08Me26C	2695,0	2691,1	3,9	22,1709
57	05,11Me26C	2682,0	2684,8	-2,8	22,1197
58	06,10Me26C	2678,0	2683,0	-5,0	22,1052
59	07,11Me26C	2675,0	2679,6	-4,6	22,078
60	03,07Me27C	2809,0	2811,9	-2,9	23,1523
61	03,15Me27C	2805,0	2804,3	0,7	23,0901
62	05,11Me27C	2782,0	2784,3	-2,3	22,9282
63	05,17Me27C	2786,0	2779,4	6,6	22,8884
64	07,13Me27C	2774,0	2777,4	-3,4	22,8720
65	09,19Me27C	2765,0	2769,0	-4,0	22,8033
66	02,06Me28C	2905,0	2901,7	3,3	23,8812
67	02,10Me28C	2899,0	2897,2	1,8	23,8448
68	04,10Me28C	2895,0	2888,1	6,9	23,7709
69	05,15Me28C	2882,0	2880,5	1,5	23,7090
70	07,13Me28C	2873,0	2877,0	-4,0	23,6805
71	03,07Me29C	3008,0	3012,0	-4,2	24,7785
72	03,13Me29C	3004,0	3006,2	-2,2	24,7295
73	05,13Me29C	2982,0	2981,7	0,3	24,5307
74	05,19Me29C	2983,0	2977,2	5,8	24,4943
75	07,17Me29C	2973,0	2973,5	-0,5	24,4638
76	02,06Me30C	3105,0	3100,9	4,1	25,4982
77	02,10Me30C	3099,0	3096,4	2,6	25,4618
78	02,12Me30C	3095,0	3094,5	0,5	25,4466
79	03,07Me30C	3108,0	3112,4	-4,4	25,5916
80	04,10Me30C	3094,0	3087,3	6,7	25,3879
81	06,10Me30C	3075,0	3081,3	-6,3	25,3392
82	03,07Me31C	3209,0	3212,5	-3,5	26,4047
83	03,13Me31C	3203,5	3206,5	-3,0	26,3557
84	03,15Me31C	3209,0	3204,8	4,2	26,3425
85	05,13Me31C	3180,5	3180,9	-0,4	26,1477
86	05,17Me31C	3182,0	3177,7	4,3	26,1224
87	07,11Me31C	3170,2	3177,5	-7,3	26,1205
88	11,21Me31C	3162,9	3162,7	0,2	26,0006
89	02,08Me32C	3297,0	3297,6	-0,6	27,0959

Tabela 7: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ),  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ) para 178 mono-, di-, tri- e tetrametil alcanos produzidos por insetos, medidos em fase estacionária DB-1.

**(continuação)**

Nº	COMPOSTOS*	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$	$\Delta IR$	$I_{ET(opt)}$
90	04,08Me32C	3292,0	3288,5	3,5	27,0219
91	06,10Me32C	3273,5	3280,4	-6,2	26,9562
92	08,12Me32C	3266,0	3274,1	-8,1	26,9045
93	09,21Me32C	3262,0	3265,6	-3,6	26,8355
94	14,18Me32C	3257,5	3260,3	-2,8	26,7926
95	03,09Me33C	3403,0	3410,5	-7,5	28,0127
96	03,15Me33C	3409,0	3405,1	3,9	27,9687
97	05,17Me33C	3380,0	3376,9	3,1	27,7394
98	05,19Me33C	3382,0	3375,5	6,5	27,7283
99	07,17Me33C	3370,0	3371,8	-1,8	27,6978
100	11,23Me33C	3362,4	3360,7	1,7	27,6079
101	02,10Me34C	3494,0	3494,7	-0,7	28,6958
102	04,16Me34C	3489,0	3480,4	8,6	28,5802
103	06,10Me34C	3473,8	3479,6	-5,8	28,5732
104	08,12Me34C	3465,0	3473,2	-8,2	28,5215
105	12,22Me34C	3461,4	3459,4	2,0	28,4096
106	13,17Me34C	3455,0	3461,4	-6,4	28,4253
107	03,07Me35C	3609,5	3613,1	-3,6	29,6571
108	03,15Me35C	3601,0	3605,4	-4,4	29,5949
109	05,09Me35C	3580,0	3582,9	-2,9	29,4123
110	05,19Me35C	3580,5	3574,7	5,8	29,3453
111	07,17Me35C	3569,7	3570,9	-1,2	29,3148
112	09,21Me35C	3561,0	3564,3	-3,3	29,2610
113	02,12Me36C	3695,0	3692,0	3,0	30,2976
114	05,17Me36C	3680,0	3675,6	4,4	30,1649
115	13,23Me36C	3661,0	3656,7	4,3	30,0111
116	03,15Me37C	3801,0	3805,7	-4,7	31,2211
117	05,09Me37C	3779,0	3782,1	-3,1	31,0293
118	05,17Me37C	3780,0	3775,2	4,8	30,9734
119	13,23Me37C	3759,0	3756,2	2,8	30,8196
120	05,17Me38C	3878,0	3874,7	3,3	31,7817
121	04,08,12Me24C	2520,0	2514,3	5,7	20,7359
122	05,09,13Me25C	2610,0	2609,1	0,9	21,5052
123	04,08,12Me26C	2719,0	2713,5	5,5	22,3529
124	03,07,11Me27C	2838,0	2835,0	3,0	23,3394
125	04,08,2Me28C	2918,0	2912,6	5,4	23,9697
126	03,07,11Me29C	3037,0	3035,7	1,7	24,9656
127	05,13,17Me29C	3007,0	3001,8	5,2	24,6938
128	06,14,18Me30C	3100,0	3097,3	2,7	25,4697
129	03,07,11Me31C	3236,5	3235,5	1,0	26,5918
130	05,13,17Me31C	3205,4	3200,9	4,5	26,3108
131	07,13,17Me31C	3191,3	3195,8	-4,5	26,2691
132	11,15,19Me31C	3181,0	3186,1	-5,1	26,1904
133	02,10,16Me32C	3324,0	3316,0	8,0	27,2454
134	04,12,16Me32C	3316,0	3305,1	10,9	27,1562
135	06,14,18Me32C	3299,0	3296,5	2,5	27,0866
136	12,16,20Me32C	3281,0	3283,1	-2,1	26,9777
137	03,07,15Me33C	3436,5	3433,9	2,6	28,2022
138	05,13,17Me33C	3405,0	3400,1	4,9	27,9277
139	07,11,15Me33C	3389,0	3397,6	-8,6	27,9078

Tabela 7: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ),  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos otimizados ( $I_{ET(opt)}$ ) para 178 mono-, di-, tri- e tetrametil alcanos produzidos por insetos, medidos em fase estacionária DB-1.

<b>(conclusão)</b>					
<b>N°</b>	<b>COMPOSTOS*</b>	<b><math>IR_{Exp}</math></b>	<b><math>IR_{Calc}</math></b>	<b><math>\Delta IR</math></b>	<b><math>I_{ET(opt)}</math></b>
140	11,15,19Me33C	3379,6	3385,2	-5,6	27,8073
141	02,10,16Me34C	3524,0	3515,2	8,8	28,8624
142	04,08,12Me34C	3515,5	3510,1	5,4	28,8208
143	06,14,18Me34C	3497,0	3495,6	1,4	28,7036
144	08,12,16Me34C	3486,4	3493,7	-7,3	28,6881
145	12,16,20Me34C	3478,0	3482,2	-4,2	28,5947
146	03,07,15Me35C	3636,3	3634,2	2,1	29,8284
147	05,09,13Me35C	3605,0	3604,8	0,2	29,5901
148	07,11,15Me35C	3588,3	3596,8	-8,5	29,5248
149	13,17,21Me35C	3577,0	3579,4	-2,4	29,3833
150	13,17,23Me35C	3583,0	3578,6	4,4	29,3770
151	04,08,16Me36C	3715,0	3707,3	7,7	30,4225
152	08,12,16Me36C	3685,0	3692,9	-7,9	30,3051
153	14,18,22Me36C	3676,0	3676,6	-0,6	30,1729
154	03,07,15Me37C	3835,0	3834,5	0,5	31,4546
155	05,13,17Me37C	3803,0	3798,4	4,6	31,1617
156	07,13,19Me37C	3784,0	3792,4	-8,4	31,1131
157	15,19,23Me37C	3775,0	3774,0	1,0	30,9635
158	16,20,24Me38C	3873,5	3871,4	2,6	31,7549
159	05,13,17Me39C	4001,0	3997,5	3,5	32,7786
160	15,19,23Me39C	3972,4	3973,1	-0,7	32,5804
161	14,18,22Me40C	4071,0	4074,9	-3,9	33,4069
162	03,07,11,15Me29C	3062,0	3061,7	0,3	25,1801
163	03,07,11,15Me31C	3261,0	3262,0	-1,0	26,8062
164	04,08,12,16Me31C	3249,0	3237,0	12,0	26,6037
165	03,07,11,15Me33C	3459,0	3462,2	-3,2	28,4324
166	04,08,12,16Me33C	3448,0	3436,2	11,8	28,2206
167	03,07,11,15Me35C	3658,0	3662,5	-4,5	30,0586
168	07,11,15,19Me35C	3628,0	3620,7	7,3	29,7193
169	09,13,17,21Me35C	3617,0	3613,0	4,0	29,6567
170	11,15,19,24Me35C	3605,0	3605,8	-0,8	29,5984
171	06,10,12,16Me36C	3723,0	3726,8	-3,8	30,5803
172	08,12,16,20Me36C	3713,0	3716,3	-3,3	30,4953
173	10,14,18,22Me36C	3703,5	3709,1	-5,6	30,4371
174	03,07,11,15Me37C	3855,0	3862,8	-7,8	31,6848
175	07,11,15,19Me37C	3823,0	3819,9	3,1	31,3363
176	09,13,17,21Me37C	3813,0	3812,2	0,8	31,2737
177	11,15,19,24Me37C	3803,0	3805,0	-2,0	31,2154
178	10,14,18,22Me38C	3900,0	3908,3	-8,3	32,0541

\* Notação dos alcanos =  $mAnC$ :  $m$  indica a posição do(s) grupo(s) alquil A (Me=metil, Et= etil, isoprop=isopropil) na cadeia carbônica linear;  $n$  indica o número de átomos de carbono na cadeia linear.

## Apêndice B

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continua)

N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos lineares e ramificados</b>							
1	01C*	100	68,26	31,74	-	-	1,0000
2	02C	200	191,98	8,02	198,87	1,14	2,0000
3	03C	300	292,00	8,00	298,68	1,32	2,8084
4	04C	400	392,01	7,99	398,50	1,50	3,6168
5	02,02Me03C*	412,6	449,37	-36,77	-	-	4,0804
6	02Me04C	475,4	478,72	-3,32	485,04	-9,64	4,3177
7	05C	500	492,04	7,96	498,33	1,67	4,4253
8	02,02Me04C	537,6	549,38	-11,78	555,56	-17,96	4,8888
9	02,03Me04C	568,1	565,44	2,66	571,59	-3,49	5,0186
10	02Me05C	569,8	578,74	-8,94	584,86	-15,06	5,1261
11	03Me05C	584,6	578,75	5,85	584,88	-0,28	5,1262
12	06C	600	592,06	7,94	598,16	1,84	5,2338
13	02,02Me05C*	626,3	649,39	-23,09	-	-	5,6972
14	02,04Me05C*	630,1	665,45	-35,35	-	-	5,8270
15	02,02,03Me04C	641,1	636,09	5,01	642,11	-1,01	5,5897
16	03,03Me05C	660,2	649,41	10,79	655,39	4,81	5,6973
17	02Me06C	666,8	678,76	-11,96	684,69	-17,89	5,9346
18	02,03Me05C	672,5	665,45	7,05	671,41	1,09	5,8270
19	03Me06C	676,5	678,76	-2,26	684,69	-8,19	5,9346
20	03Et05C	686,6	678,76	7,84	684,69	1,91	5,9346
21	02,02,04Me05C*	690,9	736,11	-45,21	-	-	6,3981
22	07C	700	692,09	7,91	697,99	2,01	6,0423
23	02,02,Me06C*	719,9	749,42	-29,52	-	-	6,5057
24	02,02,03Me05C	738,6	736,11	2,49	741,92	-3,32	6,3981
25	02,03Me06C	760,8	765,47	-4,67	771,22	-10,42	6,6354
26	02,03,03Me05C*	761,4	736,11	25,29	-	-	6,3981
27	03Et02Me05C	762,4	765,48	-3,08	771,24	-8,84	6,6355
28	02Me07C	765	778,79	-13,79	784,52	-19,52	6,7431
29	04Me07C	767,4	778,78	-11,38	784,51	-17,11	6,7430
30	03,04Me06C	771,6	765,47	6,13	771,22	0,38	6,6354
31	03Me07C	772,6	778,79	-6,19	784,52	-11,92	6,7431
32	02,02,04,04Me05C*	774,6	806,76	-32,16	-	-	6,9692
33	03,03Me06C*	775,7	749,42	26,28	-	-	6,5057
34	02,02,04Me06C*	777,3	836,13	-58,83	-	-	7,2066
35	02,02,05Me06C*	790,7	836,12	-45,42	-	-	7,2065
36	08C	800	792,11	7,89	797,82	2,18	6,8508
37	02,04,04Me06C*	809,7	852,18	-42,48	-	-	7,3363
38	02,03,05Me06C*	813,2	852,18	-38,98	-	-	7,3363
39	02,02Me07C*	816,2	849,45	-33,25	-	-	7,3142

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos lineares e ramificados</b>							
40	02,02,05,05Me06C*	820,1	906,78	-86,68	-	-	7,7776
41	02,04Me07C*	821,2	865,49	-44,29	-	-	7,4439
42	02,02,03,04Me05C	821,9	822,82	-0,92	828,47	-6,57	7,099
43	02,02,03Me06C	823,3	836,12	-12,82	841,74	-18,44	7,2065
44	02,02Me03Et05C	824,4	836,13	-11,73	841,75	-17,35	7,2066
45	04Et02Me06C*	824,9	865,49	-40,59	-	-	7,4439
46	02,06Me07C*	827,5	865,49	-37,99	-	-	7,4439
47	04,04Me07C*	828,6	849,43	-20,83	-	-	7,3141
48	02,05Me07C*	833,7	865,50	-31,80	-	-	7,4440
49	03,05Me07C*	834,4	865,50	-31,10	-	-	7,4440
50	03,03Me07C	837,5	849,45	-11,95	855,04	-17,54	7,3142
51	02,04Me03Et05C	838,4	852,18	-13,78	857,77	-19,37	7,3363
52	02,03,03Me06C	841,7	836,12	5,58	841,74	-0,04	7,2065
53	03Et02Me06C*	844,4	865,49	-21,09	-	-	7,4439
54	02,03,04Me06C	849,7	852,18	-2,48	857,77	-8,07	7,3363
55	03,03,04Me06C	855,1	836,12	18,98	841,74	13,36	7,2065
56	02,03Me07C	855,5	865,49	-9,99	871,05	-15,55	7,4439
57	03Et04Me06C	855,6	865,49	-9,89	871,05	-15,45	7,4439
58	02,02,03,03Me05C*	855,8	806,76	49,04	-	-	6,9692
59	03Et03Me06C	856	849,43	6,57	855,03	0,97	7,3141
60	03,04Me07C	858	865,48	-7,48	871,04	-13,04	7,4438
61	04Et07C*	858,2	878,79	-20,59	-	-	7,5514
62	02,03,03,04Me05C*	861,1	822,82	38,28	-	-	7,0990
63	04Me08C	863,3	878,80	-15,50	884,34	-21,04	7,5515
64	02Me08C	864,8	878,82	-14,02	884,35	-19,55	7,5516
65	03Et07C	867,4	878,80	-11,40	884,34	-16,94	7,5515
66	02,04,06Me07C*	870,1	952,21	-82,11	-	-	8,1448
67	03Me08C	870,8	878,82	-8,02	884,35	-13,55	7,5516
68	02,02,04,05Me06C*	872,1	922,83	-50,73	-	-	7,9074
69	02,02,06Me07C*	873	936,15	-63,15	-	-	8,0150
70	02,02,03,05Me06C*	873,3	922,83	-49,53	-	-	7,9074
71	02,03Me03Et05C*	875	836,13	38,87	-	-	7,2066
72	02,02,04Me07C*	875,7	936,15	-60,45	-	-	8,0150
73	02,02,05Me07C*	878,1	936,15	-58,05	-	-	8,0150
74	03,03Et05C*	880,2	849,45	30,75	-	-	7,3142
75	02,02Me04Et06C*	881,3	936,15	-54,85	-	-	8,0150
76	02,02,04,04Me06C	888,6	906,79	-18,19	912,27	-23,67	7,7777
77	02,04,04Me07C*	889,4	936,15	-46,75	-	-	8,0150
78	02,05Me03Et06C*	891,4	952,21	-60,81	-	-	8,1448
79	02,05,05Me07C*	891,7	936,15	-44,45	-	-	8,0150
80	09C	900	892,14	7,86	897,65	2,35	7,6593
81	02,02Me03Et06C*	902,1	936,15	-34,05	-	-	8,0150
82	02,03,03,05Me06C	903,3	922,83	-19,53	928,29	-24,99	7,9074
83	03Et02,02,04Me05C	903,9	922,83	-18,93	928,29	-24,39	7,9074
84	02,04,05Me07C*	906,7	952,19	-45,49	-	-	8,1447
85	04Et02Me07C*	907,4	965,51	-58,11	-	-	8,2523
86	03,03,05Me07C*	907,7	936,15	-28,45	-	-	8,0150

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos lineares e ramificados</b>							
87	02,02,03,04Me06C	908,8	922,83	-14,03	928,29	-19,49	7,9074
88	02,03,05Me07C*	912,9	952,21	-39,31	-	-	8,1448
89	02,02,03Me07C*	914,4	936,15	-21,75	-	-	8,0150
90	02,02Me08C*	914,9	949,47	-34,57	-	-	8,1227
91	02,04Me03Isoprop05C*	915,1	938,89	-23,79	-	-	8,0372
92	03Isoprop02Me06C*	915,5	952,19	-36,69	-	-	8,1447
93	02,04Me08C*	915,8	965,52	-49,72	-	-	8,2524
94	04,04Me08C*	918	963,81	-45,81	-	-	8,2386
95	02,03,06Me07C*	919	952,19	-33,19	-	-	8,1447
96	02,04Me04Et06C	920,7	936,15	-15,45	941,57	-20,87	8,0150
97	02,02,03,04,04Me05C*	921,7	893,48	28,22	-	-	7,6701
98	03,05Me08C*	921,8	965,52	-43,72	-	-	8,2524
99	02,05Me08C*	921,8	965,51	-43,71	-	-	8,2523
100	02,03,04,05Me06C	923,1	938,89	-15,79	944,31	-21,21	8,0372
101	05Et02Me07C*	924,8	965,51	-40,71	-	-	8,2523
102	04Isoprop07C*	925	965,51	-40,51	-	-	8,2523
103	02,07Me08C*	928,5	965,52	-37,02	-	-	8,2524
104	02,02,03,03Me06C*	928,8	906,78	22,02	-	-	7,7776
105	03,06Me08C*	929	965,52	-36,52	-	-	8,2524
106	02,04Me03Et06C*	929,8	952,19	-22,39	-	-	8,1447
107	02,06Me08C*	931,5	965,52	-34,02	-	-	8,2524
108	02,03,03Me07C	931,7	936,15	-4,45	941,57	-9,87	8,0150
109	03,03Me08C	932	949,47	-17,47	954,87	-22,87	8,1227
110	03,04,04Me07C	932,2	936,13	-3,93	941,56	-9,36	8,0149
111	02,03,04Me07C	933,4	952,19	-18,79	957,59	-24,19	8,1447
112	02,03,04,04Me06C	935	922,83	12,17	928,29	6,71	7,9074
113	04Et03Me07C*	935,7	965,51	-29,81	-	-	8,2523
114	03,04Me08C*	936	965,51	-29,51	-	-	8,2523
115	03,03,04Me07C	936,6	936,13	0,47	941,56	-4,96	8,0149
116	04Et04Me07C	937,6	949,45	-11,85	954,85	-17,25	8,1225
117	03,03Me04Et06C	937,8	936,15	1,65	941,57	-3,77	8,0150
118	03Et04Me07C*	940,5	965,51	-25,01	-	-	8,2523
119	03Et02Me07C*	941	965,52	-24,52	-	-	8,2524
120	04,05Me08C*	943,1	965,49	-22,39	-	-	8,2522
121	03,04,05Me07C	945	952,19	-7,19	957,59	-12,59	8,1447
122	03,04Et06C	945,8	965,52	-19,72	970,89	-25,09	8,2524
123	02,03,03,04Me06C*	949,1	922,83	26,27	-	-	7,9074
124	02,03Me04Et06C	949,4	952,21	-2,81	957,60	-8,20	8,1448
125	04Et08C*	951,5	978,82	-27,32	-	-	8,3599
126	02,03Me08C	952,1	965,52	-13,42	970,89	-18,79	8,2524
127	02Et02Me07C	953	956,65	-3,65	962,03	-9,03	8,1807
128	02,02,03,03,04Me05C*	953,4	893,48	59,92	-	-	7,6701
129	03,03Et06C	954,1	949,46	4,64	954,86	-0,76	8,1226
130	05Me09C*	957,4	978,83	-21,43	-	-	8,3600
131	04Me09C	960	978,83	-18,83	984,17	-24,17	8,3600
132	03Et08C	964	978,83	-14,83	984,17	-20,17	8,3600
133	03,04Me03Et06C*	964,6	936,15	28,45	-	-	8,0150



Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos Lineares e Ramificados</b>							
134	03Et02,02,03Me05C*	965,7	906,79	58,91	-	-	7,7777
135	03Et02,03,04Me05C*	969,4	922,83	46,57	-	-	7,9074
136	03,03,04,04Me06C*	983,7	906,78	76,92	-	-	7,7776
137	10C	1000	992,17	7,83	997,48	2,52	8,4678
138	11C	1100	1092,19	7,81	1097,31	2,69	9,2763
139	06Me11C*	1151,8	1178,88	-27,08	-	-	9,9770
140	04Me11C*	1158,6	1178,88	-20,28	-	-	9,9770
141	12C	1200	1192,22	7,78	1197,14	2,86	10,0848
142	05,07Me11C*	1190,4	1265,58	-75,18	-	-	10,6778
143	04,06Me11C*	1193	1265,58	-72,58	-	-	10,6778
144	03,05Me11C*	1207,2	1265,60	-58,40	-	-	10,6779
145	02,04Me11C*	1208,2	1265,60	-57,40	-	-	10,6779
146	02,05Me11C*	1210,4	1265,58	-55,18	-	-	10,6778
147	02,06Me11C*	1210,4	1265,58	-55,18	-	-	10,6778
148	02,07Me11C*	1215,8	1265,58	-49,78	-	-	10,6778
149	05,06Me11C*	1223,4	1265,57	-42,17	-	-	10,6777
150	04,05Me11C*	1230,4	1265,57	-35,17	-	-	10,6777
151	02,09Me11C*	1232,6	1265,60	-33,00	-	-	10,6779
152	03,04Me11C	1247	1265,58	-18,58	1270,36	-23,36	10,6778
153	02,03Me11C	1251,4	1265,60	-14,20	1270,38	-18,98	10,6779
<b>Alcanos Metil Ramificados</b>							
154	02Me09C	966,5	959,17	7,33	964,55	1,95	8,2011
155	03Me09C	973	959,76	13,24	965,14	7,86	8,2059
156	02Me11C	1166,5	1159,22	7,28	1164,21	2,29	9,8181
157	03Me11C	1172,5	1160,96	11,54	1165,94	6,56	9,8321
158	02Me13C	1366,5	1359,28	7,22	1363,87	2,63	11,4351
159	03Me13C	1373	1362,15	10,85	1366,74	6,26	11,4583
160	02Me15C	1566,5	1559,33	7,17	1563,53	2,97	13,0521
161	03Me15C	1573,7	1563,35	10,35	1567,54	6,16	13,0846
162	02Me17C	1765,8	1759,38	6,42	1763,19	2,61	14,6691
163	03Me17C	1774	1764,54	9,46	1768,34	5,66	14,7108
164	02Me19C	1966	1959,43	6,57	1962,85	3,15	16,2861
165	03Me19C	1974,3	1965,73	8,57	1969,14	5,16	16,3370
166	10Me19C	1943	1936,16	6,84	1939,63	3,37	16,0980
167	02Me21C	2166	2159,49	6,51	2162,51	3,49	17,9031
168	03Me21C	2174,5	2166,92	7,58	2169,93	4,57	17,9632
169	11Me21C	2141	2134,66	6,34	2137,73	3,27	17,7024
170	02Me23C	2364	2359,54	4,46	2362,17	1,83	19,5201
171	03Me23C	2374,5	2368,11	6,39	2370,73	3,77	19,5894
172	12Me23C	2337	2333,27	3,73	2335,96	1,04	19,3078
173	02Me25C	2563	2559,57	3,43	2561,81	1,19	21,1369
174	03Me25C	2574,4	2569,30	5,10	2571,53	2,87	21,2156
175	13Me25C	2534,5	2531,98	2,52	2534,27	0,23	20,9139
176	02Me27C	2763	2759,62	3,38	2761,47	1,53	22,7539
177	03Me27C	2774,4	2770,47	3,93	2772,30	2,10	22,8416
178	14Me27C	2733	2730,79	2,21	2732,70	0,30	22,5209
179	02Me29C	2962,2	2959,67	2,53	2961,13	1,07	24,3709

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

**(continuação)**

<b>N<sup>o</sup></b>	<b>COMPOSTOS<sup>a</sup></b>	<b><math>IR_{Exp}</math></b>	<b><math>IR_{Calc}</math> (Eq. 17)</b>	<b><math>\Delta IR</math> (Eq. 17)</b>	<b><math>IR_{Calc}</math> (Eq. 18)</b>	<b><math>\Delta IR</math> (Eq. 18)</b>	<b><math>I_{ET}</math></b>
<b>Alcanos Metil Ramificados</b>							
180	03Me29C	2974	2971,67	2,33	2973,11	0,89	24,4679
181	15Me29C	2931,5	2929,68	1,82	2931,20	0,30	24,1285
182	02Me31C	3161,5	3159,71	1,79	3160,78	0,72	25,9878
183	03Me31C	3174,1	3172,86	1,24	3173,90	0,20	26,0941
184	04Me31C	3157,5	3150,57	6,93	3151,65	5,85	25,9139
185	05Me31C	3150	3147,30	2,70	3148,39	1,61	25,8875
186	06Me31C	3143,2	3144,54	-1,34	3145,64	-2,44	25,8652
187	07Me31C	3140	3142,16	-2,16	3143,26	-3,26	25,8459
188	13Me31C	3130,8	3132,13	-1,33	3133,26	-2,46	25,7649
189	16Me31C	3129,8	3128,66	1,14	3129,79	0,01	25,7368
190	02Me33C	3362	3359,76	2,24	3360,44	1,56	27,6048
191	03Me33C	3374,5	3374,05	0,45	3374,70	-0,20	27,7203
192	04Me33C	3357,5	3350,62	6,88	3351,31	6,19	27,5309
193	05Me33C	3350	3347,35	2,65	3348,05	1,95	27,5045
194	06Me33C	3343,7	3344,60	-0,90	3345,30	-1,60	27,4822
195	13Me33C	3328,5	3332,19	-3,69	3332,92	-4,42	27,3819
196	17Me33C	3328,5	3327,68	0,82	3328,42	0,08	27,3455
197	02Me35C	3562	3559,82	2,18	3560,10	1,90	29,2218
198	03Me35C	3574,3	3575,24	-0,94	3575,50	-1,20	29,3465
199	18Me35C	3527,3	3526,76	0,54	3527,11	0,19	28,9546
200	08,12Me22C	2267	2272,86	-5,86	2275,67	-8,67	18,8195
201	03,09Me23C	2410	2404,25	5,75	2406,80	3,20	19,8815
202	05,09Me24C	2485	2483,08	1,92	2485,48	-0,48	20,5187
203	03,11Me25C	2609	2603,45	5,55	2605,61	3,39	21,4916
204	03,15Me25C	2605	2600,01	4,99	2602,17	2,83	21,4638
205	05,11Me25C	2582	2581,12	0,88	2583,32	-1,32	21,3111
206	05,17Me25C	2585	2576,21	8,79	2578,42	6,58	21,2714
207	07,11Me25C	2577	2575,96	1,04	2578,17	-1,17	21,2694
208	02,06Me26C	2704	2699,03	4,97	2701,00	3,00	22,2642
209	04,08Me26C	2695	2687,49	7,51	2689,48	5,52	22,1709
210	05,11Me26C	2682	2681,16	0,84	2683,16	-1,16	22,1197
211	06,10Me26C	2678	2679,36	-1,36	2681,37	-3,37	22,1052
212	07,11Me26C	2675	2676,00	-1,00	2678,01	-3,01	22,0780
213	03,07Me27C	2809	2808,91	0,09	2810,66	-1,66	23,1523
214	03,15Me27C	2805	2801,21	3,79	2802,98	2,02	23,0901
215	05,11Me27C	2782	2781,18	0,82	2782,99	-0,99	22,9282
216	05,17Me27C	2786	2776,26	9,74	2778,08	7,92	22,8884
217	07,13Me27C	2774	2774,23	-0,23	2776,05	-2,05	22,8720
218	09,19Me27C	2765	2765,73	-0,73	2767,57	-2,57	22,8033
219	02,06Me28C	2905	2899,09	5,91	2900,66	4,34	23,8812
220	02,10Me28C	2899	2894,58	4,42	2896,17	2,83	23,8448
221	04,10Me28C	2895	2885,44	9,56	2887,04	7,96	23,7709
222	05,15Me28C	2882	2877,78	4,22	2879,40	2,60	23,7090
223	07,13Me28C	2873	2874,26	-1,26	2875,88	-2,88	23,6805
224	03,07Me29C	3008	3010,10	-2,10	3011,46	-3,46	24,7785
225	03,13Me29C	3004	3004,04	-0,04	3005,41	-1,41	24,7295

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos Metil Ramificados</b>							
226	05,13Me29C	2982	2979,44	2,56	2980,86	1,14	24,5307
227	05,19Me29C	2983	2974,94	8,06	2976,37	6,63	24,4943
228	07,17Me29C	2973	2971,16	1,84	2972,60	0,40	24,4638
229	02,06Me30C	3105	3099,14	5,86	3100,32	4,68	25,4982
230	02,10Me30C	3099	3094,64	4,36	3095,83	3,17	25,4618
231	02,12Me30C	3095	3092,75	2,25	3093,95	1,05	25,4466
232	03,07Me30C	3108	3110,69	-2,69	3111,86	-3,86	25,5916
233	04,10Me30C	3094	3085,49	8,51	3086,70	7,30	25,3879
234	06,10Me30C	3075	3079,47	-4,47	3080,69	-5,69	25,3392
235	03,07Me31C	3209	3211,29	-2,29	3212,26	-3,26	26,4047
236	03,13Me31C	3203,5	3205,23	-1,73	3206,20	-2,70	26,3557
237	03,15Me31C	3209	3203,59	5,41	3204,57	4,43	26,3425
238	05,13Me31C	3180,5	3179,49	1,01	3180,52	-0,02	26,1477
239	05,17Me31C	3182	3176,36	5,64	3177,40	4,60	26,1224
240	07,11Me31C	3170,2	3176,13	-5,93	3177,16	-6,96	26,1205
241	11,21Me31C	3162,9	3161,29	1,61	3162,36	0,54	26,0006
242	02,08Me32C	3297	3296,80	0,20	3297,60	-0,60	27,0959
243	04,08Me32C	3292	3287,65	4,35	3288,46	3,54	27,0219
244	06,10Me32C	3273,5	3279,52	-6,02	3280,35	-6,85	26,9562
245	08,12Me32C	3266	3273,12	-7,12	3273,97	-7,97	26,9045
246	09,21Me32C	3262	3264,59	-2,59	3265,45	-3,45	26,8355
247	14,18Me32C	3257,5	3259,28	-1,78	3260,15	-2,65	26,7926
248	03,09Me33C	3403	3410,23	-7,23	3410,80	-7,80	28,0127
249	03,15Me33C	3409	3404,78	4,22	3405,37	3,63	27,9687
250	05,17Me33C	3380	3376,42	3,58	3377,06	2,94	27,7394
251	05,19Me33C	3382	3375,04	6,96	3375,69	6,31	27,7283
252	07,17Me33C	3370	3371,27	-1,27	3371,92	-1,92	27,6978
253	11,23Me33C	3362,4	3360,15	2,25	3360,82	1,58	27,6079
254	02,10Me34C	3494	3494,74	-0,74	3495,15	-1,15	28,6958
255	04,16Me34C	3489	3480,44	8,56	3480,88	8,12	28,5802
256	06,10Me34C	3473,8	3479,57	-5,77	3480,01	-6,21	28,5732
257	08,12Me34C	3465	3473,18	-8,18	3473,63	-8,63	28,5215
258	12,22Me34C	3461,4	3459,33	2,07	3459,81	1,59	28,4096
259	13,17Me34C	3455	3461,27	-6,27	3461,75	-6,75	28,4253
260	03,07Me35C	3609,5	3613,67	-4,17	3613,85	-4,35	29,6571
261	03,15Me35C	3601	3605,98	-4,98	3606,17	-5,17	29,5949
262	05,09Me35C	3580	3583,38	-3,38	3583,62	-3,62	29,4123
263	05,19Me35C	3580,5	3575,10	5,40	3575,35	5,15	29,3453
264	07,17Me35C	3569,7	3571,32	-1,62	3571,58	-1,88	29,3148
265	09,21Me35C	3561	3564,67	-3,67	3564,94	-3,94	29,2610
266	02,12Me36C	3695	3692,91	2,09	3692,93	2,07	30,2976
267	05,17Me36C	3680	3676,50	3,50	3676,55	3,45	30,1649
268	13,23Me36C	3661	3657,47	3,53	3657,56	3,44	30,0111
269	03,15Me37C	3801	3807,17	-6,17	3806,96	-5,96	31,2211
270	05,09Me37C	3779	3783,44	-4,44	3783,28	-4,28	31,0293
271	05,17Me37C	3780	3776,52	3,48	3776,38	3,62	30,9734
272	13,23Me37C	3759	3757,49	1,51	3757,39	1,61	30,8196

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos Metil Ramificados</b>							
273	05,17Me38C	3878	3876,52	1,48	3876,18	1,82	31,7817
274	04,08,12Me24C	2520	2509,96	10,04	2512,30	7,70	20,7359
275	05,09,13Me25C	2610	2605,13	4,87	2607,29	2,71	21,5052
276	04,08,12Me26C	2719	2710,01	8,99	2711,96	7,04	22,3529
277	03,07,11Me27C	2838	2832,06	5,94	2833,76	4,24	23,3394
278	04,08,2Me28C	2918	2910,04	7,96	2911,59	6,41	23,9697
279	03,07,11Me29C	3037	3033,25	3,75	3034,56	2,44	24,9656
280	05,13,17Me29C	3007	2999,62	7,38	3001,00	6,00	24,6938
281	06,14,18Me30C	3100	3095,61	4,39	3096,81	3,19	25,4697
282	03,07,11Me31C	3236,5	3234,44	2,06	3235,36	1,14	26,5918
283	05,13,17Me31C	3205,4	3199,67	5,73	3200,66	4,74	26,3108
284	07,13,17Me31C	3191,3	3194,51	-3,21	3195,51	-4,21	26,2691
285	11,15,19Me31C	3181	3184,78	-3,78	3185,79	-4,79	26,1904
286	02,10,16Me32C	3324	3315,30	8,70	3316,06	7,94	27,2454
287	04,12,16Me32C	3316	3304,26	11,74	3305,05	10,95	27,1562
288	06,14,18Me32C	3299	3295,65	3,35	3296,45	2,55	27,0866
289	12,16,20Me32C	3281	3282,18	-1,18	3283,01	-2,01	26,9777
290	03,07,15Me33C	3436,5	3433,67	2,83	3434,20	2,30	28,2022
291	05,13,17Me33C	3405	3399,71	5,29	3400,31	4,69	27,9277
292	07,11,15Me33C	3389	3397,25	-8,25	3397,85	-8,85	27,9078
293	11,15,19Me33C	3379,6	3384,82	-5,22	3385,44	-5,84	27,8073
294	02,10,16Me34C	3524	3515,35	8,65	3515,72	8,28	28,8624
295	04,08,12Me34C	3515,5	3510,21	5,29	3510,59	4,92	28,8208
296	06,14,18Me34C	3497	3495,71	1,29	3496,11	0,89	28,7036
297	08,12,16Me34C	3486,4	3493,79	-7,39	3494,20	-7,80	28,6881
298	12,16,20Me34C	3478	3482,23	-4,23	3482,67	-4,67	28,5947
299	03,07,15Me35C	3636,3	3634,86	1,44	3635,00	1,30	29,8284
300	05,09,13Me35C	3605	3605,38	-0,38	3605,57	-0,57	29,5901
301	07,11,15Me35C	3588,3	3597,30	-9,00	3597,51	-9,21	29,5248
302	13,17,21Me35C	3577	3579,80	-2,80	3580,04	-3,04	29,3833
303	13,17,23Me35C	3583	3579,02	3,98	3579,26	3,74	29,3770
304	04,08,16Me36C	3715	3708,36	6,64	3708,36	6,64	30,4225
305	08,12,16Me36C	3685	3693,84	-8,84	3693,86	-8,86	30,3051
306	14,18,22Me36C	3676	3677,48	-1,48	3677,54	-1,54	30,1729
307	03,07,15Me37C	3835	3836,05	-1,05	3835,80	-0,80	31,4546
308	05,13,17Me37C	3803	3799,82	3,18	3799,63	3,37	31,1617
309	07,13,19Me37C	3784	3793,80	-9,80	3793,63	-9,63	31,1131
310	15,19,23Me37C	3775	3775,30	-0,30	3775,16	-0,16	30,9635
311	16,20,24Me38C	3873,5	3873,21	0,29	3872,88	0,62	31,7549
312	05,13,17Me39C	4001	3999,86	1,14	3999,28	1,72	32,7786
313	15,19,23Me39C	3972,4	3975,34	-2,94	3974,80	-2,40	32,5804
314	14,18,22Me40C	4071	4077,59	-6,59	4076,86	-5,86	33,4069
315	03,07,11,15Me29C	3062	3059,78	2,22	3061,05	0,95	25,1801
316	03,07,11,15Me31C	3261	3260,96	0,04	3261,83	-0,83	26,8062
317	04,08,12,16Me31C	3249	3235,91	13,09	3236,83	12,17	26,6037
318	03,07,11,15Me33C	3459	3462,15	-3,15	3462,63	-3,63	28,4324
319	04,08,12,16Me33C	3448	3435,95	12,05	3436,47	11,53	28,2206

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcanos Metil Ramificados</b>							
320	03,07,11,15Me35C	3658	3663,34	-5,34	3663,42	-5,42	30,0586
321	07,11,15,19Me35C	3628	3621,37	6,63	3621,53	6,47	29,7193
322	09,13,17,21Me35C	3617	3613,62	3,38	3613,80	3,20	29,6567
323	11,15,19,24Me35C	3605	3606,41	-1,41	3606,60	-1,60	29,5984
324	06,10,12,16Me36C	3723	3727,89	-4,89	3727,84	-4,84	30,5803
325	08,12,16,20Me36C	3713	3717,37	-4,37	3717,35	-4,35	30,4953
326	10,14,18,22Me36C	3703,5	3710,17	-6,67	3710,16	-6,66	30,4371
327	03,07,11,15Me37C	3855	3864,53	-9,53	3864,22	-9,22	31,6848
328	07,11,15,19Me37C	3823	3821,42	1,58	3821,19	1,81	31,3363
329	09,13,17,21Me37C	3813	3813,67	-0,67	3813,46	-0,46	31,2737
330	11,15,19,24Me37C	3803	3806,46	-3,46	3806,26	-3,26	31,2154
331	10,14,18,22Me38C	3900	3910,22	-10,22	3909,82	-9,82	32,0541
<b>Alcenos Lineares</b>							
332	1-Penteno	482,6	472,95	9,65	479,28	3,32	4,2710
333	1-Hexeno	583,8	572,97	10,83	579,11	4,69	5,0795
334	1-Hepteno	683,1	673,00	10,10	678,94	4,16	5,8880
335	1-Octeno	782,6	773,02	9,58	778,77	3,83	6,6965
336	1-Noneno	882,5	873,05	9,45	878,60	3,90	7,5050
337	1-Deceno	982,5	973,08	9,42	978,43	4,07	8,3135
338	1-Undeceno	1082,4	1073,10	9,30	1078,26	4,14	9,1220
339	1-Dodeceno	1183	1173,13	9,87	1178,09	4,91	9,9305
340	1-Trideceno	1283,1	1273,16	9,94	1277,92	5,18	10,7390
341	1-Tetradeceno	1383,2	1373,18	10,02	1377,75	5,45	11,5475
342	<i>Trans</i> -2-Penteno	499,5	489,61	9,89	495,91	3,59	4,4057
343	<i>Cis</i> -2-Penteno	505,4	496,89	8,51	503,17	2,23	4,4645
344	<i>Trans</i> -2-Hexeno	596,5	589,64	6,86	595,74	0,76	5,2142
345	<i>Cis</i> -2-Hexeno	604,9	596,91	7,99	603,00	1,90	5,2730
346	<i>Trans</i> -2-Hepteno	698,7	689,66	9,04	695,57	3,13	6,0227
347	<i>Cis</i> -2-Hepteno	704,7	696,94	7,76	702,83	1,87	6,0815
348	<i>Trans</i> -2-Octeno	797,5	789,69	7,81	795,40	2,10	6,8312
349	<i>Cis</i> -2-Octeno	803,2	796,96	6,24	802,66	0,54	6,8900
350	<i>Trans</i> -2-Noneno	896,4	889,72	6,68	895,23	1,17	7,6397
351	<i>Cis</i> -2-Noneno	901,9	896,99	4,91	902,49	-0,59	7,6985
352	<i>Trans</i> -2-Deceno	996,7	989,74	6,96	995,06	1,64	8,4482
353	<i>Cis</i> -2-Deceno	1001,7	997,02	4,68	1002,32	-0,62	8,5070
354	<i>Trans</i> -2-Undeceno	1096,6	1089,77	6,83	1094,89	1,71	9,2567
355	<i>Cis</i> -2-Undeceno	1101,5	1097,04	4,46	1102,15	-0,65	9,3155
356	<i>Trans</i> -2-Dodeceno	1196,9	1189,79	7,11	1194,72	2,18	10,0652
357	<i>Cis</i> -2-Dodeceno	1201,7	1197,07	4,63	1201,98	-0,28	10,1240
358	<i>Trans</i> -2-Trideceno	1297	1289,82	7,18	1294,55	2,45	10,8737
359	<i>Cis</i> -2-Trideceno	1301,6	1297,10	4,50	1301,81	-0,21	10,9325
360	<i>Trans</i> -2-tetradeceno	1396,9	1389,85	7,05	1394,38	2,52	11,6822
361	<i>Trans</i> -3-Hexeno	591,1	579,81	11,29	585,94	5,16	5,1348
362	<i>Cis</i> -3-Hexeno	593,3	584,74	8,56	590,85	2,45	5,1746
363	<i>Trans</i> -3-Hepteno	687,4	679,83	7,57	685,75	1,65	5,9432
364	<i>Cis</i> -3-Hepteno	692	684,76	7,24	690,68	1,32	5,9831
365	<i>Trans</i> -3-Octeno	788,2	779,85	8,35	785,59	2,61	6,7517

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcenos Lineares</b>							
366	<i>Cis</i> -3-Octeno	789,8	784,79	5,01	790,51	-0,71	6,7916
367	<i>Trans</i> -3-Noneno	886,4	879,88	6,52	885,42	0,98	7,5602
368	<i>Cis</i> -3-Noneno	887,5	884,82	2,68	890,34	-2,84	7,6001
369	<i>Trans</i> -3-Deceno	985,8	979,91	5,89	985,25	0,55	8,3687
370	<i>Cis</i> -3-Deceno	985,8	984,84	0,96	990,17	-4,37	8,4086
371	<i>Trans</i> -3-Undeceno	1085,4	1084,87	0,53	1090,00	-4,60	9,2171
372	<i>Cis</i> -3-Undeceno	1085,3	1079,93	5,37	1085,08	0,22	9,1772
373	<i>Trans</i> -3-Dodeceno	1185,1	1184,90	0,20	1189,83	-4,73	10,0256
374	<i>Cis</i> -3-Dodeceno	1185,1	1179,96	5,14	1184,91	0,19	9,9857
375	<i>Trans</i> -3-Trideceno	1284,9	1284,92	-0,02	1289,66	-4,76	10,8341
376	<i>Cis</i> -3-Trideceno	1284,4	1279,98	4,42	1284,74	-0,34	10,7942
377	<i>Trans</i> -3-Tetradeceno	1384,6	1384,95	-0,35	1389,49	-4,89	11,6426
378	<i>Cis</i> -3-Tetradeceno	1384,1	1380,01	4,09	1384,57	-0,47	11,6027
379	<i>Trans</i> -4-Octeno	784,1	774,94	9,16	780,68	3,42	6,7120
380	<i>Cis</i> -4-Octeno	788,2	777,42	10,78	783,15	5,05	6,7320
381	<i>Trans</i> -4-Noneno	884,2	874,97	9,23	880,51	3,69	7,5205
382	<i>Cis</i> -4-Noneno	885,4	877,44	7,96	882,98	2,42	7,5405
383	<i>Trans</i> -4-Deceno	982,5	974,99	7,51	980,34	2,16	8,3290
384	<i>Cis</i> -4-Deceno	982,8	977,47	5,33	982,81	-0,01	8,3490
385	<i>Trans</i> -4-Undeceno	1081,1	1077,50	3,60	1082,64	-1,54	9,1575
386	<i>Cis</i> -4-Undeceno	1080,5	1075,02	5,48	1080,17	0,33	9,1375
387	<i>Trans</i> -4-Dodeceno	1180,6	1177,52	3,08	1182,47	-1,87	9,9660
388	<i>Cis</i> -4-Dodeceno	1179,6	1175,05	4,55	1180,00	-0,40	9,9460
389	<i>Trans</i> -4-Trideceno	1279,9	1277,55	2,35	1282,30	-2,40	10,7745
390	<i>Cis</i> -4-Trideceno	1278,6	1275,07	3,53	1279,83	-1,23	10,7545
391	<i>Trans</i> -4-Tetradeceno	1379,3	1377,57	1,73	1382,13	-2,83	11,5830
392	<i>Cis</i> -4-Tetradeceno	1377,7	1375,10	2,60	1379,66	-1,96	11,5630
393	<i>Trans</i> -5-Deceno	984,1	974,99	9,11	980,34	3,76	8,3290
394	<i>Cis</i> -5-Deceno	981,6	970,00	11,60	975,35	6,25	8,2886
395	<i>Trans</i> -5-Undeceno	1081,8	1075,02	6,78	1080,17	1,63	9,1375
396	<i>Cis</i> -5-Undeceno	1078,2	1070,02	8,18	1075,19	3,01	9,0971
397	<i>Trans</i> -5-Dodeceno	1180,6	1175,05	5,55	1180,00	0,60	9,9460
398	<i>Cis</i> -5-Dodeceno	1175,6	1170,05	5,55	1175,02	0,58	9,9056
399	<i>Trans</i> -5-Trideceno	1279,5	1275,07	4,43	1279,83	-0,33	10,7545
400	<i>Cis</i> -5-Trideceno	1273,8	1270,08	3,72	1274,85	-1,05	10,7141
401	<i>Trans</i> -5-Tetradeceno	1378,4	1375,10	3,30	1379,66	-1,26	11,5630
402	<i>Cis</i> -4-Tetradeceno	1372	1370,10	1,90	1374,68	-2,68	11,5226
403	<i>Trans</i> -6-Dodeceno	1179,6	1172,52	7,08	1177,48	2,12	9,9256
404	<i>Cis</i> -6-Dodeceno	1175	1167,57	7,43	1172,55	2,45	9,8856
405	<i>Trans</i> -6-Trideceno	1277,4	1272,55	4,85	1277,32	0,08	10,7341
406	<i>Cis</i> -6-Trideceno	1271,2	1267,60	3,60	1272,38	-1,18	10,6941
407	<i>Trans</i> -6-Tetradeceno	1375,7	1372,58	3,12	1377,15	-1,45	11,5426
408	<i>Cis</i> -6-Tetradeceno	1368,6	1367,63	0,97	1372,21	-3,61	11,5026
409	<i>Trans</i> -7-Tetradeceno	1374,5	1371,36	3,14	1375,94	-1,44	11,5328
410	<i>Cis</i> -7-Tetradeceno	1366,7	1365,10	1,60	1369,69	-2,99	11,4822
<b>Alcenos Lineares e Ramificados</b>							
411	2-Metil-1-propeno	383	376,17	6,83	382,70	0,30	3,4888

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)

N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Alcenos Lineares e Ramificados</b>							
412	1-Buteno	384	373,29	10,71	379,82	4,18	3,4655
413	<i>trans</i> -2-Buteno	405	389,57	15,43	396,07	8,93	3,5971
414	<i>cis</i> - 2-Buteno	417	396,87	20,13	403,35	13,65	3,6561
415	3-Metil-1-buteno	451	444,76	6,24	451,15	-0,15	4,0432
416	2-Metil-1-buteno	488	476,20	11,80	482,53	5,47	4,2973
417	3,3-Dimetil-1-buteno	509	498,05	10,95	504,33	4,67	4,4739
418	2-Metil-2-buteno	514	494,08	19,92	500,37	13,63	4,4418
419	4-Metil-1-penteno	551	533,43	17,57	539,65	11,35	4,7599
420	3-Metil-1-penteno	554	545,42	8,58	551,61	2,39	4,8568
421	<i>cis</i> -4-Metil-2-penteno	557	548,33	8,67	554,51	2,49	4,8803
422	2,3-Dimetil-1-buteno	560	543,68	16,32	549,87	10,13	4,8427
423	<i>trans</i> -4-Metil-2-penteno	562	555,03	6,97	561,20	0,80	4,9345
424	2-Metil-1-penteno	581	576,23	4,77	582,36	-1,36	5,1058
425	2-Etil-1-buteno	592	576,23	15,77	582,36	9,64	5,1058
426	2-Metil-2-penteno	598	594,10	3,90	600,20	-2,20	5,2503
427	4,4-Dimetil-1-penteno	608	596,92	11,08	603,01	4,99	5,2731
428	<i>trans</i> -3-Metil-2-penteno	613	602,69	10,31	608,77	4,23	5,3197
429	<i>trans</i> -4,4-Dimetil-2-penteno	615	615,35	-0,35	621,40	-6,40	5,4220
430	2,3-Dimetil-2-buteno	626	597,34	28,66	603,43	22,57	5,2765
431	3,3-Dimetil-1-penteno	630	616,09	13,91	622,14	7,86	5,4280
432	2,3,3-Trimetil-1-buteno	632	614,33	17,67	620,39	11,61	5,4138
433	<i>cis</i> -4,4-Dimetil-2-penteno	639	619,00	20,00	625,04	13,96	5,4515
434	2,4-Dimetil-1-penteno	640	631,71	8,29	637,74	2,26	5,5543
435	3,4-Dimetil-1-penteno	641	632,12	8,88	638,14	2,86	5,5576
436	3-Metil-1-hexeno	647	645,45	1,55	651,44	-4,44	5,6653
437	2,3-Dimetil-1-penteno	654	643,70	10,30	649,70	4,30	5,6512
438	<i>cis</i> -4-Metil-2-hexeno	657	648,35	8,65	654,34	2,66	5,6888
439	<i>trans</i> -4-Metil-2-hexeno	667	655,11	11,89	661,08	5,92	5,7434
440	<i>cis</i> -3,4-Dimetil-2-penteno	672	658,00	14,00	663,97	8,03	5,7668
441	2-Metil-1-hexeno	677	676,24	0,76	682,17	-5,17	5,9142
442	<i>trans</i> -3,4-Dimetil-2-penteno	679	667,48	11,52	673,43	5,57	5,8434
443	<i>cis</i> -3-Metil-3-hexeno	685	683,51	1,49	689,43	-4,43	5,9730
444	2-Metil-2-hexeno	691	694,13	-3,13	700,03	-9,03	6,0588
445	<i>cis</i> -3-Metil-2-hexeno	695	687,68	7,32	693,60	1,40	6,0067
446	2,3-Dimetil-2-penteno	705	697,37	7,63	703,26	1,74	6,0850
447	2,4,4-Trimetil -1-penteno	708	695,19	12,81	701,09	6,91	6,0674
448	2,4,4-Trimetil -2-penteno	718	719,22	-1,22	725,07	-7,07	6,2616
449	<i>cis</i> -2,2-Dimetil -3-hexeno	720	712,93	7,07	718,80	1,20	6,2108
450	2,3-Dimetil-1-hexeno	741	743,72	-2,72	749,52	-8,52	6,4596
451	2,5-Dimetil-2-hexeno	751	754,60	-3,60	760,38	-9,38	6,5476
452	<i>trans</i> -2-Metil-3-hepteno	757	750,22	6,78	756,01	0,99	6,5122
453	2,3-Dimetil-2-hexeno	790	797,40	-7,40	803,09	-13,09	6,8935
<b>Ésteres</b>							
454	Acetato de metila	457,6	474,52	-16,92	480,85	-23,25	4,2837
455	Acetato de etila	546	549,92	-3,92	556,11	-10,11	4,8932
456	Formiato de propila	560,8	558,21	2,59	564,38	-3,58	4,9602

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Ésteres</b>							
457	Propionato de metila	565,9	561,03	4,87	567,19	-1,29	4,9803
458	Acetato de isopropila	601	593,19	7,81	599,28	1,72	5,2429
459	Isobutirato de metila	628,9	615,05	13,85	621,10	7,80	5,4196
460	Acetato de terc-butila	637	628,04	8,96	634,07	2,93	5,5246
461	Propionato de etila	645,7	636,43	9,27	642,44	3,26	5,5924
462	Acetato de propila	648,6	645,05	3,55	651,05	-2,45	5,6621
463	Butirato de metila	661,3	653,70	7,60	659,68	1,62	5,7320
464	Formiato de butila	665,9	655,80	10,10	661,78	4,12	5,7490
465	Isobutirato de etila	701,6	690,45	11,15	696,36	5,24	6,0291
466	2-metilbutirato de metila	720,5	707,73	12,77	713,60	6,90	6,1687
467	Butirato de etila	739,2	737,84	1,36	743,65	-4,45	6,4121
468	Propionato de propila	746,1	731,58	14,52	737,40	8,70	6,3615
469	Acetato de butila	751,7	742,64	9,06	748,44	3,26	6,4509
470	Pentanoato de metila	764,4	752,99	11,41	758,78	5,62	6,5346
471	Formiato de pentila	766,6	755,83	10,77	761,61	4,99	6,5575
472	Butirato de isopropila	779,3	772,36	6,94	778,10	1,20	6,6911
473	2-Metilbutirato de etila	792,3	783,12	9,18	788,84	3,46	6,7781
474	Isopentanoato de etila	795,2	792,78	2,42	798,49	-3,29	6,8562
475	Isobutirato de propila	796	785,59	10,41	791,31	4,69	6,7981
476	Acetato de isopentila	816,5	811,80	4,70	817,47	-0,97	7,0099
477	Butirato de propila	837,5	832,97	4,53	838,59	-1,09	7,1810
478	Isopentanoato de isopropila	837,9	836,05	1,85	841,67	-3,77	7,2059
479	Pentanoato de etila	840,2	828,40	11,80	834,04	6,16	7,1441
480	Propionato de butila	846,8	829,16	17,64	834,79	12,01	7,1502
481	Acetato de pentila	852,1	842,67	9,43	848,27	3,83	7,2594
482	Isobutirato de metilpropila	855	843,28	11,72	848,89	6,11	7,2644
483	Hexanoate de metila	864,8	853,02	11,78	858,61	6,19	7,3431
484	Formiato de hexila	868,9	855,84	13,06	861,42	7,48	7,3659
485	Pentanoato de isopropila	878,7	871,65	7,05	877,20	1,50	7,4937
486	2-Metilbutirato de propila	887,9	878,26	9,64	883,80	4,10	7,5471
487	Isobutirato de butila	893,8	883,17	10,63	888,70	5,10	7,5868
488	Butirato de isobutila	898,6	882,80	15,80	888,33	10,27	7,5838
489	Isopentanoato de propila	902,5	887,92	14,58	893,44	9,06	7,6252
490	4-Metilpentanoato de etila	905,8	899,24	6,56	904,74	1,06	7,7167
491	Propionato de isopentila	912,9	898,30	14,60	903,80	9,10	7,7091
492	Butirato de butila	936,3	930,55	5,75	935,99	0,31	7,9698
493	Pentanoato de propila	937,1	923,53	13,57	928,98	8,12	7,9130
494	Hexanoato de etila	938,9	928,43	10,47	933,87	5,03	7,9526
495	2-Metilbutirato de isobutila	945,6	935,95	9,65	941,37	4,23	8,0134
496	Propionato de pentila	946,1	929,18	16,92	934,62	11,48	7,9587
497	Acetato de hexila	950,3	942,69	7,61	948,10	2,20	8,0679
498	Isobutirato de isopentila	951,6	952,33	-0,73	957,72	-6,12	8,1458
499	Heptanoato de metila	964	953,05	10,95	958,44	5,56	8,1516
500	Formiato de heptila	971,3	955,87	15,43	961,25	10,05	8,1744
501	Hexanoato de isopropila	976,1	971,68	4,42	977,03	-0,93	8,3022
502	2-Metilbutirato de butila	983,5	975,85	7,65	981,20	2,30	8,3359
503	Metilpropionato de pentila	989,4	983,20	6,20	988,53	0,87	8,3953



Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Ésteres</b>							
504	Pentanoato de isobutila	994,9	982,10	12,80	987,43	7,47	8,3864
505	Butirato de isobutila	999,9	990,97	8,93	996,28	3,62	8,4581
506	Hexanoato de propila	1031,5	1023,55	7,95	1028,81	2,69	8,7215
507	Butirato de pentila	1034,2	1030,58	3,62	1035,82	-1,62	8,7783
508	Pentanoato de butila	1034,6	1021,12	13,48	1026,38	8,22	8,7018
509	Heptanoato de etila	1036,8	1028,44	8,36	1033,68	3,12	8,7610
510	2- Metilbutirato de isopentila	1041,2	1044,99	-3,79	1050,21	-9,01	8,8948
511	Propionato de hexila	1044,4	1029,21	15,19	1034,45	9,95	8,7672
512	Acetato de heptila	1053,4	1042,72	10,68	1047,93	5,47	8,8764
513	Octanoato de metila	1064	1053,07	10,93	1058,27	5,73	8,9601
514	Formiato de octila	1073,6	1055,89	17,71	1061,08	12,52	8,9829
515	Heptanoato de isopropila	1074,8	1071,71	3,09	1076,86	-2,06	9,1107
516	2-Metilbutirato de pentila	1080,1	1075,87	4,23	1081,03	-0,93	9,1444
517	Isobutirato de hexila	1089	1083,22	5,78	1088,36	0,64	9,2038
518	Hexanoato de isobutila	1090,9	1082,12	8,78	1087,26	3,64	9,1949
519	Pentanoato de isopentila	1093,1	1090,26	2,84	1095,39	-2,29	9,2607
520	Hexanoato de butila	1127	1121,14	5,86	1126,21	0,79	9,5103
521	Heptanoato de propila	1127,2	1123,58	3,62	1128,64	-1,44	9,5300
522	Pentanoato de pentila	1131,7	1121,14	10,56	1126,21	5,49	9,5103
523	Butirato de hexila	1132,9	1130,61	2,29	1135,65	-2,75	9,5868
524	Octanoato de etila	1136,6	1128,47	8,13	1133,52	3,08	9,5695
525	Propionato de heptila	1145	1129,22	15,78	1134,27	10,73	9,5756
526	Acetato de octila	1154,6	1142,74	11,86	1147,76	6,84	9,6849
527	Nonanoato de metila	1163,8	1153,10	10,70	1158,10	5,70	9,7686
528	Octanoato de isopropila	1173,2	1171,73	1,47	1176,69	-3,49	9,9192
529	2-Metilbutirato de hexila	1177,7	1175,90	1,80	1180,86	-3,16	9,9529
530	Hexanoato de isopentila	1184,8	1190,29	-5,49	1195,22	-10,42	10,0692
531	Heptanoato de isobutila	1186,9	1182,14	4,76	1187,08	-0,18	10,0033
532	Decanoato de metila	1263,6	1253,13	10,47	1257,93	5,67	10,5771
533	Octanoato de isobutila	1283	1282,16	0,84	1286,91	-3,91	10,8118
534	Decanoato de etila	1332	1328,52	3,48	1333,18	-1,18	11,1865
<b>Cetonas e Aldeídos</b>							
535	Propanona	469,7	461,19	8,51	467,55	2,15	4,1760
536	2-Butanona	574,7	561,22	13,48	567,38	7,32	4,9845
537	3-Metil-2-butanona	639,9	624,50	15,40	630,54	9,36	5,4960
538	2-Pentanona	665,4	661,24	4,16	667,21	-1,81	5,7930
539	3-Pentanona	675,4	657,51	17,89	663,48	11,92	5,7628
540	2,2-Dimetil-3-butanona	691,8	674,12	17,68	680,06	11,74	5,8971
541	3,3-Dimetil-2-butanona	692,1	677,86	14,24	683,79	8,31	5,9273
542	4-Metil-2-pentanona	720,1	714,05	6,05	719,91	0,19	6,2198
543	2-Metil-3-pentanona	731,9	720,79	11,11	726,64	5,26	6,2743
544	4-Metil-3-pentanona	731,9	720,79	11,11	726,64	5,26	6,2743
545	3-Metil-2-pentanona	733,5	724,53	8,97	730,37	3,13	6,3045
546	3-Hexanona	764,1	757,52	6,58	763,30	0,80	6,5712
547	2-Hexanona	767	761,26	5,74	767,03	-0,03	6,6014
548	5-Metil-3-hexanona	815,6	812,21	3,39	817,87	-2,27	7,0132
549	2-Metil-3-hexanona	818,9	820,82	-1,92	826,47	-7,57	7,0828

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(continuação)

N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Ésteres</b>							
550	5-Metil-2-hexanona	835,4	827,98	7,42	833,62	1,78	7,1407
551	4-Heptanona	851,8	840,53	11,27	846,14	5,66	7,2421
552	3-Heptanona	864,9	857,55	7,35	863,13	1,77	7,3797
553	2-Heptanona	867,5	861,29	6,21	866,86	0,64	7,4099
554	2-Metil-3-heptanona	917,5	920,83	-3,33	926,29	-8,79	7,8912
555	5-Metil-3-heptanona	921,7	910,35	11,35	915,83	5,87	7,8065
556	2,2-Dimetil-3-heptanona	963,4	974,19	-10,79	979,54	-16,14	8,3225
557	3-Octanona	964,8	959,44	5,36	964,82	-0,02	8,2033
558	2-Octanona	967,5	961,31	6,19	966,69	0,81	8,2184
559	5-Nonanona	1051,4	1040,58	10,82	1045,80	5,60	8,8591
560	2-Nonanona	1068,7	1061,34	7,36	1066,52	2,18	9,0269
561	3-Metil-2-nonanona	1122	1124,62	-2,62	1129,68	-7,68	9,5384
562	3-Decanona	1164,8	1157,63	7,17	1162,62	2,18	9,8052
563	2-Decanona	1168,9	1161,36	7,54	1166,35	2,55	9,8354
564	6-Undecanona	1249,2	1240,63	8,57	1245,46	3,74	10,4761
565	2- Undecanona	1269,2	1261,39	7,81	1266,18	3,02	10,6439
566	2-Dodecanona	1369,5	1361,42	8,08	1366,01	3,49	11,4524
567	7-Tridecanona	1447,6	1440,67	6,93	1445,11	2,49	12,0930
568	2-Tridecanona	1469,7	1461,43	8,27	1465,83	3,87	12,2608
569	2-Tetradecanona	1570	1561,46	8,54	1565,66	4,34	13,0693
570	8-Pentadecanona	1646,7	1640,72	5,98	1644,77	1,93	13,7100
571	2-Pentadecanona	1670,2	1661,48	8,72	1665,49	4,71	13,8778
572	2-Hexadecanona	1770,5	1761,51	8,99	1765,32	5,18	14,6863
573	9-Heptadecanona	1845,9	1840,78	5,12	1844,43	1,47	15,3270
574	2-Heptadecanona	1870,8	1861,54	9,26	1865,15	5,65	15,4948
575	2-Octadecanona	1971	1961,56	9,44	1964,98	6,02	16,3033
576	10-Nonadecanona	2044,9	2040,83	4,07	2044,09	0,81	16,9440
577	2-Nonadecanona	2071,3	2061,58	9,72	2064,79	6,51	17,1117
578	Isobutanal	540,3	530,35	9,95	536,57	3,73	4,7350
579	Butanal	571,1	567,10	4,00	573,24	-2,14	5,0320
580	Isovaleraldeido	635	619,90	15,10	625,94	9,06	5,4588
581	2-Metil butanal	645,3	630,38	14,92	636,40	8,90	5,5435
582	Valeraldeido	674,4	667,11	7,29	673,06	1,34	5,8404
583	3,3-Dimetil butanal	689,1	683,74	5,36	689,66	-0,56	5,9748
584	2-Etil butanal	742,1	730,39	11,71	736,22	5,88	6,3519
585	Hexanal	776,5	767,14	9,36	772,89	3,61	6,6489
586	Heptanal	877,2	867,16	10,04	872,72	4,48	7,4574
587	2-Etil hexanal	933,2	930,44	2,76	935,88	-2,68	7,9689
588	Octanal	977,8	967,19	10,61	972,55	5,25	8,2659
<b>Álcoois</b>							
589	1-Butanol	646,48	645,64	0,84	651,64	-5,16	5,6669
590	1-Pentanol	750,4	745,68	4,72	751,48	-1,08	6,4755
591	1-Hexanol	852,96	845,70	7,26	851,30	1,66	7,2839
592	1-Heptanol	955,05	945,72	9,33	951,13	3,92	8,0924
593	1-Octanol	1057,34	1045,75	11,59	1050,96	6,38	8,9009
594	1-Nonanol	1158,66	1145,78	12,88	1150,79	7,87	9,7094

Tabela 21: Valores dos índices de retenção experimentais ( $IR_{Exp}$ ), valores dos índices de retenção calculados ( $IR_{Calc}$ ) empregando as Equações 17 e 18,  $\Delta IR$  ( $IR_{Exp} - IR_{Calc}$ ) e valores dos índices semi-empírico topológicos ( $I_{ET}$ ) para alcanos, alcenos, ésteres, cetonas, aldeídos e álcoois.

(conclusão)							
N <sup>o</sup>	COMPOSTOS <sup>a</sup>	$IR_{Exp}$	$IR_{Calc}$ (Eq. 17)	$\Delta IR$ (Eq. 17)	$IR_{Calc}$ (Eq. 18)	$\Delta IR$ (Eq. 18)	$I_{ET}$
<b>Álcoois</b>							
595	1-Decanol	1256,01	1245,80	10,21	1250,62	5,39	10,5179
596	2-Butanol	582,51	576,03	6,48	582,16	0,35	5,1042
597	2-Pentanol	682,66	676,05	6,61	681,99	0,67	5,9127
598	2-Hexanol	782,18	776,08	6,10	781,82	0,36	6,7212
599	2-Heptanol	885,57	876,11	9,46	881,65	3,92	7,5297
600	2-Nonanol	1084,16	1076,16	8,00	1081,31	2,85	9,1467
601	3-Pentanol	684,21	674,21	10,00	680,15	4,06	5,8978
602	3-Hexanol	780,36	774,24	6,12	779,98	0,38	6,7063
603	3-Heptanol	880,52	874,26	6,26	879,81	0,71	7,5148
604	3-Octanol	981,75	974,29	7,46	979,64	2,11	8,3233
605	4-Heptanol	875,42	867,00	8,42	872,56	2,86	7,4561
606	4-Octanol	975,5	967,01	8,49	972,38	3,12	8,2645
607	2-Metil-1-butanol	722,58	715,76	6,82	721,61	0,97	6,2336
608	2-Metil-1-pentanol	813,35	815,78	-2,43	821,44	-8,09	7,0421
609	2-Metil-2-pentanol	717,57	708,89	8,68	714,76	2,81	6,1781
610	2-Metil-2-hexanol	817,33	808,92	8,41	814,59	2,74	6,9866
611	2-Metil-2-heptanol	916,43	908,93	7,50	914,41	2,02	7,7950
612	2-Metil-3-pentanol	757,96	744,32	13,64	750,12	7,84	6,4645
613	2-Metil-3-hexanol	852,71	844,35	8,36	849,95	2,76	7,2730
614	3-Metil-1-butanol	719,03	708,93	10,10	714,80	4,23	6,1784
615	3-Metil-1-pentanol	828,82	808,93	19,89	814,60	14,22	6,9867
616	3-Metil-2-butanol	666,02	646,14	19,88	652,13	13,89	5,6709
617	3-Metil-3-hexanol	826,62	818,90	7,72	824,55	2,07	7,0673
618	4-Metil-1-pentanol	821,19	832,37	-11,18	838,00	-16,81	7,1762
619	4-Metil-2-pentanol	744,14	739,34	4,80	745,15	-1,01	6,4242
620	5-Metil-3-hexanol	838,15	837,52	0,63	843,14	-4,99	7,2178
621	5-Metil-3-heptanol	943,58	937,55	6,03	942,97	0,61	8,0263
622	2-Etil-1-butanol	825,94	815,78	10,16	821,44	4,50	7,0421
623	2-Etil-1-hexanol	1012,64	1015,83	-3,19	1021,10	-8,46	8,6591
624	4-Etil-3-hexanol	953,26	944,37	8,89	949,78	3,48	8,0815
625	2,2-Dimetil-1-propanol	657,34	662,27	-4,93	668,23	-10,89	5,8013
626	2,2-Dimetil-1-pentanol	867,57	862,31	5,26	867,88	-0,31	7,4182
627	2,2,-Dimetil-3-pentanol	805,63	790,85	14,78	796,56	9,07	6,8406
628	2,2-Dimetil-3-hexanol	900,39	890,88	9,51	896,39	4,00	7,6491
629	2,4-Dimetil-2-pentanol	775,91	772,16	3,75	777,90	-1,99	6,6895
630	2,4-Dimetil-3-pentanol	821,18	814,42	6,76	820,08	1,10	7,0311
631	3,3-Dimetil-1-butanol	778,77	771,69	7,08	777,44	1,33	6,6857
632	3,5-Dimetil-3-hexanol	883,13	882,18	0,95	887,71	-4,58	7,5788

\* Alcanos Ramificados com valores residuais ( $\Delta IR$ ) considerados discrepantes.

<sup>a</sup> Notação dos alcanos =  $mAnC$ :  $m$  indica a posição do(s) grupo(s) alquil A (Me=metil, Et= etil, isoprop=isopropil) na cadeia carbônica linear;  $n$  indica o número de átomos de carbono na cadeia linear.