

**RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA-RETENÇÃO
CROMATOGRÁFICA DE ACETOFENONAS SUBSTITUIDAS.**

CLÉIA REGINA BOEING

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA- RETENÇÃO CROMATOGRÁFICA DE
ACETOFENONAS SUBSTITUIDAS.

“DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA PARA
A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA”

CLÉIA REGINA BOEING

FLORIANÓPOLIS
SANTA CATARINA - BRASIL
NOVEMBRO 1996

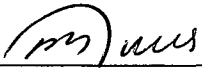
"Nau será o dia do homem quando ele se tornar absolutamente satisfeito com a vida que está levando, quando não estiver mais eternamente batendo nas portas de sua alma um enorme desejo de fazer algo maior"

Phillips Brooks

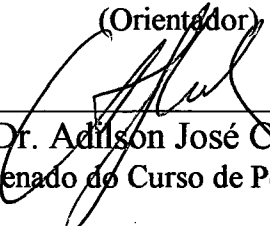
“RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA-RETENÇÃO CROMATOGRÁFICA
DE ACETOFENONAS SUBSTITUIDAS”

CLÉIA REGINA BOEING

Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e banca examinadora.

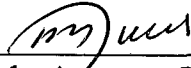


Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes
(Orientador)

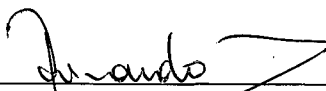


Prof. Dr. Adilson José Curtius
(Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Química)


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Dr. Ricardo José Nunes
Universidade Federal de Santa Catarina



Profa. Dra. Vilma Edite Fonseca Heinzen
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

- A Deus pela vida e apoio nas horas boas e ruins.
- Ao professor Dr. Rosendo Augusto Yunes pela orientação e compreensão.
- Aos professores Dra. Vilma E.F. Heinzen e Dr. Moacir Pizzolatti meu carinho e eterna gratidão pelo apoio, sugestões e amizade.
- A Wilson Wronski do CPD da UFSC pelo apoio no processamento dos dados.
- A minha família pelo apoio moral.
- Aos meus amigos e colegas pelo apoio e compreensão.
- A UNISUL pelo incentivo inicial e pela liberação.
- Ao CNPq E CAPES pelo apoio financeiro através da RHAE e ACADE.

ÍNDICE GERAL

Índices de Tabelas	VII
Resumo	IX
Abstract	XI
I - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Considerações Gerais	1
1.2 - Objetivo do Trabalho	2
1.3 - Cromatografia Gasosa	3
1.3.1 - Tempos de Retenção	3
1.3.2 - Eficiência Cromatográfica	5
1.3.2.1 - Eficiência da coluna	5
1.3.2.2 - Eficiência do Solvente ou Interação Cromatográfica	7
1.3.3 - Colunas e Detectores Cromatográficos	8
1.4 - Índices de Retenção	9
1.4.1 - Tempo Morto	11
1.5 - Índices Topológicos	13
1.5.1 - Gráfico Molecular	14
1.5.2 - Índice de Conectividade Molecular	15
1.5.3 - Índice de Conectividade Molecular de Valência	23
1.5.4 - Seleção de X para Correlação	25

1.5.5 - Índice do Estado Topológico (Ti)	26
1.5.6 - Índice do Estado Eletrotológico (Si)	29
1.6- Acetofenonas	31
II - PARTE EXPERIMENTAL	32
2- Material & Métodos	32
2.1 - Amostras, Padrões e Gases	32
2.2 - Equipamentos	33
2.3 - Condições de Trabalho	33
2.4 - Desenvolvimento	34
III - RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
3.1 - Índices de Retenção de Kovàts	36
3.2 - Índices Topológicos	40
3.3 - Correlações Lineares Simples	51
3.4 - Correlações Lineares Múltiplas	60
CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

ÍNDICES DE TABELAS

TABELA I - <i>Lista de propriedades desejáveis para índices topológicos ...</i>	14
TABELA II - <i>Tipos de ligações de alcanos e seus descritores numéricos</i>	20
TABELA III - <i>Fórmulas moleculares e gráficos com os respectivos valores de δ, 1X e ${}^1X'$ para os compostos butano, buteno e butino</i>	24
TABELA IV - <i>Valores de δ e δ' para os fragmento $-CH_2-$, $-NH-$ e $-O-$ das moléculas de pentano, dietilamina e éter etílico espectralmente.</i>	25
TABELA V - <i>Índices de Kovàts (I) à 170 e 190°C em fase estacionária SE54/SE52 (base de cálculo tempo morto = tempo de metano), coeficiente de correlação (r), desvio padrão (sd), coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b) da reta (I r x Temperatura) nas temperaturas 150°C, 170°C, 190°C e 210°C</i>	37
TABELA VI - <i>Índices de Kovàts (I) à 170 e 190°C em fase estacionária SE54/SE52 (base de cálculo tempo morto = tempo de metano), coeficiente de correlação (r), desvio padrão (sd), coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b) da reta (I r x Temperatura) nas temperaturas 150°C, 170°C, 190°C e 210°C</i>	38
TABELA VII - <i>Índices de Kovàts à 190°C com base de cálculo tempo morto = tempo de metano (a) e com base no tempo morto matemático (b) e a variação (a-b) entre os métodos</i>	39
TABELA VIII - <i>Índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices de conectividade molecular simples (X) das acetofenonas substituídas estudadas.....</i>	44

TABELA IX - Índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices de conectividade molecular de valência (X^v) das acetofenonas substituídas estudadas	46
TABELA X - Índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices do estado eletrotológico (S_i) de acetofenonas	47
TABELA XI - Índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices do estado topológico (T_i) de acetofenonas	49
TABELA XII - Correlações lineares simples entre índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e de valência, estado eletrotológico e estado topológico) de acetofenonas substituídas	52
TABELA XIII - Dados estatísticos de correlações lineares simples entre índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e estado topológico) de 18 acetofenonas substituídas	57
TABELA XIV - Dados estatísticos de correlações lineares simples entre índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e estado topológico) de 13 acetofenonas substituídas	59
TABELA XV - Dados estatísticos de correlações lineares múltiplas entre índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e de valência e estado topológico) de 18 acetofenonas substituídas	61
TABELA XVI - Dados estatísticos de correlações lineares múltiplas entre índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e de valência e estado topológico) de 13 acetofenonas substituídas	63

RESUMO

Substâncias tem diferentes propriedades por possuírem diferentes estruturas. Propriedades moleculares como a retenção cromatográfica, caracterizadas por índices numéricos como o índice de Kováts, podem ser relacionadas com outros índices numéricos, os índices topológicos, que caracterizam a estrutura molecular baseada em sua topologia. As correlações matemáticas destes índices são ferramentas importantes na predição de novas moléculas e propriedades estruturais tais como: retenção cromatográfica e atividade biológica.

Este trabalho foi orientado para, através de índices de conectividade molecular e topológicos determinar a conduta cromatográfica de acetofenonas substituídas.

Foram estudadas as retenções cromatográficas de 18 acetofenonas substituídas, em fase estacionária de baixa polaridade, sendo a temperatura (isoterma) de trabalho da coluna na faixa de 150 a 230°C.

No caso das acetofenonas estudadas, os índices de retenção cromatográficos e os índices topológicos como: índices de conectividade molecular, se correlacionam bem quando as estruturas das mesmas são similares. As acetofenonas preniladas e acetiladas apresentam valores muito distintos para a maioria dos índices topológicos. No entanto, o índice do estado topológico (T_i) correlaciona-se satisfatoriamente com a retenção cromatográfica de todos os compostos.

As melhores correlações foram obtidas através de equações de regressões lineares múltiplas com duas variáveis, empregando os índices do estado topológico T_2 , T_3 e T_9 e os índices de conectividade molecular de terceira e quarta ordem linear e ramificado. A correlação com os índices de retenção cromatográfica dos 18 compostos indica que a retenção cromatográfica depende basicamente da topologia molecular que está relacionada ao tamanho, ramificações ou substituições no anel.

ABSTRACT

Substances have different properties due to its different structures. Molecular properties such as chromatographic retention characterized by numerical indexes such as Kovat's index could be related with other numerical indexes, the topological indexes, which characterize the molecular structure based on its topology. The mathematical correlations of these indexes are important tools in the prediction of new molecules and structural properties such as chromatographic retention and biological activity.

This study aimed to determine the chromatographic behavior of substituted acetophenones through topological and molecular connectivity indexes. The chromatographic retention of 18 substituted acetophenones were studied in its stationary phase of low polarity, using (isothermal) temperatures of the chromatographic column which ranged from 150°C to 230°C.

In the case of the acetophenones it was observed that there is a good correlation between the chromatographic retention indexes and the topological indexes such as molecular connectivity indexes, when the acetophenone structures are similar. On the other hand if prenil and acetyl acetophenones are used the majority of the topological indexes will present different values. However the topological state index (T_i) will satisfactorily correlate with the chromatographic retention of all the compounds.

The best correlations were obtained through the multiple linear regression equations with two variables using the topological state indexes T_2 , T_3 and T_9 and the linear and branched molecular connectivity indexes of the third and fourth order. The results of the correlation of chromatographic retention indexes of the 18 compounds indicated that the chromatographic retentions depend basically of the molecular topology which is related to size, branching and substitution on ring structure.

I - INTRODUÇÃO

1.1 - Considerações Gerais

Substâncias têm diferentes propriedades porque possuem diferentes estruturas¹. Uma molécula é feita de partes (i.e. átomos) reunidos por forças eletrônicas num espaço tridimensional (i.e. topologia)². A definição de estrutura molecular começa com a diferenciação entre *forma* (i.e. estrutura ou elementos estruturais) e a função (i.e. as propriedades) de entidades reconhecidas como moléculas que podem existir em diferentes estados, dependendo de sua energia^{2,3}.

Em seus estudos de relação quantitativa entre estrutura do soluto e retenção cromatográfica, Martin (1949), sugeriu que um substituinte muda o coeficiente de partição de um soluto. A separação cromatográfica depende tanto da natureza do substituinte, como da mobilidade e da fase estacionária empregada. Iwasa et al. (1965), sugeriram que dados cromatográficos poderiam ser úteis para estudos da relação quantitativa estrutura - atividade biológica (QSAR), já que os mesmos são empregados para quantização de hidrofobicidade de agentes bioativos.⁴

A correlação entre estrutura química e propriedades moleculares tais como: retenção cromatográfica, atividade biológica, etc., são ferramentas importantes na predição de novas moléculas e para conseguir otimizar meios de análises.

As diferenças nos dados cromatográficos refletem as diferenças na estrutura do soluto. Por isso, índices caracterizados por simples números como o índice de Kovàts (baseado na retenção cromatográfica relativa) e índices de Conectividade Molecular e Estado Eletrotológico (baseados na topologia molecular) são relacionados matematicamente permitindo assim a predição de propriedades a partir de parâmetros estruturais.

1.2- Objetivo do Trabalho

No presente trabalho, alguns índices totológicos são correlacionados com índices de retenção cromatográfica de acetofenonas, com o objetivo de:

- analisar o tipo de correlação;
- determinar os fatores que determinam a conduta cromatográfica dos compostos estudados;
- procurar otimizar a cromatografia gasosa como ferramenta analítica e de identificação de compostos.

1.3 - Cromatografia Gasosa

A cromatografia é um método físico-químico de separação dos componentes de uma mistura, realizada através da distribuição destes componentes entre duas fases, que estão em contato íntimo. Uma delas permanece estacionária enquanto a outra move-se através dela. Durante a passagem da fase móvel sobre a fase estacionária, os componentes da mistura são distribuídos entre as duas fases, de tal forma que cada um dos componentes é seletivamente retido pela fase estacionária, resultando em migrações diferenciadas destes componentes.⁵

A cromatografia gasosa usa como fase móvel um gás quimicamente inerte em relação à fase estacionária e em relação aos constituintes da mistura analisada. A fase estacionária pode ser um sólido de grande superfície (cromatografia gás-sólido) onde a separação depende de propriedades de adsorção, método elaborado por Hesse em 1942; ou um sólido de pouca superfície embebido por líquido pouco volátil (cromatografia gás-líquido) onde a separação depende de propriedades de partição, método elaborado por James e Martin em 1952.⁶

A cromatografia tem aplicações qualitativas e quantitativas, obtidas analisando-se o cromatograma depois de seu desenvolvimento.⁵

1.3.1 - Tempos de Retenção

Um dos fatores analisados em um cromatograma é o tempo de retenção, t_R , ou seja, o tempo gasto desde a injeção até a saída do soluto do sistema. Este valor é fornecido por dispositivos eletrônicos em equipamentos mais modernos ou pode ser calculado por medidas feitas no cromatograma, através da equação:
5,6,7.

$$t_R = d_R / z \quad (1)$$

onde: t_R = tempo de retenção

d_R = distância da injeção até o máximo do pico

z = velocidade do papel em cm/min ou mm/s

O tempo de retenção engloba o tempo que o componente em questão fica no sistema cromatográfico, tanto na fase móvel como na fase estacionária. Estando o soluto na fase móvel, suas moléculas movem-se com a mesma velocidade das moléculas da fase móvel. Então, o tempo em que as moléculas do soluto estão na fase móvel é igual ao tempo gasto para que as moléculas da fase móvel percorram a coluna, ou seja, o tempo morto, t_M , da coluna, que pode ser expresso pela equação: ⁵

$$t_M = d_M / z \quad (2)$$

onde: t_M = tempo morto da coluna

d_M = distância da injeção até a eluição do componente

z = velocidade do papel em cm/min ou mm/s

Assim sendo, o tempo em que o soluto fica retido na fase estacionária, chamado de tempo de retenção ajustado t_R' , é calculado pela diferença: ^{5,7}

$$t_R' = t_R - t_M \quad (3)$$

1.3.2- Eficiência cromatográfica

A eficiência cromatográfica resulta de duas contribuições: a eficiência da coluna e a eficiência do solvente. A eficiência da coluna está ligada diretamente com o distanciamento dos picos de uma banda compacta ao passar pela coluna. Este distanciamento resulta das dimensões da coluna e das condições de operação, e pode ser quantitativamente descrito pela altura equivalente a um prato teórico, ou seja, o comprimento da coluna necessário para obter o equilíbrio na distribuição do soluto entre a fase móvel gasosa e a fase estacionária líquida. A eficiência do solvente ou fator de separação resulta das interações soluto-solvente e determina a posição relativa das bandas em um cromatograma.⁸

1.3.2.1- Eficiência da coluna^{5,6,7,8}

Martin e Synge, consideraram a coluna cromatográfica como um meio descontínuo, análogo às colunas de destilação fracionada, constituído por um grande número de estágios de equilíbrio, o prato teórico. O número de pratos teóricos n , uma medida da eficiência da coluna cromatográfica para efetuar separações, pode ser calculado a partir do próprio cromatograma pela equação:

$$n = (D/L)^2 \cdot 16 \quad (4)$$

onde: D = distância de retenção, isto é, distância entre o máximo do pico e o instante em que foi introduzida a amostra

L = largura do pico calculada a partir das tangentes do mesmo com o encontro da linha base do cromatograma.

A altura equivalente a um prato teórico (A.E.P.T. ou H), é o comprimento necessário para uma coluna gerar um prato teórico. Quanto maior n , maior a eficiência da coluna e menor H.

H é obtido pela razão entre o comprimento da coluna (L) e o número de pratos teóricos (n).

$$H = L/n \quad (5)$$

Considerando a coluna cromatográfica como sendo um meio contínuo, no qual os fenômenos de difusão e transporte de massa são levados em conta, van Deemter e colaboradores com sua teoria da velocidade chegaram à seguinte equação, extremamente importante em cromatografia gasosa:

$$H = A + B/u + Cu \quad (6)$$

que é uma hipérbolica com mínimo no ponto

$$u = \sqrt{B/C} \quad \text{e} \quad H = A + 2\sqrt{BC}$$

onde: H = altura equivalente a um prato teórico.

A = efeito de múltiplos caminhos (medida da influência das irregularidades de empacotamento e será tanto maior quanto menos eficiente for a coluna).

B = difusão molecular.

C = resistência à transferência de massa. Depende do coeficiente de partição da substância analisada, da espessura do filme da líquido, dos fatores que afetam estas variáveis e da relação fração de líquido / fração de gás na coluna.

u = velocidade linear média do gás de arraste.

1.3.2.2- Eficiência do solvente ou interações cromatográficas

Dados físico-químicos determinados cromatograficamente devem ser função da estrutura química de três entidades envolvidas nas interações moleculares, que são o soluto, a fase estacionária e a fase móvel ³.

A distribuição de um soluto entre a fase móvel e a fase estacionária durante o processo de separação cromatográfica resulta de forças que operam entre as moléculas do soluto e as moléculas de cada fase. Assim, se a natureza das interações entre a molécula do soluto e das duas fases pode ser determinada, o comportamento de um soluto particular em um dado sistema cromatográfico pode ser predito. A situação é mais simples em cromatografia gasosa (CG) onde as interações na fase gasosa são menos importantes quando comparadas com a fase estacionária.

As interações intermoleculares que governam a separação cromatográfica não levam a alterações químicas definidas das moléculas do soluto por qualquer processo químico. No entanto, devem ser levadas em consideração as interações direcionais entre dipolos, indutivas, dispersivas, pontes de hidrogênio e interações par de elétron doador-aceptor ^{3,9}.

As forças de van der Waals são de natureza física e geralmente resultam de um campo elétrico gerado pela molécula. O nome *forças de van der Waals* é reservado para subgrupos de forças intermoleculares consideradas não específicas e que não podem ser completamente saturadas⁹. A esta categoria pertencem: (a) forças de orientação (efeito Keesom), resultante da interação entre dois dipolos permanentes; (b) forças indutivas (efeito Debye), ocorre entre um dipolo permanente e um dipolo induzido. É uma força muito pequena mas que um grande número de separações dependem dela. (c) forças dispersivas (efeito London), ocorrem entre todas as moléculas devido a formação de dipolos instantâneos. São fracas e independem da temperatura e as únicas forças de atração que ocorrem entre compostos não polares ^{3,5,9}.

Pontes de hidrogênio e forças par de elétron doador-acceptor possuem caráter mais químico. São aproximadamente dez vezes mais fortes que as forças não específicas, mas também aproximadamente dez vezes mais fracas que ligações covalentes simples⁹.

Estas forças de interação determinam a volatilidade relativa dos solutos, e portanto, a separação obtida. Em uma fase não polar, os solutos polares eluirão mais rapidamente que os não polares, de pontos de ebulição similares, devido à interação soluto-solvente do soluto polar puro⁸.

1.3.3- Colunas e detectores cromatográficos

A coluna é o coração do cromatógrafo. A separação real dos componentes de uma amostra se efetua na coluna, portanto, o êxito ou o fracasso de qualquer separação dependerá em grande parte da seleção da coluna.

As colunas capilares foram desenvolvidas por M.J.E. Golay em 1956. São colunas tubulares abertas com diâmetro interno variando de 0.01 a 0.03 polegadas e comprimento de 100 a 500 pés. A parede interna é revestida com uma fina película de fase líquida. Requer quantidades muito pequenas de amostra e o uso de detectores de alta sensibilidade como por ex. o ionização de chama. São aproximadamente cem vezes mais eficientes que as colunas empacotadas⁸.

Os sistemas de detecção convertem a massa em impulsos elétricos. No detector de ionização de chamas (DIC), o gás efluente da coluna (solute) é misturado com hidrogênio e queimado numa atmosfera de ar ou oxigênio. Os íons ou elétrons formados na combustão passam entre os eletrodos diminuindo a resistência, permitindo um fluxo de corrente elétrica no circuito. A corrente elétrica é diretamente proporcional à quantidade de partículas. A queda de voltagem produzida é então ampliada e enviada ao registrador que produz o cromatograma. Este detector é seletivo e responde à todos os compostos que podem ser queimados^{7,8}.

1.4- Índices de Retenção

James e Martin¹⁰ sugeriram que o tempo de retenção ou volume de retenção de uma substância pura em uma coluna cromatográfica é um valor característico da mesma e, portanto, pode ser usado para sua identificação.

A necessidade de uniformização de dados de retenção levou Kovàts^{11,12,13,14}, 1958, a sugerir um Sistema de Índice de Retenção Relativa, onde a retenção cromatográfica da substância em estudo é relacionada com a retenção cromatográfica de uma série homóloga de n-alcenos, que são usados como padrão.

O índice de retenção de uma substância a uma temperatura T é definido por Kovàts como:^{11,12,13,14,15.}

$$I_s^{\text{st.ph.}}(T) = 100 \frac{\log t_{R's} - \log t_{R'z}}{\log t_{R'(z+1)} - \log t_{R'z}} + z \quad (7)$$

onde: s = composto de interesse

st.ph. = fase estacionária

z e (z + 1) = n-alcenos com z e (z + 1) números de carbono respectivamente

$t_{R'}$ = valor do tempo de retenção ajustado usado no cálculo

Em cromatografia gasosa a propriedade diretamente medida é o tempo de retenção t_R . Este valor é a soma de dois fatores: (a) o t_M , tempo morto da coluna, que é considerado por alguns autores o tempo necessário para eluir uma substância muito pouco retida como o ar ou gás inerte, que depende da

velocidade de fluxo do sistema e, (b) t_R' , tempo de retenção ajustado, mede o tempo de retenção (transcorrido) de uma substância de interesse em uma fase líquida, estando relacionado com a estrutura da mesma; caracteriza o processo de separação³.

$$t_R = t_M + t_R' \quad (3)$$

O índice de retenção I_R de uma substância está relacionado com a temperatura da coluna. Quando a relação entre índice de retenção e temperatura foi examinada com fase estacionária não polar e substâncias não polares, a relação foi linear. Quando o fenômeno foi observado com fases estacionárias polares e diferentes tipos de compostos, verificou-se que a linearidade não é válida. Hoigné e colaboradores¹⁴ demonstraram que em grandes intervalos de temperatura o índice de retenção é uma função hiperbólica da mesma.

Os valores de índices de retenção dependem dos seguintes parâmetros em cromatografia gasosa:¹⁶

(a) *natureza química da substância analisada* - somente um valor pode corresponder à uma estrutura química particular sobre determinadas condições cromatográficas;

(b) *natureza da fase estacionária* - sua estrutura química, suas impurezas e suas propriedades físico-químicas (determinação de índices de retenção de substâncias altamente polar em fase estacionária não-polar e substâncias não polares em fase estacionária altamente polar são problemática, especialmente sobre a acuracidade e repetibilidade) e;

(c) *a temperatura da coluna* - por muitos anos pensou-se existir uma relação linear entre índice de retenção e temperatura da coluna; agora, pode-se afirmar que a dependência do índice de retenção na temperatura da coluna pode ser corretamente descrito por uma curva hiperbólica tipo-Antoine:^{15,17}

$$I_s^{\text{st.ph.}}(T) = A + \frac{B}{T + C} \quad (8)$$

onde: T é a temperatura da coluna e A,B e C são constantes

1.4.1- Tempo Morto^{3,6,8,9,10,12,16}

O tempo morto de cada coluna deve ser devidamente conhecido para se obter o tempo de retenção ajustado, como mostra a equação (3). Existem vários e diferentes métodos de determinação do tempo morto. R.J.Smith e colaboradores¹⁸ discutem o problema, relacionando-o aos cálculos de Índices de Kovàts, e sugere um método matemático como sendo o mais apropriado.

Os métodos de medida direta consideram o tempo morto, o tempo que um gás inerte leva para passar pelo sistema cromatográfico em idênticas condições em que a amostra é analisada. Em sistemas onde normalmente um gás inerte não responde, como o detector de ionização de chamas, é sugerido o uso de metano. Entretanto, o uso de metano para a determinação do tempo morto é desaconselhado pois: mostra significativa retenção em temperaturas abaixo de 70°C; é retido por fases líquidas normais em temperaturas superiores a 180°C; sob condições de baixa retenção introduz grandes erros de cálculo para índices de Kovàts acima de 400. Guberska^{16,18} investigou as diferenças entre os valores de tempo morto com metano e os valores calculados pelo tempo de retenção de três n-alcenos e descreveu uma equação empírica para corrigir os valores medidos com metano

$$t_M = t_{\text{CH}_4} - (t_{\text{CH}_4}A) / 163 \quad (9)$$

onde A = quantia (% p/p) da fase estacionária na coluna.

t_M = tempo morto da coluna

t_{CH_4} = tempo de retenção do metano.

Entre os métodos matemáticos, Peterson e Hirsch^{16,18}, baseados no fato que a relação existente entre o log. do tempo de retenção ajustado e o número de carbonos em uma série homóloga é uma reta, sugeriu uma equação usando o tempo de retenção de três n-alcenos sucessivos C_n , C_{n+1} e C_{n+2} e como origem um ponto de referência arbitrário. Hansen e Andersen, desenvolveram um método também baseado no uso de três n-alcenos sucessivos, com a vantagem de eliminar o tempo morto arbitrário e usar cálculos simples para a determinação do tempo morto da coluna pela equação

$$t_M = \frac{t_{Rz+i}^2 - t_{Rz}t_{Rz+2i}}{2t_{Rz+2i} - t_{Rz} - t_{Rz+i}} \quad (10)$$

Haken et al. comparando vários métodos, todos baseados em dados de retenção de n-alcenos, estabeleceram que métodos mais complicados não fornecem resultados melhores que os obtidos na linearidade da curva de n-alcenos.

Entre os métodos estatísticos e iterativos de tempo morto para o cálculo de índices de Kovats o método de Guardino et al. foi não só o mais seguro como também o de maior acuracidade¹⁹.

Resumindo, para resultados de tempo morto, se valores corretos de tempo de retenção são avaliados, métodos simples aplicando três n-alcenos equivalem aos métodos iterativos computacionais mais complicados. Entretanto, é essencial a seleção correta do tempo morto calculado ou determinado para o cálculo do exato índice de retenção.

1.5- Índices Topológicos

As características estruturais da molécula são responsáveis por suas propriedades. Observando esta relação, em meados do século XVIII, Crum Brown e Fraser montaram o primeiro modelo estrutura-propriedade, o qual serviu para Crox (1863) elaborar sua tese sobre a toxicidade dos álcoois metílico e amílico.

A existência de diferentes substâncias é explicada pela variedade de arranjos que podem assumir no espaço os átomos que a formam.

O termo Índice topológico indica a caracterização da molécula por um simples número, ou seja, um objeto tridimensional (molécula) é descrito por um objeto unidimensional (índice topológico)¹.

Os índices topológicos são importantes ferramentas na predição de propriedades de moléculas desconhecidas, quando correlacionadas com propriedade de moléculas já conhecidas³.

A análise topológica de uma molécula começa com a representação da mesma como um gráfico, no qual os átomos das moléculas são colocados como pontos e as ligações entre eles como linhas retas. O comprimento e o ângulo de uma linha não interessam. A existência de uma ligação entre os átomos é mais importante do que a natureza precisa de cada ligação³.

Existe uma infinidade de índices topológicos disponíveis na literatura, o que torna difícil dizer qual deles seria o mais aceitável para uma determinada situação.

O índice topológico mais desenvolvido é o método de conectividade molecular que foi introduzido por Randić²⁰ em 1975. Este método proporciona uma série de índices numéricos que refletem características estruturais como insaturações, ramificações, ciclizações e presença de heteroátomos na molécula.

O índice de conectividade molecular foi ampliado por Kier e Hall^{21,22}, que desenvolveram outros índices como o índice do estado eletrotológico, considerando a influência eletrônica e topológica de cada átomo na molécula.

A Tabela 1, citada na referência 01, é uma lista de propriedades que são consideradas desejáveis à índices topológicos, proposta por Randic.

TABELA 1 - *Lista de propriedades desejáveis para índices topológicos¹*

1	interpretação estrutural direta
2	boa correlação com ao menos uma propriedade molecular
3	boa discriminação de isômeros
4	bem definido
5	generalizável
6	linearmente independente
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

1.5.1 - Gráfico molecular

Do ponto de vista da correlação quantitativa entre estrutura e índices de retenção (QSRR), esforços para transcrever estrutura molecular em um único descritor molecular característico expresso como índices numéricos são de particular importância. Isto é possível através da teoria do gráfico químico, onde

a fórmula molecular é expressa como um gráfico matemático. A fórmula mostra como as ligações conectam diferentes átomos nas moléculas. Cada gráfico molecular pode ser representado por uma matriz, um polinômio, uma seqüência de números ou por um índice numérico (índice topológico)²³.

Gráficos moleculares são gráficos químicos que representam a constituição da molécula. Nestes gráficos os vértices correspondem aos átomos individuais e as linhas correspondem às ligações entre eles. Cada gráfico representa somente o esqueleto molecular, excluindo-se o átomo de hidrogênio e suas ligações, para facilitar sua manipulação¹. Um gráfico molecular assim descrito do 2,3,4-trimetilpentano é mostrado na Figura 1.

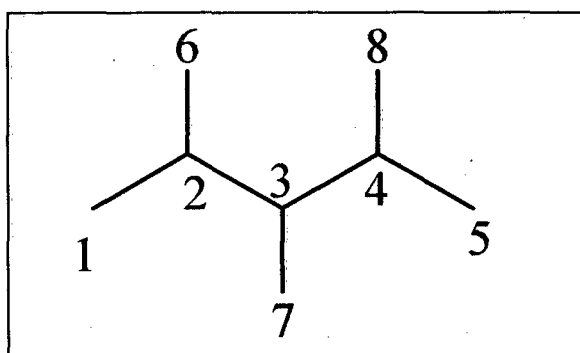


Figura 1 - Gráfico molecular representando o esqueleto da molécula do 2,3,4 - trimetilpentano.

1.5.2 - Índice de conectividade molecular

O índice de conectividade molecular (X) foi introduzido por Randić para caracterização da ramificação molecular²⁰ e foi ampliado por Kier e Hall^{21,24}.

Considerando-se o gráfico molecular onde o hidrogênio é suprimido, dá-se um valor numérico delta (δ), a cada átomo i , que é igual ao número de valência

do átomo i em orbital sigma (σ) (elétrons sigma), menos o número de hidrogênios ligados ao átomo i (h), como mostra a equação (11) e ilustra a Figura 2.

$$(\delta_i = \sigma_i - h_i) \quad (11)$$

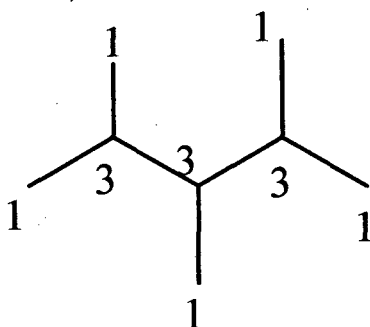


Figura 2- Representação do gráfico molecular com os valores de delta (δ) para o 2,3,4-trimetilpentano.

O gráfico molecular é decomposto em sub-gráficos de ordem (h) apropriada, permitindo o cálculo do índice de conectividade molecular de diferentes ordens pela equação geral:

$${}^hX_t = \sum_{s=1}^N (\delta_i, \delta_j \dots \delta_n)^{-0,5} \quad (12)$$

onde s refere-se aos sub-gráficos $\delta_i, \delta_j \dots \delta_n$, no gráfico molecular, N é o número total de sub-gráficos, e $\delta_i, \delta_j \dots \delta_n$ representam o valor atribuído aos átomos

adjacentes $i, j \dots n$ para cada sub-gráfico. Em X , h representa a ordem do índice e t o tipo de sub-gráfico considerado.

Os sub-gráficos ou estruturas de um gráfico molecular são definidos por decomposições do esqueleto em fragmentos de:

- a - átomos (ordem zero, $h = 0$)
- b - uma ligação (primeira ordem, $h = 1$)
- c - dois fragmentos contínuos de ligação (segunda ordem, $h = 2$)
- d - três, quatro..... fragmento de ligação (ordem n , $h = n$)

A Figura 3 ilustra o cálculo dos índices de conectividade molecular de ordem zero (0X), primeira-ordem (1X) e segunda-ordem (2X) do 2,3,4-trimetilpentano (mostrado nas Figuras 1 e 2).

O índice de ordem zero, 0X , está relacionado diretamente com os átomos, não com as ligações. Descreve o número de átomos e a ramificação da molécula. Resulta da decomposição da estrutura molecular em sub-gráficos de átomos, onde o sub-gráfico é representado por um simples δ para cada átomo e calculado pela equação:

$${}^0X = \sum_{s=1}^N (\delta_i)^{-0,5} \quad (13)$$

onde N é o número total de vértices (átomos) e s é um vértice.

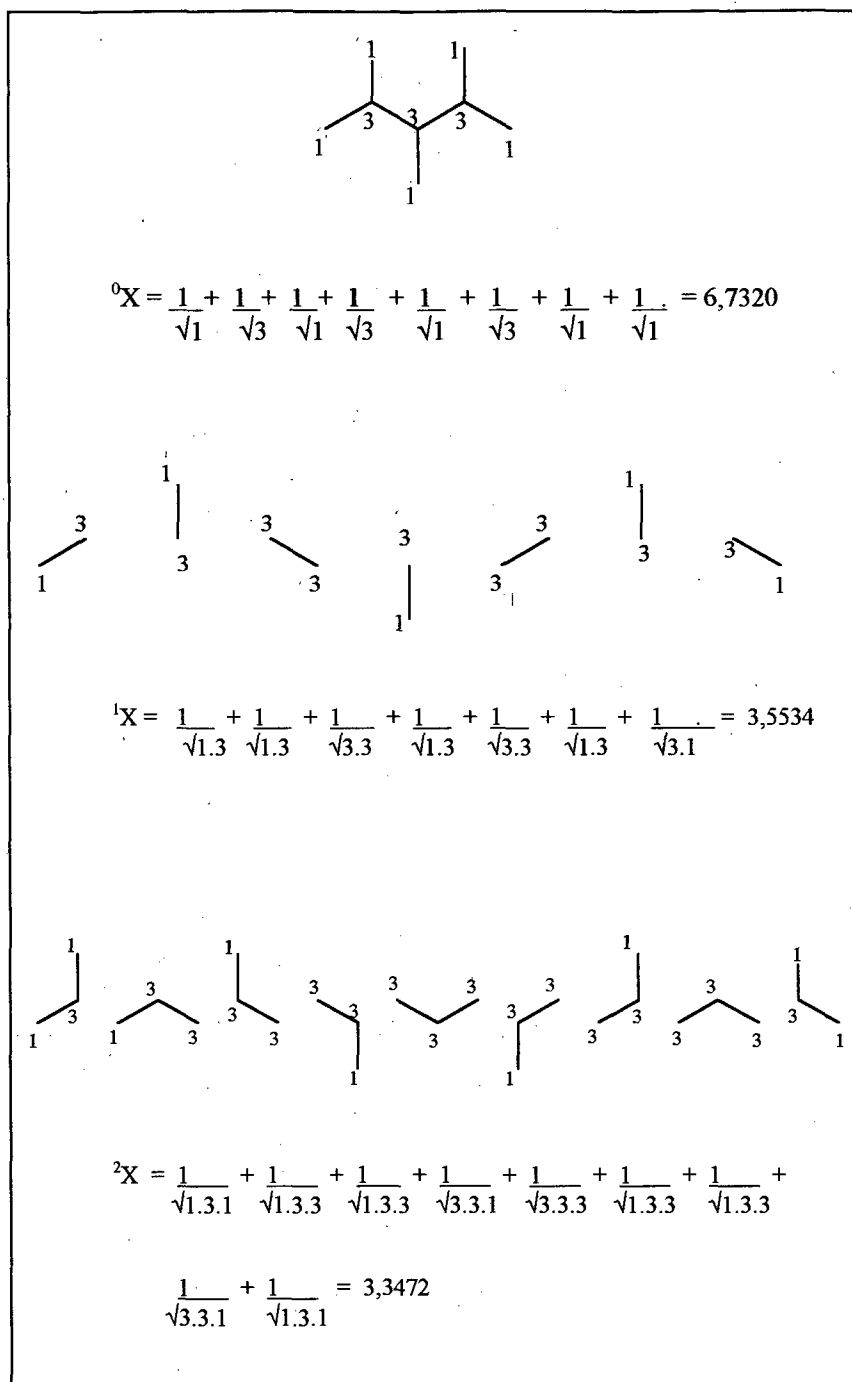


Figura 3 - Ilustração do cálculo dos índices de conectividade molecular de ordem zero (0X), primeira-ordem (1X) e segunda-ordem (2X) do 2,3,4-trimetilpentano (mostrado nas Figuras 1 e 2).

O índice de conectividade molecular de primeira ordem (1X), é calculado pela equação:

$${}^1X = \sum_{s=1}^N (\delta_i, \delta_j)_s^{-0,5} \quad (14)$$

onde s é um sub-gráfico simples de comprimento $h = 1$ (uma ligação no gráfico molecular) e N é o total de sub-gráficos de comprimento 1.

Quando o sub-gráfico (δ_i, δ_j) apresenta valores numéricos grande para a conectividade molecular de primeira ordem, significa que a cadeia é altamente ramificada. Como na equação (14) este termo é elevado ao inverso da raiz, quanto maior for seu valor, menor será sua contribuição na equação. Portanto, como observa-se na Tabela II, quanto mais ramificado for um composto (menor volume), menor será seu valor de 1X ; e, os compostos menos ramificados (maior volume) possuirão valores maiores como intuitivamente é esperado.

Este índice relaciona-se com o tamanho e ramificação da molécula, sendo capaz de gerar informações quantitativas sobre a estrutura molecular.

Mas, sozinho nem sempre diferencia todas as estruturas e outros índices podem ser necessários.

O índice de conectividade molecular de segunda ordem 2X é calculado pela equação:

$${}^2X = \sum_{s=1}^N (\delta_i, \delta_j, \delta_k)_s^{-0,5} \quad (15)$$

onde s é um simples gráfico de comprimento $h = 2$ (duas ligações consecutivas, ou seja, caminho de três átomos vizinhos) e N é o número total de sub-gráficos de comprimento 2 no gráfico molecular.

TABELA II - Tipos de ligações de alcanos e seus descritores numéricos²²

tipo de ligação	(δ_i, δ_j)	$(\delta_i, \delta_j)^{0,5}$	$(\delta_i, \delta_j)^{-0,5}$
(1,1)	1	1,000	1,000
(1,2)	2	1,414	0,707
(1,3)	3	1,732	0,577
(1,4)	4	2,000	0,500
(2,2)	4	2,000	0,500
(2,3)	6	2,449	0,408
(2,4)	8	2,828	0,354
(3,3)	9	3,000	0,333
(3,4)	12	3,464	0,289
(4,4)	16	4,000	0,250

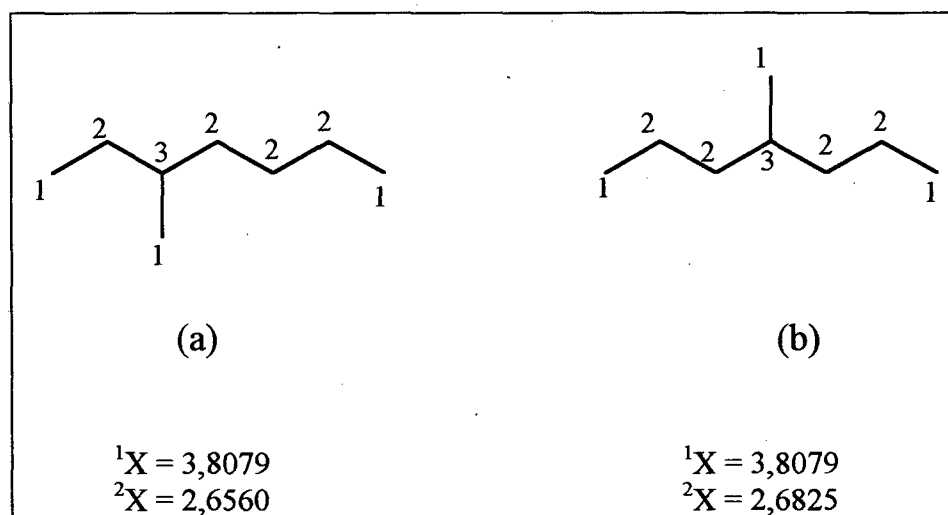


Figura 4 - Estrutura molecular (esqueleto) para o
(a) 3-metil-heptano e (b) 4-metil-heptano.

2X é um índice cujo valor numérico aumenta com o número de ramificações; é calculado por um variável número de sub-gráficos e apresenta mais informações sobre a ramificação da molécula. Pode ainda diferenciar entre si alguns isômeros como por exemplo o 3-metil-heptano do 4-metil-hetano. Observar Figura 4.

O sub-gráfico linear (X_p) é usado a partir do índice de conectividade molecular de terceira ordem, contém fragmentos com ligações contínuas podendo apresentar vários comprimentos de h.

O índice de conectividade molecular de terceira ordem 3X_p é calculado pela equação:

$${}^3X_p = \sum_{s=1}^N (\delta_i, \delta_j, \delta_k, \delta_l)_s^{-0,5} \quad (16)$$

onde s é um simples sub-gráfico de comprimento $h = 3$ (três ligações consecutivas, composto de quatro átomos do esqueleto da molécula) e N é o número total de sub-gráficos de comprimento 3 no gráfico molecular e p o tipo de sub-gráfico (linear).

Este índice não relaciona-se diretamente ao número de ramificações e os valores são maiores para moléculas:

- a- ramificadas em átomos adjacentes;
- b- que possuem ramificações com mais de um átomo;
- c- que possuem átomos de carbono quaternários;

os menores valores são observados em moléculas com uma ramificação.

Além destes índices, podemos considerar outros tipos de sub-gráficos, que são chamados sub-gráficos em grupo. Eles podem ser classificados em 4 tipos: linear (p), ramificado (c), linear-ramificado (pc) e cadeia (CH); os

correspondentes índices de conectividade são representados por X_p , X_c , X_{pc} e X_{CH} .

Um sub-gráfico de 3X_c é formado por 3 ligações a um átomo de carbono terciário, fragmento com três átomos ligados a um átomo central; um sub-gráfico de 4ª ordem, do tipo ${}^4X_{pc}$, é formado por um ponto de ramificação na cadeia ou um substituinte no anel ocorre na estrutura, fragmento que equivale ao esqueleto do isopentano. Este índice é importante para descrição de anéis benzênicos substituídos. Cada substituinte origina no mínimo dois sub-gráficos ${}^4X_{pc}$. Quanto mais próximos estiverem os substituintes, maior será o valor de ${}^4X_{pc}$. Os sub-gráficos e cálculos dos índices 3X_c e ${}^4X_{pc}$ para o metil-hexano são mostrados na Figura 5.

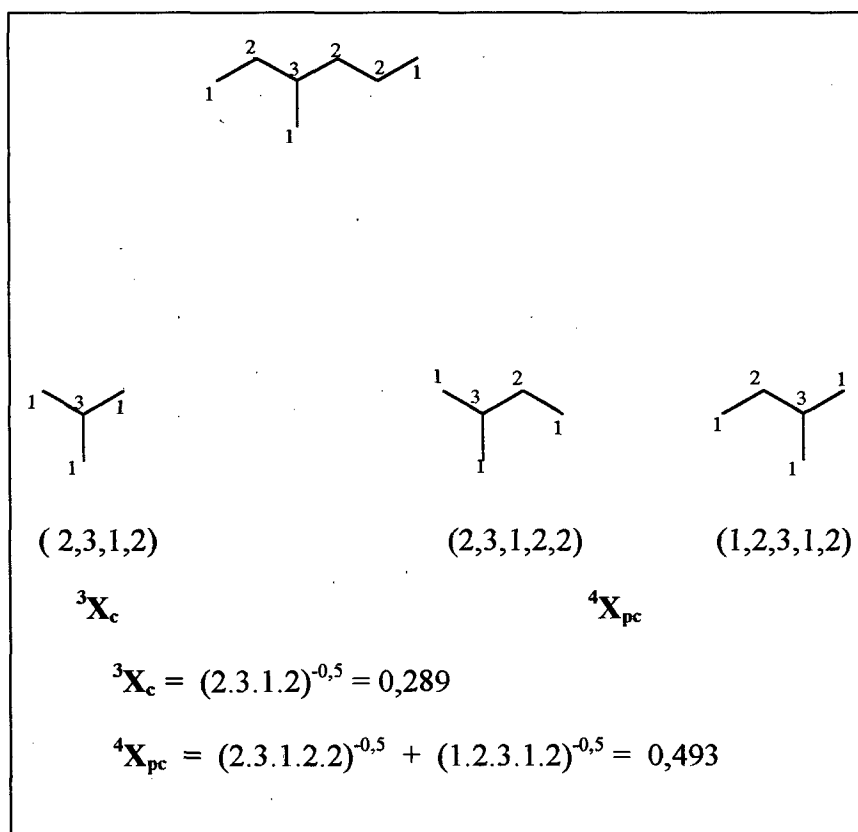


Figura 5 - Sub-gráficos e cálculos dos índices 3X_c e ${}^4X_{pc}$ para o 3-metil-hexano.

No sub-gráfico de cadeia X_{CH} a característica estrutural é um arranjo de cíclico. Estes índices $^3X_{CH}$, $^4X_{CH}$, $^5X_{CH}$ ou $^6X_{CH}$, formam anéis de 3,4,5 e 6 membros respectivamente.

1.5.3 - Índice de conectividade molecular de valência

Kier e Hall²⁵ estenderam a idéia de conectividade molecular considerando a natureza do átomo e ligações insaturadas, surgindo assim o índice de conectividade molecular de valência. Um novo delta, o delta de valência (δ^v), foi proposto e definido como:

$$\delta_i^v = Z_i^v - h_i \quad (17)$$

onde: Z_i^v representa o número total de elétrons de valência do átomo i , e h_i o número de hidrogênios ligados a este átomo, para átomos pertencentes a primeira camada periódica.

Para heteroátomos pertencentes á outras camadas periódicas usa-se a expressão:

$$\delta_i^v = \frac{Z_i^v - h_i}{Z - Z_i^v} \quad (18)$$

A fórmula geral para calcula o índice de conectividade molecular de valência de ordem h é:

$${}^hX^v = \sum_{s=1}^N (\delta_i^v, \delta_j^v \dots \delta_{h+1}^v)^{-0,5} \quad (19)$$

Como exemplo, podemos observar a Tabela III, onde 1X tem o mesmo valor numérico para o butano, buteno e butino; já os valores de ${}^1X^v$ são diferentes, permitindo assim que suas estruturas sejam distinguidas.

No caso de heteroátomos, o uso do valor δ , baseado no número de átomos vizinhos, não diferencia os átomos presentes na molécula. Para se

TABELA III - Fórmulas moleculares e gráficos com os respectivos valores de δ^v , 1X e ${}^1X^v$ para os compostos butano, buteno e butino²².

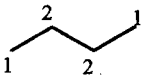
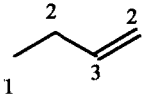
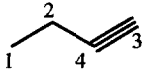
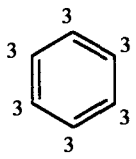
composto	δ^v	1X	${}^1X^v$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1,914	1,914
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2$		1,914	1,524
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CCH}$		1,914	1,404
		3,000	2,000

TABELA IV - : *Valores de δ e δ^v para os fragmento $-CH_2-$, $-NH-$ e $-O-$ das moléculas de pentano, dietilamina e éter etílico, respectivamente.*

composto	fragmento	δ	δ^v
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	$-CH_2-$	2	2
$CH_3-CH_2-NH-CH_2-CH_3$	$-NH-$	2	4
$CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3$	$-O-$	2	6

obter índices diferentes para cada estrutura é necessário o uso do delta de valência (δ^v), que considera a contribuição do heteroátomo na estrutura e os elétrons ligantes. Toma-se como exemplo os grupamentos centrais do pentano, dietilamin e éter etílico :- CH_2- -, $-NH-$ - e $-O-$ -, respectivamente. Como já foi anteriormente estabelecido um delta maior representa uma menor contribuição para a equação 18. Então, nesta ordem, o valor de δ^v para $-O-$ deve ser maior que o δ^v para o $-NH-$ e este maior que $-CH_2-$ -, pois o nitrogênio e o oxigênio possuem elétrons não ligantes que agora são considerados. Desta maneira, ao grupo $-NH-$ corresponde um valor $\delta^v = 4$, pois possui dois elétrons não ligantes e dois átomos vizinhos diferentes do hidrogênio; e o $-O-$ tem um $\delta^v = 6$ por possuir quatro elétrons não ligantes e dois átomos vizinhos diferentes do hidrogênio. A Tabela IV ilustra o que foi discutido anteriormente.

1.5.4 - Seleção do índice X para correlação

Na seleção de índices para correlações, alguns fatores devem ser considerados:

- somente poucos valores devem possuir valores iguais ou nulos, para evitar a exclusão do índice quando este é limitado para um grupo de componentes;

- para o uso do índice de valência deve haver insaturações, heteroátomos ou anéis aromáticos na estrutura;

- o número mínimo de ligações consecutivas irá determinar o maior índice X que pode ser usado;

- quando ocorrem ramificações, os índices 3X_c e $^4X_{pc}$ trazem informações importantes. Neste caso, os índices 1X , 2X e 3X_p também devem ser considerados;

- não deve ser usado o índice 0X quando este se auto-correlaciona com 1X ; para grupos contendo heteroátomos substituídos entre diferentes posições do anel aromático, os índices $^1X^v$ e $^2X^v$ diferenciam este heteroátomos e $^4X_{pc}$ indica a presença, posição, tipo e a distância do anel ao substituinte;

- devem ser eliminados os índices que não diferenciam as substâncias em análise.

1.5.5- Índice do estado topológico (T_i)

O índice do estado topológico (ou equivalência topológica) é um valor numérico associado a cada átomo da molécula e que fornece informações sobre o ambiente topológico de cada átomo em relação a todos os outros átomos da molécula. A relação topológica de cada átomo é baseada na informação de todas as ligações que se originam desse átomo. Átomos topologicamente equivalentes tem valores idênticos do índice do estado topológico (T_i) e átomos equivalentes tem diferentes valores.

Cada átomo no esqueleto estrutural da molécula é identificado pelo valor delta de valência. Começando com qualquer átomo i, com ligações contíguas de átomos, que se originam desse átomo para cada outro átomo j. A ligação de menor ordem é o próprio átomo. Este processo é seguido pela ligação de primeira ordem (ligações contendo átomos i) e assim por diante, incluindo as ligações

maiores (s), terminando no átomo i. Um valor numérico é calculado para cada uma destas ligações e colocados na matriz do estado topológico T, que é calculado de acordo com a fórmula

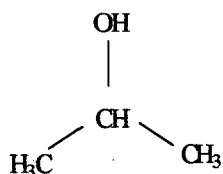
$$t_{ij} = (GM_{ij})^a (d_{ij})^b \quad (20)$$

$G(M_{ij})$ é a média geométrica do valor delta dos átomos na ligação de átomos de comprimento d_{ij} entre os átomos i e j. Esses fragmentos de ligações são então somados para dar o valor do estado topológico T_i para cada átomo e, subsequentemente calculados produzem valores de T_i para todos os outros átomos. O programa Molconn-X usa valores $a = -1$ e $b = +1$.

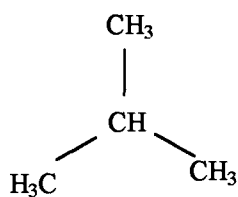
Então:

$$t_{ij} = d_{ij} / Gm_{ij} \quad (21)$$

T_i está relacionado a insaturações, presença de heteroátomos e ao ambiente topológico de cada átomo em relação aos outros átomos presentes na molécula. Seus valores podem mostrar se um átomo está exposto na superfície ou bloqueado no esqueleto da molécula. Valores de T_i são maiores para $-CH_3$ e menores para $>C-$.

Ex₁. - 2-propanol

ligações entre átomos				matriz do estado topológico T				índice do estado topológico Ti	
1	2	3	4						
1	CH ₃ -	CH ₃ CH-	CH ₃ CHCH ₃	CH ₃ CHOH	1,000	1,154	2,080	1,216	5,451
2		-CH<	>CHCH ₃	>CHOH	1,154	0,333	1,154	0,516	3,159
3			-CH ₃	CH ₃ CHOH	2,080	1,154	1,000	1,216	5,451
4				-OH	1,216	0,516	1,216	0,200	3,149

Ex₂- isobutano

ligações entre átomos				matriz do estado topológico T				índice do estado topológico Ti	
1	2	3	4						
1	CH ₃ -	CH ₃ CH-	CH ₃ CHCH ₃	CH ₃ CHCH ₃	1,000	1,154	2,080	2,080	6,314
2		-CH<	>CHCH ₃	>CHCH ₃	1,154	0,333	1,154	1,154	3,797
3			-CH ₃	CH ₃ CHCH ₃	2,080	1,154	1,000	2,080	6,314
4				-CH ₃	2,080	1,154	2,080	11,000	6,314

Neste exemplos observa-se que a equivalência topológica é indicada por valores de T_i . No 2-propanol a equivalência topológica das duas metilas é mostrada pelo fato de que $T_1 = T_3$. Não há outros valores iguais pelo fato de não haver outros átomos topologicamente equivalentes. No isobutano, três valores de T_i são iguais. $T_1 = T_3 = T_4$ pelo fato de que os três grupos metila são equivalentes e o metino central é único. Isto mostra, que os valores do índice do estado topológico representam a equivalência topológica (simetria topológica) da molécula. O padrão de valores T_i de uma parte da molécula representa ser característico do fragmento e pode ser usado como base para medidas quantitativas de fragmentos similares.

1.5.6 - Índice do estado eletrotológico (S_i)

O valor do estado eletrotológico é derivado de valores de eletronegatividade distribuídos de acordo com seu grau de ligação à átomos não hidrogenados. O estado eletrotológico intrínseco, I , do átomo é perturbado pela presença de cada outro átomo em seu campo ou na molécula. Estas perturbações são estimadas em parte pela diferença de eletronegatividade. O estado eletrotológico resultante de qualquer átomo é um valor numérico que descreve a disponibilidade do átomo interagir no espaço com algum átomo ou grupo de referência. Esta disponibilidade inclui ambos, eletronegatividade e ambiente topológico, isto é, se o átomo está bloqueado ou na periferia da molécula. Esta disponibilidade pode ser imaginada como sendo uma susceptibilidade ou uma probabilidade de interação de um átomo em estudo com átomos em alguma outra molécula. Neste caso, átomos com grandes valores do estado eletrotológico S_i , o modelo de interação hipotética poderia envolver pontes de hidrogênio. Os valores de S_i também podem mostrar se um átomo está exposto na superfície ou bloqueado no esqueleto da molécula^{26,3}.

Os índices do estado eletrotológico são valores numéricos computados para cada átomo na molécula, dando informações sobre o ambiente topológico de cada átomo e sobre as interações eletrônicas, devido à presença de outros átomos na molécula²¹. Este índice é baseado num gráfico de distância de um átomo relativo à presença de outros átomos na molécula. O aspecto eletrônico é baseado no estado intrínseco do átomo mais a perturbação devido as diferenças no estado entre os átomos da molécula. Para cada gráfico molecular é assumido um valor de estado intrínseco I_i , conforme a equação:

$$I_i = [(2/N)^2 \delta^v + 1] / \delta \quad (22)$$

o estado intrínseco (I_i) expressa o estado de valência (eletronegatividade do átomo), assim como sua topologia local através do uso da conectividade molecular (valores de delta simples e de valência δ e δ^v). N é o nível quântico do átomo.

A perturbação sobre o átomo i surge da presença de todos os outros átomos j na molécula e, é função da diferença entre os átomos intrínsecos: $I_i - I_j$. A perturbação diminui com a distância, e a dependência funcional da diminuição é tomada como sendo o quadrado do número de átomos na mais curta distância entre os átomos i e j (r_{ij}). As perturbações (ΔI_i) são somados sobre toda a molécula, obtida através da equação abaixo:

$$\Delta I_i = \sum (I_i - I_j) / r_{ij}^2 \quad (23)$$

O estado eletrotológico do átomo i , S_i , é dado como a soma do estado intrínseco (I_i) mais as perturbações (ΔI_i):

$$S_i = I_i + \Delta I_i \quad (24)$$

1.6 - Acetofenonas

Acetofenona é o nome comum da substância química de fórmula geral C_8H_8O , também denominada de fenilmetilfenona, acetilbenzeno e hipnona. É usada em perfumaria, condimentos e como produto intermediário no fabrico de fármacos. É narcótico em grandes concentrações.²⁷

O grupo de substâncias conhecidas como acetofenonas possuem o esqueleto estrutural da fenilmetilfenona, com substituintes ligados ao anel aromático.

Estudos fitoquímicos recentes mostram a ocorrência de acetofenonas substituídas em algumas espécies de plantas, com propriedades medicinais. Este é o caso da 2-hidróxi-4,6-dimetóxi-acetofenona (conhecida como *xantoxilina*), encontrada nas espécies *Sebastian Schottiana*²⁸ e *Phyllanthus Sellowianus*²⁹ do gênero Euforbiaceae.

A *xantoxilina* apresentou atividade anti-espasmódica³⁰, anti-batericida³¹ e anti-fúngica^{32,33}. Em virtude disto, o grupo de substâncias conhecido por acetofenonas tem merecido especial interesse em estudos referentes a propriedades químicas e fisico-químicas bem como suas atividades biológicas.

II - PARTE EXPERIMENTAL

2 - Materiais & Métodos

2.1 - Amostras, Padrões e Gases

As acetofenonas analisadas, em sua maioria, foram adquiridas comercialmente e as demais cedidas por outros laboratórios ou isoladas quimicamente de plantas.

De procedência da Aldrich Chemical Company são as amostras de: acetofenona; 3-hidroxiacetofenona; 4-hidroxiacetofenona; 2,4-dihidroxiacetofenona; 2,5-dihidroxiacetofenona; 2,6-dihidroxiacetofenona; 3-metoxi-4-hidroxiacetofenona; 2,4,5-trimetoxiacetofenona; 2,4,6-trimetoxiacetofenona; 3,4-metoxilenonodioxiacetofenona; 4-metoxiacetofenona; 2,4-dimetoxiacetofenona.

Foi isolada de planta o 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona (xanto-xilina).

De procedência do laboratório do "Istituto di Chimica - Università Cattolica S. Cuore, Roma, Itália", 2-acetoxi-4,6-dimetoxiacetofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-5-prenilacetofenona; 2,4-dihidroxi-5-prenilacetofenona; 2,4-dihidroxi-3-prenilacetofenona; 2-hidroxi-4-metoxi-3-prenilacetofenona; 2,4-dihidroxi-3,5-diprenilacetofenona; 2-hidroxiacetofenona.

Os n-alcenos de cadeia linear C_{11} à C_{15} , usados como padrões de referência, foram fornecidos pelo Centro de Pesquisas da Petrobrás. Os

n-alcanos de cadeia linear de C_{16} à C_{23} são de procedência da Applied Science Laboratories Inc.

Os gases utilizados na obtenção dos resultados de tempos de retenção forem: hidrogênio ultra puro, usado no FID como combustível e gás de arraste; nitrogênio ultra puro, usado como auxiliar de formação da chama; ar sintético, usado como comburente e metano, usado na calibração do equipamento e para obtenção do tempo morto medido. Todos os gases são de procedência da White Martins.

2.2- Equipamentos

Os tempos de retenção das amostras e padrões de referência foram medidas em cromatógrafo a gás, modelo GC-14A, acoplado com detector de ionização de chama (FID), fabricado por Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão.

Os cromatogramas foram obtidos em registrador - integrador computadorizado, também fabricado por Shimadzu Corporation.

As amostras foram injetadas usando uma seringa microlítica, capacidade 10 μ l, munida de guia, marca Hamilton, de fabricação australiana.

As colunas utilizadas foram colunas capilares recheada com fase estacionária SE54/SE52 (baixa polaridade), de 25m de comprimento com 0,25mm de diâmetro interno, também fornecidas pela Shimadzu Corporation.

2.3- Condições de Trabalho

Os dados experimentais foram coletados nas seguintes condições de trabalho:

- injetor 280°C
- detector FID 280°C
- coluna cromatográfica preenchida com fase estacionária SE54/SE52: 150°C, 170°C, 190°C e 210°C (isotermas)
- pressão dos gases : nitrogênio = 1,5 (Kg/cm²); hidrogênio= 0,40 (Kg/cm²) e ar sintético = 0,23(Kg/cm²)

A vazão ideal do gás de arraste, no caso o hidrogênio é de aproximadamente 25 à 40 cm³/min, como sendo a faixa de linearidade do gás hidrogênio³⁴. A vazão do gás de arraste trabalhada foi de 35,7 cm³/min, o que corresponde a um tempo de retenção de 70 segundos, medido para o metano à 40°C.

O aparelho era calibrado diariamente com metano a 40°C (temperatura da coluna), para que a eluição do mesmo fosse 70 em segundos. Este valor de tempo de metano foi tomado como sendo o tempo morto para usar nos cálculos do tempo de retenção ajustado.

As amostras foram diluídas em acetona (para cromatografia), em concentração aproximada de 2,0 ppm; o volume injetado foi sempre de 1,0µl, tanto para as amostras como para os padrões.

2.4- Desenvolvimento

Para a obtenção dos tempos de retenção, procedeu-se da seguinte maneira:

- o cromatógrafo era calibrado com metano à 40°C. O tempo de retenção do metano era ajustado em 70 segundo resultando num fluxo de gás de arraste (H₂) de 35,7cm³/min;
- o tempo de retenção do metano foi usado como tempo morto para obtenção do tempo de retenção ajustado das acetofenonas e padrões (eq. 3);

- os tempos de retenção de amostras e padrões foram obtidos em temperaturas isotermas de 150°C, 170°C, 190°C e 210°C;

- a cada isoterma eram registrados no mínimo três valores de tempo de retenção para cada amostra ou padrão. A média aritmética simples destes valores experimentais serviu de bases para os cálculos dos tempos de retenção ajustados (eq. 3) e índices de Kovat's (eq. 7).

III - RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 - Índices de retenção de Kovàts

Para o cálculo do índice de Kovàts foram os tempos de retenção cromatográfica obtidos em fase estacionária SE54/SE52 (baixa polaridade), nas temperaturas 150°C, 170°C, 190°C e 210°C (isotermas), que foram as temperaturas de trabalho. O tempo de retenção ajustado (tempo de retenção experimental - tempo morto da coluna), equação (3), foi calculado tomando-se como base a média de no mínimo três valores experimentais do tempo de retenção (t_R) e o tempo de metano (experimental) como o tempo morto (t_M).

Os valores dos índices de Kovàts, obtidos através da equação (7) à temperaturas de 170 e 190°C, estão relacionados na Tabela 5. Os dados estatístico: coeficiente de correlação linear (r), desvio padrão (sd) e os valores do coeficiente angular (a) e coeficiente linear da reta (b) que descrevem a equação $y = a + bx$, também relacionados na Tabela 5, referem-se aos índices calculados à 150°C, 170°C, 190°C, e 210 , mostrando a faixa de linearidade da curva de retenção cromatográfica. Observa-se uma excelente linearidade, com coeficientes de correlação maiores que 0.99, exceto : acetofenona ($r = 0.9510$), 3-hidroxi-acetofenona ($r = 0.9608$), 4-hidroxi-acetofenona ($r = 0.9345$), 2,5-dihidroxi-acetofenona ($r = 0.9750$) e 2,6-dihidroxi-acetofenona ($r = 0.9760$).

TABELA V - Índices de Kováts (I) à 170°C e 190°C em fase estacionária SE54/SE52 (base de cálculo tempo morto = tempo de metano), coeficiente de correlação (r), desvio padrão (sd), coeficiente angular (a) e coeficiente linear da reta (I_r x Temperatura) nas temperaturas 150°C, 170°C, 190°C e 210°C.

	I 170	I 190	r	a	b	sd
				(y = a + bx)		
1 acetofenona	1104,0	1115,4	0,9510	1044,7	0,3650	6,27
2 4 - OMe	1377,8	1391,7	0,9956	1277,5	0,5975	9,80
3 3 - OH	1403,0	1415,6	0,9608	1334,4	0,4200	7,14
4 4 - OH	1448,2	1459,9	0,9345	1391,4	0,3525	6,16
5 3,4- metoxileno	1462,3	1479,9	0,9902	1344,3	0,7075	11,67
6 4 - OH - 3- OMe	1509,0	1523,6	0,9930	1407,8	0,6050	9,95
7 2,5 - OH	1520,8	1532,6	0,9750	1451,2	0,4225	7,08
8 2,6 - OH	1531,0	1541,0	0,9760	1471,7	0,3600	6,00
9 2,4 - OH	1553,5	1563,1	0,9952	1484,7	0,4100	6,72
10 2,4 - OMe	1592,2	1602,8	0,9987	1509,9	0,4875	7,97
11 2 -OH- 4,6-OMe	1694,7	1709,6	0,9994	1575,8	0,7025	11,50
12 2,4,6 - OMe	1759,6	1763,2	0,9999	1728,1	0,1850	3,02
13 2,4,5 - OMe	1759,6	1764,1	0,9991	1724,1	0,2100	3,40
14 2-acetoxi-4,6-OMe	1843,7	1854,7	0,9991	1742,7	0,5925	9,68
15 2-OH-4-OMe-5-Pr	1887,7	1894,3	0,9971	1822,8	0,3800	6,22
16 2,4-OH-3-Pr	1908,5	1920,1	0,9978	1820,5	0,5200	8,51
17 2-OH-4-OMe-3-Pr	1884,5	1894,4	0,9973	1787,5	0,5675	9,29
18 2,4-OH-5-Pr	1952,3	1962,8	0,9998	1860,0	0,5425	8,86

TABELA VI - Índices de Kovàts (*I*) à 170°C e 190°C em fase estacionária SE54/SE52 (base de cálculo tempo morto matemático), coeficiente de correlação (*r*), desvio padrão (*sd*), coeficiente angular (*a*) e coeficiente linear da reta (*I*, x Temperatura) nas temperaturas 150°C, 170°C, 190°C e 210°C.

	<i>I</i> 170	<i>I</i> 190	<i>r</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>sd</i>
	$(y = a + bx)$					
1 acetofenona	1102,2	1114,6	0,9207	1044,9	0,3575	6,34
2 4 - OMe	1376,8	1390,3	0,9934	1282,7	0,5625	9,25
3 3 - OH	1403,0	1414,2	0,9504	1344,9	0,3575	6,14
4 4 - OH	1446,5	1455,8	0,9118	1407,0	0,2500	4,48
5 3,4- metoxileno	1461,2	1475,4	0,9941	1361,2	0,5975	9,81
6 4 - OH- 3- OMe	1508,8	1518,8	0,9992	1429,8	0,4675	7,64
7 2,5 - OH	1520,3	1527,6	0,9890	1472,0	0,2900	4,79
8 2,6 - OH	1530,4	1536,0	0,9939	1491,0	0,2350	3,86
9 2,4 - OH	1552,6	1558,3	0,9999	1502,8	0,2925	4,78
10 2,4 - OMe	1591,8	1600,2	0,9999	1520,9	0,4175	6,82
11 2- OH- 4,6- OMe	1694,5	1708,4	0,9996	1582,3	0,6625	10,8
12 2,4,6 - OMe	1759,0	1769,0	0,9567	1705,6	0,3275	5,59
13 2,4,5 - OMe	1759,1	1770,1	0,9566	1700,4	0,3600	6,14
14 2-acetoxi-4,6- OMe	1843,1	1854,3	0,9989	1743,0	0,5700	10,3
15 2-OH-4- OMe-5- Pr	1887,5	1894,4	0,9984	1822,2	0,3825	6,25
16 2,4-OH-3- Pr	1910,5	1919,7	1,0000	1832,3	0,4600	7,51
17 2-OH-4- O- Me-3- Pr	1884,2	1894,5	0,9995	1791,4s	0,5450	8,90
18 2,4-OH-5- Pr	1952,1	1962,4	0,9996	1860,1	0,5400	8,82

TABELA VII - Índices de Kovàts à 190°C com base de cálculo tempo morto = tempo de metano (a) e com base no tempo morto matemático (b) e a variação (a -b) entre os métodos.

	(a) I 190	(b) I 190	ΔI
1 acetofenona	1115,4	1114,6	0,8
2 4 - OMe	1391,7	1390,3	1,4
3 3 - OH	1415,6	1414,2	1,4
4 4 - OH	1459,9	1455,8	4,1
5 3,4- metoxileno	1479,9	1475,4	4,5
6 4 - OH- 3- OMe	1523,6	1518,8	4,8
7 2,5 - OH	1532,6	1527,6	5,0
8 2,6 - OH	1541,0	1536,0	4,0
9 2,4 - OH	1563,1	1558,3	4,8
10 2,4 - OMe	1602,8	1600,2	2,6
11 2- OH- 4,6-OMe	1709,6	1708,4	1,2
12 2,4,6 - OMe	1763,2	1769,0	-5,8
13 2,4,5 - OMe	1764,1	1770,1	-6,0
14 2-acetoxi-4,6-OMe	1854,7	1854,3	0,4
15 2-OH-4-OMe-5-Pr	1894,3	1894,4	-0,1
16 2,4-OH-3-Pr	1920,1	1919,7	0,4
17 2-OH-4-O-Me-3-Pr	1894,4	1894,5	-0,1
18 2,4-OH-5-Pr	1962,8	1962,4	0,4

O tempo morto também foi calculado matematicamente pelo método de três n-alcenos sucessivo, utilizando-se para tal a equação (11), com valores de tempos de retenção na temperatura do ensaio (150°C, 170°C, 190°C e 210°C). Os valores obtidos para o tempo morto variaram de 9,7 a 26,9 segundos, dependendo da temperatura. Com estes novos valores de tempo morto, foi

calculado novamente os índices de Kovàts , que se encontram na tab.VI, juntamente com o coeficiente de correlação (r), desvio padrão (sd), coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b). Os valores não foram muito diferentes dos obtidos utilizando-se o metano; a variação ΔI entre os dois valores é apresentada na tabela VII. Alguns apresentaram melhor correlação de linearidade (r), no entanto obteve-se piores resultados para os coeficientes de correlação da: acetofenona ($r = 0.9207$), 3-dihidroxi-acetofenona ($r = 0.9504$) e 4-hidroxi-acetofenona ($r = 0.8118$).

Nas temperaturas de 150°C, 170°C e 190°C foram tomados os tempos de retenção cromatográficas das acetofenonas numeradas de 1 à 13 nas figuras 6 e 6a; para as acetofenonas acetilada e as preniladas numeradas de 14 à 18 na figura 6a foram usadas as temperaturas 170°C, 190°C e 210°C.

As figuras 6 e 6a ilustram as estruturas das 18 acetofenonas substituídas usadas no presente estudo.

3.2 - Índices topológicos

Os índices topológico: conectividade molecular simples (X), conectividade molecular de valência (X^v), estado eletrotológico (S_i), estado topológico (T_i), foram calculados pelo programa computacional Molconn-X, usando a sequência numérica indicada na estrutura mostrada na Figura 7.

Os índices topológicos anteriormente citados, procuram dar uma medida das diferenças estruturais, considerando a estrutura molecular do ponto de vista topológico.

Em fases estacionárias de baixa polaridade (como é o caso da coluna SE54/SE52 usada em nossos estudos) os parâmetros topológicos explicam em grande parte a retenção total, segundo Massart e colaboradores²¹.

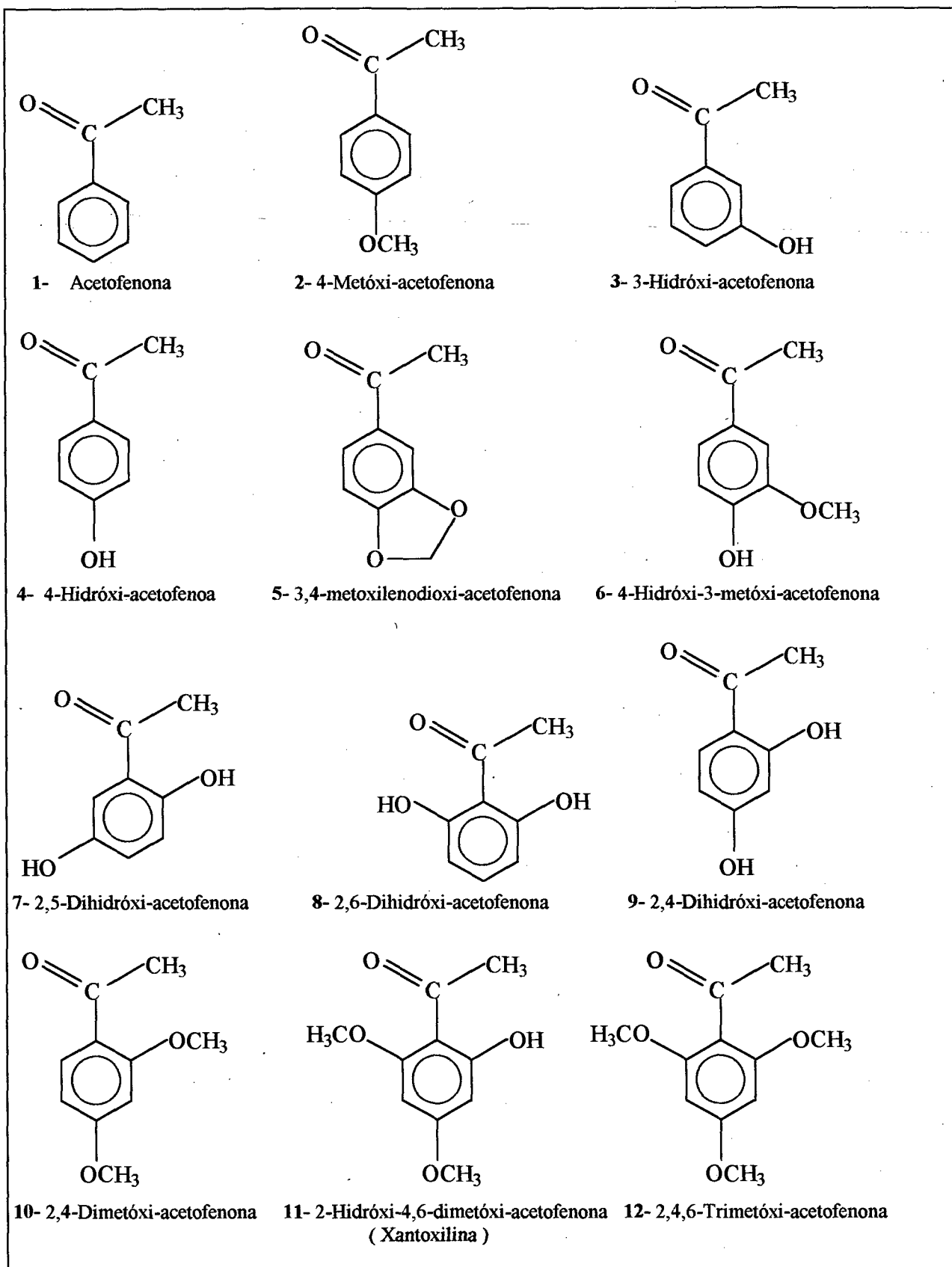


Figura 6 - Estruturas das Acetofenonas substituídas estudadas.

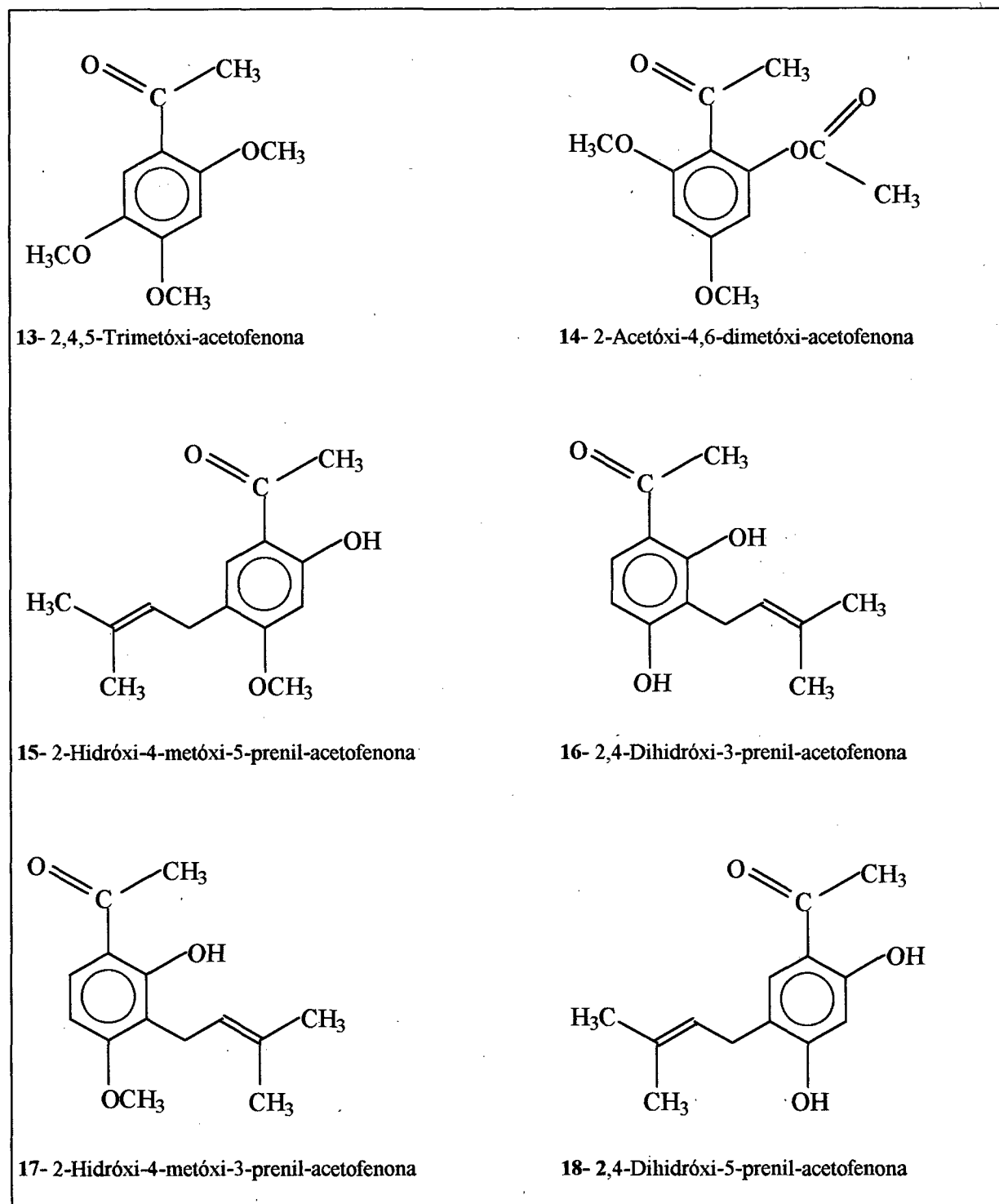


Figura 6a -Estruturas das Acetofenonas substituídas estudadas (continuação).

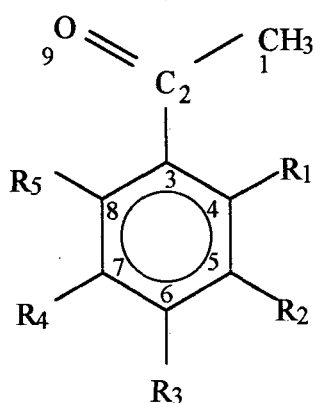


Figura 7- Estrutura básica de acetofenonas, onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 podem ser: H , OH , OCH_3 , $OCOCH_3$, $CH_2CHC(CH_3)_2$ (prenil).

Os índices de conectividade molecular simples (X) e os índices de Kovat's à $190^\circ C$, estão relacionados na Tabela VIII.

0X - descreve o número de átomos na molécula; relaciona-se com o átomo em si e não com as ligações. Não distingue a maioria dos compostos citados.

1X - que fornece informações sobre o número de átomos e seu grau de ramificação, não distingue entre si os compostos: 3-hidroxiacetofenona e 4-hidroxi-acetofenona; 2,5-dihidroxiacetofenona e 2,4-dihidroxiacetofenona; 2,4,6-trihidroxiacetofenona e 2,4,5-trihidroxiacetofenona; Além do mais, seus valores não apresentam a mesma ordem seqüencial de eluição dos índices de Kovats.

2X - é calculado a partir de sub-gráficos maiores (duas ligações consecutivas) que 1X , apresenta mais informações sobre as ramificações e consegue diferenciar entre si alguns isômeros. Distingue todos os composto

TABELA VIII - Índices de Kovat's (I) à 190°C em coluna fase estacionária SE54/SE52 e Índices de Conectividade Molecular Simples (X) das acetofenonas substituídas estudadas.

	I 190	⁶ X	¹ X	² X	³ Xp	⁴ Xp	⁵ Xp	⁶ Xp	⁷ Xp	⁵ Xc	⁴ Xpc
1 acetofenona	1115,4	6,6902	4,3045	3,6421	2,5926	1,8008	1,2504	0,4512	0,2357	0,5000	1,0404
2 4 - OMe	1391,7	8,2676	5,2364	4,4331	3,4116	2,2631	1,5594	1,0612	0,5825	0,7041	1,5332
3 3 - OH	1415,6	7,5605	4,6984	4,2759	2,9198	2,0865	1,5721	0,6031	0,3285	0,7887	1,3896
4 4 - OH	1459,9	7,5605	4,6984	4,2640	3,0033	1,9525	1,4491	0,9200	0,1925	0,7887	1,4487
5 3,4- metoxileno	1479,9	8,5520	5,7709	5,2682	4,2731	3,3443	2,3926	1,6562	1,0893	0,8333	1,9400
6 4 - OH - 3 OMe	1523,6	9,1378	5,6471	4,9628	3,8702	2,6262	1,9336	1,2658	0,4193	0,9024	2,0662
7 2,5 - OH	1532,6	8,4307	5,1091	4,8034	3,3765	2,5055	1,8982	0,6535	0,3075	0,9938	1,8514
8 2,6 - OH	1541,0	8,4307	5,1259	4,7068	3,4029	3,0217	1,3574	0,7407	0,2357	0,9158	1,8641
9 2,4 - OH	1563,1	8,4307	5,1091	4,8034	3,3542	2,6798	1,4627	1,0437	0,1964	0,9938	1,8385
10 2,4 - OMe	1602,8	9,8449	6,1851	5,1635	4,1079	3,1025	2,2501	1,3424	0,7208	0,8402	1,9323
11 2 -OH- 4,6-OMe	1709,6	10,7152	6,5958	5,7127	4,4141	3,8026	2,4965	1,4034	0,7646	1,0509	2,2574
12 2,4,6 - OMe	1763,2	11,4223	7,1338	5,9037	4,7567	3,9514	3,0569	1,6723	0,8849	0,9819	2,2719
13 2,4,5 - OMe	1764,1	11,4223	7,1338	5,8843	4,8820	3,7765	2,9071	1,8596	0,9476	0,9694	2,4455
14 2-acetoxi-4,6-OMe	1854,7	12,9996	7,9896	3,3526	2,1009	1,4270	0,8815	0,4710	0,2073	0,4238	0,7562
15 2-OH-4-OMe-5-Prenil	1894,3	12,9996	7,9516	4,2230	2,5083	1,5595	1,0490	0,5869	0,3273	0,6884	1,0022
16 2,4-OH-5-Prenil	1920,1	12,2925	7,4304	4,0012	2,3518	1,4172	0,8861	0,5270	0,2174	0,6717	0,9939
17 2-OH-4-OMe-3Prenil	1894,4	12,9996	7,9684	4,1843	2,5534	1,5966	1,0023	0,5990	0,3250	0,6661	1,0394
18 2,4-OH-5-Prenil	1962,8	12,2925	7,4136	4,0399	2,3065	1,3816	0,9299	0,5150	0,2211	0,6941	0,9573

relacionados na Tabela VIII mas como 1X , sua ordem seqüencial não segue a ordem de eluição dos índices de Kovàts.

Exceto 3X_c , que não distingue os isômeros 3-hidroxiacetofenona, 4-hidroxiacetofenona, 2,5-dihidróxiacetofenona e 2,4-dihidróxiacetofenona. Os outros índices listados na Tabela VIII distinguem os compostos, embora nenhum deles obedeça a ordem seqüencial de eluição dos índices de Kovàts.

A Tabela IX relaciona os índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária de baixa polaridade SE54/SE52 com os índices de conectividade molecular de valência (X^v).

Estes índices estão relacionados com a natureza do átomo e ligações insaturadas. Como os compostos estudados apresentam em sua estrutura heteroátomos (oxigênio, que possuem valor de eletronegatividade diferente do carbono) e também ligações insaturadas (anel benzênico), espera-se deste índice uma melhor correlação como os índices de Kovàts.

${}^0X^v$ e ${}^1X^v$ não distinguem a maioria dos compostos listado na Tabela IX.

${}^2X^v$ e ${}^3X_c^v$ não distinguem (2,5-dihidroxiacetofenona e 2,4-dihidroxiacetofenona) e (3-hidroxiacetofenona e 4-hidroxiacetofenona), respectivamente.

Os demais índices listados na Tabela IX distinguem entre si todos os compostos, mas como os índices de conectividade molecular simples (X), os índices de conectividade molecular de valência não seguem a ordem seqüencial de eluição dos índices de Kovàts.

As Tabelas X e XI relacionam os índices do estado eletrotológico (S_i) e os índices do estado topológico (T_i), respectivamente, com os índices de Kovàts à 190°C. Estes índices referem-se a cada átomo na molécula, numerados de acordo com a figura 7.

Os índices do estado eletrotológico (S_i) derivam de valores de eletronegatividade, distribuídos de acordo com o grau das ligações a átomos não hidrogenados.

TABELA IX - Índices de Kovat's (I) à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e Conectividade Molecular de Valência (X^v) das acetofenonas substituídas estudadas.

	I 190	⁰ X ^v	¹ X ^v	² X ^v	³ X ^v	⁴ X ^v	⁵ X ^v	⁶ X ^v	⁷ X ^v	⁸ X ^v	⁹ X ^v	¹⁰ X ^v
1 acetofenona	1115,4	5,2950	2,8648	1,9220	1,1803	0,6729	0,3835	0,1103	0,0452	0,1854	0,3314	0,3314
2 4 - OMe	1391,7	6,6259	3,3879	2,2847	1,4965	0,8257	0,4735	0,2394	0,1097	0,2534	0,4780	0,4780
3 3 - OH	1415,6	5,6649	2,9991	2,1065	1,2527	0,7249	0,4297	0,1310	0,0543	0,2599	0,4053	0,4053
4 4 - OH	1459,9	5,6649	2,9991	2,1031	1,2738	0,6961	0,4124	0,1729	0,0391	0,2599	0,4175	0,4175
5 3,4- metoxileno	1479,9	6,6639	3,6778	2,6242	1,7791	1,1155	0,6606	0,3535	0,1822	0,3032	0,5880	0,5880
6 4 - OH - 3 OMe	1523,6	6,9958	3,5281	2,4428	1,5862	0,8966	0,5461	0,2595	0,0784	0,3089	0,5746	0,5746
7 2,5 - OH	1532,6	6,0347	3,1394	2,2576	1,3594	0,8060	0,4606	0,1397	0,0524	0,3130	0,5087	0,5087
8 2,6 - OH	1541,0	6,0347	3,1454	2,2275	1,3725	0,8890	0,3901	0,1445	0,0446	0,2937	0,5218	0,5218
9 2,4 - OH	1563,1	6,0347	3,1394	2,2576	1,3606	0,8177	0,4109	0,1876	0,0393	0,3133	0,5093	0,5093
10 2,4 - OMe	1602,8	7,9568	3,9169	2,6224	1,7880	1,0894	0,6526	0,3047	0,1367	0,3012	0,6176	0,6176
11 2 -OH- 4,6-OMe	1709,6	8,3267	4,0572	2,7800	1,8625	1,2089	0,6853	0,3086	0,1400	0,3561	0,6959	0,6959
12 2,4,6 - OMe	1763,2	9,2877	4,4459	2,9631	2,0671	1,3527	0,8582	0,3824	0,1683	0,3505	0,7440	0,7440
13 2,4,5 - OMe	1764,1	9,2877	4,4459	2,9637	2,0850	1,3043	0,8236	0,4198	0,1834	0,3510	0,7636	0,7636
14 2-acetoxi-4,6-OMe	1854,7	10,1959	4,9459	7,1250	5,0065	4,3714	3,2676	2,3383	1,2047	1,3902	2,4372	2,4372
15 2-OH-4-OMe-5-Prenil	1894,3	10,7029	5,4953	7,2562	5,1425	3,9493	2,9799	2,0325	1,2663	1,4467	2,6871	2,6871
16 2,4-OH-3-Prenil	1920,1	9,7418	5,1125	7,4304	6,9567	4,9706	3,7817	2,4837	1,9819	0,7595	1,4419	1,4419
17 2-OH-4-OMe-3-Prenil	1894,4	10,7029	5,5013	7,1477	5,2850	4,1020	2,8077	2,0759	1,2575	1,3729	2,7962	2,7962
18 2,4-OH-5-Prenil	1962,8	9,7418	5,1065	7,0651	4,8252	3,6469	2,6283	1,9337	0,7853	1,5157	2,7069	2,7069

TABELA X - Índices de Kováts (I) à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e Índices do Estado Eletrotológico (Si) de Acetofenonas.

	I 190	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇	S ₈	S ₉
1 acetofenona	1115,4	1,564815	0,120926	0,775463	1,807870	1,857870	1,895278	1,857870	1,807870	10,645370
2 4- OMe	1391,7	1,543462	0,076531	0,713704	1,751157	1,774537	0,773148	1,774537	1,751157	10,804183
3 3- OH	1415,6	1,467037	-0,031574	0,541667	1,446759	0,132130	1,534167	1,644907	1,668704	10,686482
4 4- OH	1459,9	1,492441	0,013889	0,622963	1,594907	1,496759	0,185185	1,496759	1,594907	10,675038
5 3,4- metoxileno	1479,9	1,525333	0,035463	0,652083	1,699074	0,655278	0,708333	1,749074	1,731991	10,948859
6 4- OH- 3- OMe	1523,6	1,464108	-0,047870	0,532083	1,511574	0,321944	0,043981	1,440046	1,555741	10,887634
7 2,5- OH	1532,6	1,327870	-0,265370	0,143518	-0,101574	1,283796	1,321204	-0,020370	1,233796	10,747315
8 2,6- OH	1541,0	1,286482	-0,346667	-0,020833	-0,182870	1,357593	1,469352	1,357593	-0,182870	10,767037
9 2,4- OH	1563,1	1,353275	-0,219908	0,224815	-0,182870	1,135648	-0,048611	1,357593	1,381944	10,735871
10 2,4- OMe	1602,8	1,504295	-0,014349	0,572500	0,548009	1,691204	0,682268	1,733370	1,694444	11,103905
11 2- OH- 4,6- OMe	1709,6	1,365129	-0,248145	0,174352	-0,130833	1,374259	0,448472	1,552037	0,314213	11,164739
12 2,4,6- OMe	1763,2	1,465129	-0,104229	0,431296	0,457130	1,652037	0,591389	1,652037	0,457130	11,403628
13 2,4,5- OMe	1764,1	1,475962	-0,076108	0,481620	0,486250	1,634491	0,541065	0,517130	1,611111	11,316502
14 2-acetoxi-4,6- OMe	1854,7	1,372347	-0,249303	0,225463	0,140000	1,472870	0,447315	1,559256	0,313055	11,514928
15 2-OH-4-OMe5Prenil	1894,3	1,436726	-0,149442	0,336070	-0,032130	1,490972	0,601852	0,899722	1,690417	11,339959
16 2,4-OH-3-Prenil	1920,1	1,385705	-0,212083	0,245330	-0,120370	0,397130	0,013889	1,435139	1,429581	11,210813
17 2-OH-4-OMe-3-Prenil	1894,4	1,436726	-0,149442	0,336070	0,022546	0,654074	0,601852	1,712917	1,585831	11,339959
18 2,4-OH-5-Prenil	1962,8	1,385705	-0,212083	0,245330	-0,175046	1,213194	0,013889	0,642778	1,534167	11,210813

Dos valores de (S_i), Tabela X, os referentes aos átomos 2 e 4 (carbonos) da molécula de acetofenona (figura 7) apresentam muitos valores negativos, o que os exclui de qualquer correlação de interesse, apesar de distinguir todos os compostos listados. O átomo de carbono 2 encontra-se muito bloqueado, por isso possui valores de S_i muito pequenos.

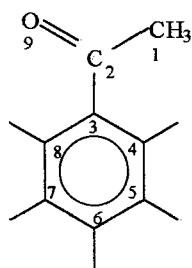
Os valores de S_i são menores quanto maiores o número de substituinte no átomo ao qual se refere.

Os índices dos átomos 3, 5, 7 e 8 (carbonos), apresentam um valor negativo, o que prejudica a correlação.

S_1 (referente ao C_1) e S_9 (referente à $O=$) tem valores maiores pois não possuem substituintes. Isto indica que os valores de S_i medem a influencia da adição de substituintes nos outros átomos de carbono. Apenas estes índices distinguem todos os compostos, não apresentam valores negativos, mas como índices anteriormente citados X e X^v , estes também não seguem a ordem seqüencial de eluição dos índices de Kovàts.

Dos índices do estado topológico (T_i) listados na Tabela XI, todos distinguem os compostos. Como os outros índices em estudo, também não seguem a ordem seqüencial de eluição dos índices de Kovàts.

O índice T_i refere-se ao ambiente topológico de cada átomo (numerado de acordo com a figura 7, repetida abaixo) em relação a cada outro átomo da molécula.



Quanto mais substituído for o átomo, maior é o valor de T_i .

Os valores de T_5 , listados na tabela XI, tem seus maiores valores para os compostos 3-OH, 3,4-metoxileno, 4-OH-3-OMe, 2,4-OH-3-prenil e 2-OH-4OMe-3-prenil, todos com substituintes no carbono 5 da estrutura acima.

TABELA XI- Índices de Kováts (I) à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e Índices do Estado Topológico (Ti) de Acetofenonas

	I 190	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉
1 acetofenona	1115,4	2,999846	8,551015	9,086587	7,118272	6,719423	6,626618	6,719423	7,118272	9,340798
2 4 - OMe	1391,7	3,232583	8,928288	9,621042	7,717922	7,674631	9,558264	7,674631	7,717922	9,631897
3 3 - OH	1415,6	3,153742	8,822170	9,508048	7,810415	9,234301	7,330599	7,129362	7,466804	9,543496
4 4 - OH	1459,9	3,142691	8,791102	9,438513	7,524230	7,415548	9,131053	7,415548	7,524230	9,525660
5 3,4- metoxileno	1479,9	3,834085	9,866763	10,926020	9,562039	11,869655	11,811433	9,197040	9,007494	10,389292
6 4 - OH - 3- OMe	1523,6	3,396866	9,220980	10,080357	8,502870	10,428100	10,183264	8,052724	8,071114	9,855327
7 2,5 - OH	1532,6	3,349973	9,222629	10,269124	10,056922	7,860415	7,757167	9,607910	8,241955	9,816059
8 2,6 - OH	1541,0	3,388439	9,345007	10,597614	10,139687	7,808036	7,473333	7,808036	10,139687	9,881074
9 2,4 - OH	1563,1	3,340002	9,194054	10,204635	10,121411	8,144250	9,577539	7,781759	7,958121	9,799643
10 2,4 - OMe	1602,8	3,540911	9,519533	10,668937	10,752835	8,666080	10,208963	8,225203	8,356026	10,057625
11 2 -OH- 4,6-OMe	1709,6	3,743432	9,931211	11,448191	10,004784	8,974435	10,670030	9,050182	11,219574	10,338059
12 2,4,6 - OMe	1763,2	3,853666	10,117959	11,727325	11,431994	9,237250	10,877143	9,237250	11,431994	10,482417
13 2,4,5 - OMe	1764,1	3,802160	9,961483	11,329307	11,333462	9,318884	11,275162	11,286912	9,356266	10,396083
14 2-acetoxi-4,6-OMe	1854,7	4,066038	10,463626	12,230002	12,122078	9,716429	11,262958	9,588767	11,825689	10,751090
15 2-OH-4-OMe-5-Prenil	1894,3	3,854383	9,992403	11,297920	11,157227	9,300507	11,282896	10,972621	9,366802	10,446493
16 2,4-OH-3-Prenil	1920,1	3,766727	9,861888	11,131447	11,405229	11,106946	10,874758	8,682970	8,773134	10,337342
17 2-OH-4-OMe-3-Prenil	1894,4	3,859989	10,004999	11,323279	11,617650	11,386080	11,301968	8,945785	8,972510	10,454158
18 2,4-OH-5-Prenil	1962,8	3,761182	9,849415	11,106314	10,950113	9,037692	10,855686	10,693486	9,162589	10,329753

Ao compararmos os valores de T_i (tabela XI) para os compostos 2,4-dihidroxiacetofenona (2,4-OH) e 2,4-dimetoxiacetofenona (2,4-OMe), verifica-se que o substituinte mais volumoso tem valores maiores dos índices T_i .

Os valores de T_i para os átomos 1(C), 3 (C) e 9 (O=), são respectivamente 2,999846, 9,086587 e 9,340798 para a acetofenona. O carbono 1 possui uma substituição, o carbono 3 possui 3 substituições e uma insaturação e o oxigênio 9 é um heteroátomo ligado por uma insaturação ao carbono 2. Isto indica que substituições, presença de heteroátomos e insaturações são fatores que influenciam a retenção cromatográfica.

Analisando todos os índices T_9 , verifica-se que a presença dos substituintes e do volume destes contribuem para a obtenção de valores maiores.

Então, os índices do estado topológico T_i relaciona-se primeiramente a presença de substituintes e secundariamente a substituições e insaturações.

3.3 - Correlações lineares simples

Dos índices topológicos calculados e listados nas Tabelas VII, IX, X e XI, foram selecionados para o cálculo das correlações lineares simples aqueles índices que poderiam dar uma significativa contribuição.

Como primeiro critério de eliminação, utilizou-se o fato de o índice distinguir no próprio grupo a maioria dos compostos. Os índices topológicos que primeiramente foram correlacionados com os índices de Kovats à 190°C encontram-se listados, juntamente com os valores de r (correlação linear simples) e r^2 na Tabela XII.

Observa-se na Tabela XII que os valores de r para $n = 18$ (todas as acetofenonas ilustradas nas figuras 6 e 6a), são não satisfatórios, principalmente quando deseja-se usá-los na predição de propriedades das moléculas.

Uma tentativa de melhorar estes valores foi eliminar dos cálculos os compostos 14 à 18 das figuras 6 e 6a (acetilados e prenilados), por possuírem estruturas moleculares muito diferentes dos demais e também por apresentarem valores dos índices topológicos X e X^v , muito grandes, distinguindo-se dos demais. Os valores de ${}^3Xc^v$ e ${}^4Xpc^v$ para as acetofenonas preniladas e acetiladas são muito maiores que os valores desses índices para as outras acetofenonas estudadas. Isto porque nestes compostos é muito grande o número de subgráficos formados por 3 ligações a um átomo de carbono terciário (Y). A figura 8 (c) e figura 9 (b) mostram estes valores completamente isolados dos demais nos gráficos que ilustram os índices ${}^3Xc^v$ e ${}^4Xpc^v$ x índices de Kovats à 190°C.

Como mostram os valores de r na mesma Tabela XII ($n = 13$, sem as acetofenonas acetiladas e preniladas), em sua maioria tiveram uma significativa melhora.

Para melhor ilustrar estes resultados, a Figura 8 mostra os gráficos das melhores correlações lineares dos índices de Kovats à 190°C versus índice de equivalência topológica T_4 para $n = 18$ ($r = 0,8820$) e $n = 13$ ($r = 0,8599$)

TABELA XII - Correlações lineares simples entre índices de Kovats à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e de valência, estado eletrotológico e estado topológico) de Acetofenonas substituídas.

índices	r	r ²	r	r ²
	(n = 18)		(n = 13)	
² X	-0,1875	0,0352	0,9304	0,8656
³ Xp	-0,1679	0,0282	0,8490	0,7208
⁴ Xp	-0,1655	0,0274	0,8616	0,7423
⁵ Xp	-0,1526	0,0233	0,7840	0,6146
⁶ Xp	-0,0610	0,0037	0,7428	0,5518
⁷ Xp	-0,0138	0,0002	0,5400	0,2916
³ Xc	-0,0479	0,0023	0,8929	0,7973
⁴ Xpc	-0,2910	0,0847	0,9358	0,8757
² X ^v	0,8274	0,6846	0,8567	0,7340
³ Xp ^v	0,8104	0,6568	0,7946	0,6314
⁴ Xp ^v	0,8109	0,6576	0,8167	0,6670
⁵ Xp ^v	0,7976	0,6361	0,7503	0,5629
⁶ Xp ^v	0,7950	0,6321	0,7156	0,5121
⁷ Xp ^v	0,7370	0,5432	0,5814	0,3380
³ Xc ^v	0,7747	0,6001	0,9657	0,9326
⁴ Xpc ^v	0,7928	0,6285	0,9132	0,8340
⁴ S	-0,7429	0,5519	0,6490	0,4216
⁵ S	-0,1233	0,0152	0,0500	0,0025
⁶ S	-0,6040	0,3648	0,5440	0,2926
⁷ S	-0,3237	0,1048	0,3510	0,1232
⁸ S	-0,2300	0,0529	-0,4779	0,2284
¹ T	0,8519	0,7258	0,8123	0,6598
² T	0,8091	0,6546	0,8554	0,7317
³ T	0,8498	0,7222	0,8833	0,7802
⁴ T	0,8807	0,7781	0,8612	0,7416
⁵ T	0,5428	0,2946	0,3900	0,1521
⁶ T	0,7417	0,5501	0,6714	0,4508
⁷ T	0,7556	0,5709	0,7491	0,5611
⁸ T	0,6063	0,3676	0,7529	0,5669
⁹ T	0,8561	0,7329	0,8318	0,6919

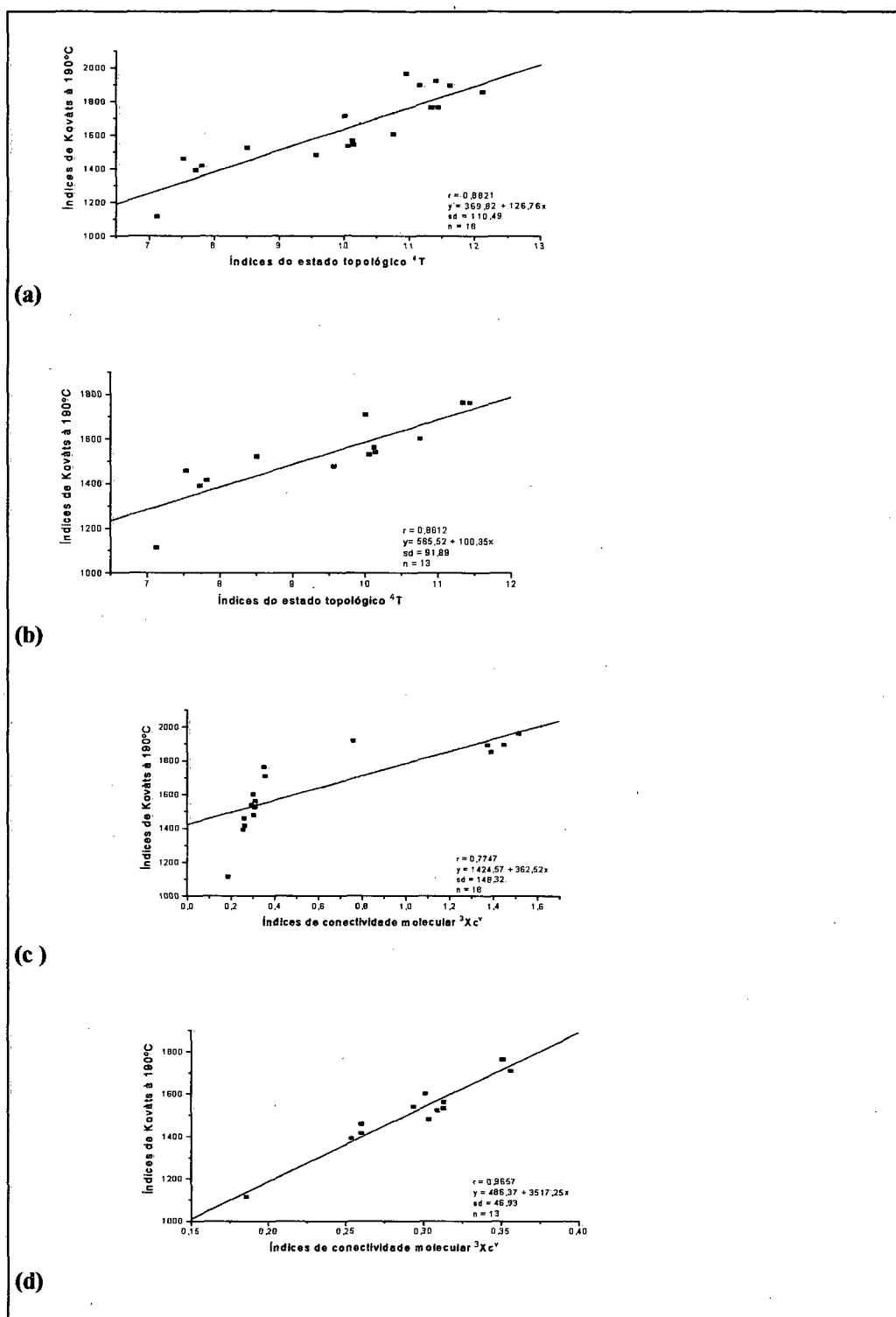


Figura 8- Comparação de correlações lineares simples (índices de Kovàts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 versus índices de conectividade molecular e do estado topológico) para 18 (a & c) e para 13 (b & d) acetofenonas substituídas respectivamente.

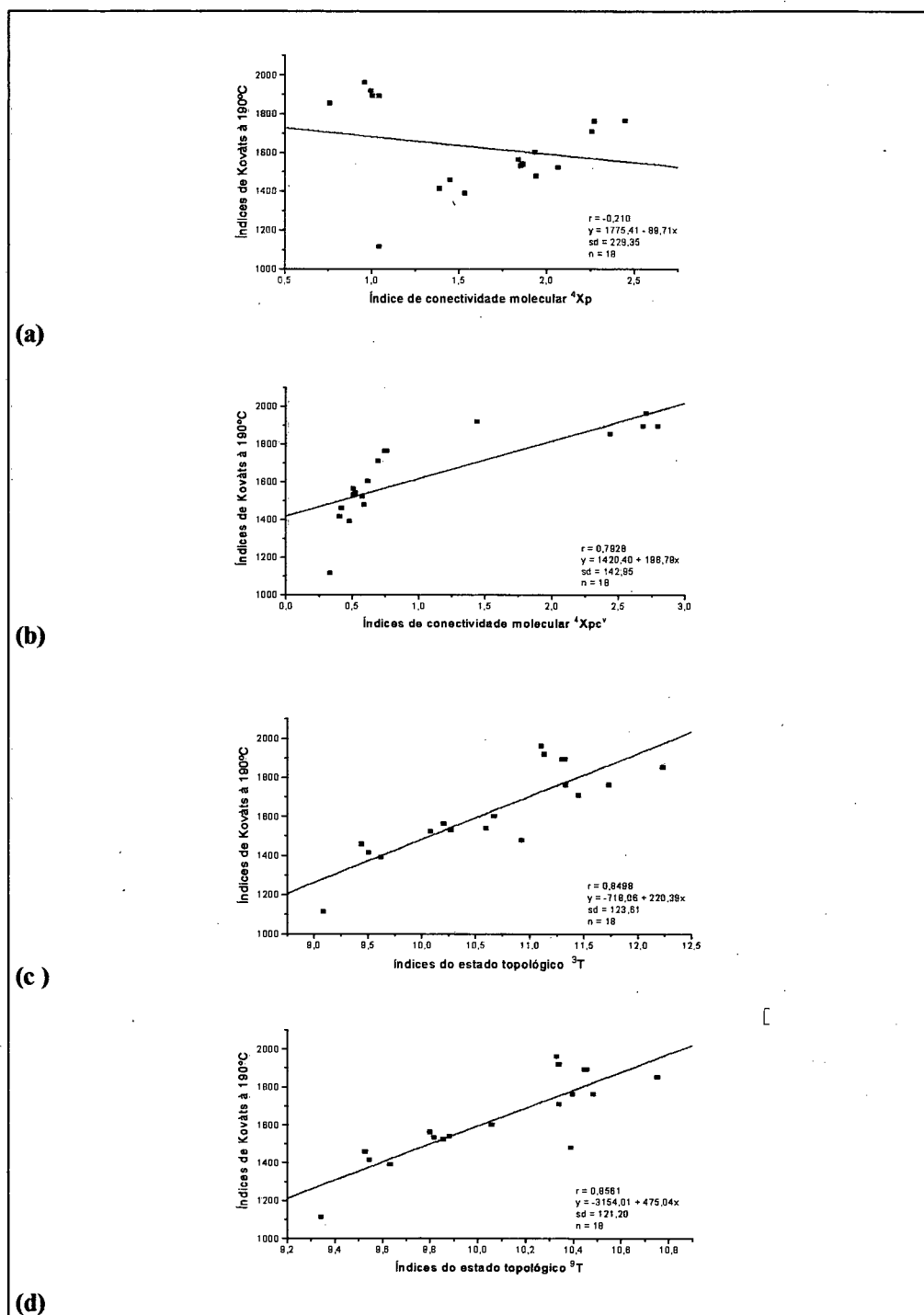


Figura. 9- Correlações lineares simples dos Índices de Kováts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 X Índices de Conectividade Molecular (X) e do Estado Topológico (T) de 18 acetofenonas substituídas.

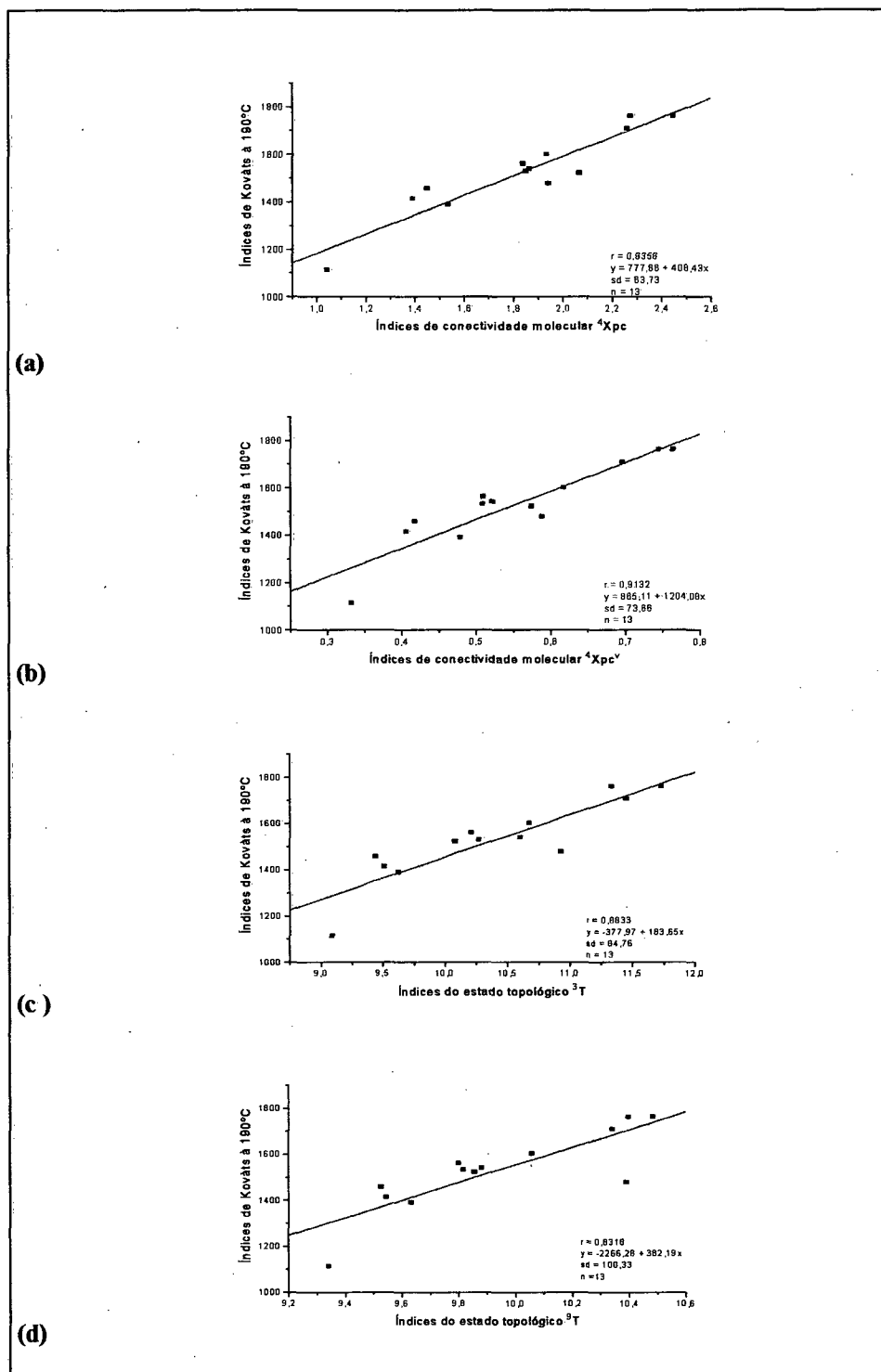


Figura 10 - Correlações lineares simples dos Índices de Kovats à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 com Índices de Conectividade Molecular (X) e do Estado Topológico (T) de 13 acetofenonas substituídas.

acetofenonas (gráficos (a) e (b) respectivamente) e, versus índice de conectividade molecular de valência ${}^3X_c^v$ para $n = 18$ ($r = 0,7748$) e $n = 13$ ($r = 0,9657$) acetofenonas (gráficos (c) e (d) respectivamente).

A correlação com 13 compostos é muito boa. Evidente que os compostos prenitados juntamente com os outros de estrutura similar não são bem relacionados pelo índice de conectividade molecular de valência ${}^3X_c^v$. Este fato é indicativo que a ramificação das molécula, das quais dá informação o índice ${}^3X_c^v$, é fator importante na separação cromatográfica.

As Figuras 9 e 10 também ilustram gráficos de correlações lineares simples de índices de Kovats à 190°C com índices de conectividade molecular simples e de valência (X e X^v) e do estado topológico (T) para 18 e 13 acetofenonas respectivamente, com boas correlações.

O índice do estado topológico T_4 , se correlaciona bem com todos compostos estudados. Relaciona a topologia molecular à presença de todos os outros átomos com relação ao átomo de carbono da posição 4 (ver figura 7).

As melhores correlações simples com 18 e 13 compostos estão mostradas nas Tabelas XIII e XIV, respectivamente.

A Tabela XIII lista os melhores valores para o conjunto de 18 acetofenonas e a melhor correlação encontrada foi com o índice do estado topológico T_4 , tendo um coeficiente de correlação $r = 0.8821$.

A equação que descreve esta correlação é:

$$I_{\text{calculado}} = 371,72 + 126,51 (T_4) \quad (25)$$

Dos valores listados na tabela XIII, os índices de conectividade molecular de valência (X^v) estão relacionados às ramificações do anel, e os índices do estado topológico (T) relacionam-se à equivalência molecular e a topologia de cada átomo dentro da molécula.

TABELA XIII - Dados estatísticos de correlações lineares simples entre índices de Kováts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular e estado topológico) de 18 Acetofenonas substituídas.

índices	r	r ²	F	Prob > F	y = a + bx	sd
² X ^v	0,8274	0,6846	34,735	0,0001	1314,48 + 84,76x	131,70
³ Xp ^v	0,8104	0,6568	30,623	0,0001	1368,72 + 99,66x	137,39
⁴ Xp ^v	0,8109	0,6576	30,734	0,0001	1408,95 + 120,44x	137,23
⁵ Xp ^v	0,7976	0,6361	27,964	0,0001	1442,28 + 151,32x	141,48
⁶ Xp ^v	0,7950	0,6321	27,486	0,0001	1476,32 + 200,81x	142,26
⁴ Xpc ^v	0,7928	0,6285	27,065	0,0001	1420,40 + 198,78x	142,95
¹ T	0,8519	0,7258	42,343	0,0001	-563,46 + 616,84x	122,82
² T	0,8091	0,6546	34,319	0,0001	-1620,10 + 341,83x	137,84
³ T	0,8498	0,7222	41,601	0,0001	-718,06 + 220,39x	123,61
⁴ T	0,8807	0,7781	56,089	0,0001	371,72 + 126,51x	111,10
⁹ T	0,8461	0,7329	43,906	0,0001	-3154,01 + 475,04x	121,20

A Tabela XIV igualmente lista as melhores correlações para o conjunto de 13 acetofenonas. O índice que melhor correlacionou foi ${}^3X_c^v$, com coeficiente de correlação $r = 0.9657$. A equação que a descreve é:

$$I_{\text{calculado}} = 486,37 + 3517,24 ({}^3X_c^v) \quad (26)$$

Ao observarmos ainda na tabela XIV os valores dos índices 2X e ${}^2X^v$, relacionados a ramificações, verificamos que os mesmos apresentam também boas correlações. O mesmo ocorre ao compararmos os índices ${}^4X_{pc}$ e ${}^4X_{pc}^v$, que relaciona-se a substituições no anel.

Isto indica que a retenção cromatográfica das acetofenonas estudadas está relacionado primeiramente a presença de substituintes no anel e secundariamente a presença de heteroátomos e insaturações.

TABELA XIV - Dados estatísticos de correlações lineares simples entre índices de Kováts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular e estado topológico) de 13 Acetofenonas substituídas.

índices	r	r ²	F	Prob > F	y = a + bx	sd
² X	0,9307	0,8656	26,300	0,0003	359,57 + 237,97x	66,28
⁴ Xp	0,8490	0,7208	27,346	0,0003	770,88 + 203,47x	95,52
⁴ Xp	0,8616	0,7423	31,690	0,0002	945,64 + 205,05x	91,76
³ Xc	0,8929	0,7973	43,280	0,0000	632,95 + 1032,95x	81,38
⁴ Xpc	0,9358	0,8757	77,497	0,0001	777,66 + 408,43x	63,73
² X ^v	0,8567	0,7340	30,358	0,0002	457,71 + 440,89x	93,23
³ Xc ^v	0,9657	0,9326	152,197	0,0001	486,37 + 3517,24x	46,93
⁴ Xpc ^v	0,9132	0,8340	55,259	0,0000	865,11 + 1204,08x	73,66
² T	0,8554	0,7317	30,001	0,0002	-1211,13 + 293,13x	93,64
³ T	0,8833	0,7802	39,038	0,0001	-377,97 + 183,65x	84,76
⁴ T	0,8612	0,7416	31,575	0,0002	585,52 + 100,35x	166,46
⁹ T	0,8318	0,6919	24,708	0,0004	-2266,28 + 382,19x	100,33

3.4 - Correlações múltiplas

Foram feitas correlações múltiplas com índices topológicos e índices de Kovàts a 190°C que obtiveram melhores coeficientes de correlação através de regressão linear simples com os índices topológicos, tanto para o conjunto de 18 como para o de 13 acetofenonas.

As melhores correlações múltiplas encontradas para o conjunto de 18 acetofenonas estão listada na Tabela XV. O melhor coeficiente de correlação (r) foi obtido relacionando-se o índice de conectividade molecular de valência ${}^4X_p^v$ e índice do estado topológico T_3 com índices de Kovàts à 190°C, que apresentou um coeficiente de correlação $r = 0.9796$. A equação que descreve esta correlação é dada por:

$$I_{\text{calculado}} = -3,10 + 68,64 ({}^4X_p^v) + 141,42 (T_3) \quad (27)$$

Os valores de b e c (na tabela XV) indicam que a separação cromatográfica depende principalmente do parâmetro T_3 e secundariamente de ${}^4X_p^v$. T_3 fornece informações sobre a topologia da molécula, ou seja, a influência de outros átomos em relação a cada átomo na molécula, e ${}^4X_p^v$ dá informações sobre substituintes no anel aromático.

Os índices T_1 , T_2 , T_3 e T_9 (refentes aos carbonos 1,2, 3 e ao oxigênio - 9 - na figura 7) também dão bons resultados, mostrando que a influência da adição de substituintes no anel aromático está diretamente relacionada com a retenção cromatográficas das acetofenonas estudadas.

Os valores dos índices de Kovàts calculados pela equação acima (27) foram correlacionados linearmente com os índices de Kovàts experimentais cujo gráfico é mostrado na Figura 11. O coeficiente de correlação $r = 0.9187$.

TABELA XV - Dados estatísticos de correlações múltiplas entre índices de Kováts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e de valência, estado eletrológico e estado topológico) de 18 acetofenonas substituídas.

	r	r ²	sd	a	b	c
	(y = a + bx + cx)					
² X ^v , ³ T	0,9284	0,8618	90,03	-57,78	49,46	141,08
² X ^v , ⁴ T	0,9368	0,8776	135,64	617,41	43,74	85,42
³ Xp ^v , ³ T	0,9270	0,8593	90,85	-86,38	57,33	146,93
³ Xp ^v , ⁴ T	0,9326	0,8698	87,40	620,48	49,65	88,40
⁴ Xp ^v , ¹ T	0,9761	0,9528	100,17	5,74	59,98	425,58
⁴ Xp ^v , ² T	0,9730	0,9467	106,49	-16,67	84,69	156,89
⁴ Xp ^v , ³ T	0,9796	0,9597	92,63	-3,10	68,64	141,42
⁴ Xp ^v , ⁴ T	0,9678	0,9366	116,15	146,13	26,64	143,43
⁴ Xp ^v , ⁷ T	0,9541	0,9103	138,14	189,87	64,56	149,44
⁴ Xp ^v , ⁹ T	0,9791	0,9427	110,48	-25,70	92,02	147,76
⁵ Xp ^v , ⁴ T	0,9277	0,8606	90,44	639,23	72,50	90,56
⁶ Xp ^v , ⁴ T	0,9288	0,8626	89,80	651,61	96,75	90,91
³ Xc ^v , ⁴ T	0,9286	0,8623	89,87	598,81	173,15	93,80
⁴ Xpc ^v , ⁴ T	0,9295	0,8639	89,36	621,10	96,12	91,23

Da mesma maneira, as melhores correlações múltiplas encontradas para o conjunto de 13 acetofenonas estão listada na Tabela XVI. O melhor coeficiente foi obtido relacionando-se o índice de conectividade molecular de valência ${}^3Xc^v$ com o índice do estado topológico T_9 , que apresentou um coeficiente de correlação $r = 0.9985$. A equação que descreve esta correlação é dada por:

$$I_{\text{calculado}} = 0.71 + 3144,89 ({}^3Xc^v) + 60,00(T_9) \quad (28)$$

Os valores de b e c (na tabela XVI) indicam neste caso, que a separação cromatográfica depende primeiramente do parâmetro ${}^3Xc^v$ e secundariamente de T_9 . ${}^3Xc^v$ refere-se às ramificações e T_9 a topologia do átomo de oxigênio cetônico à influência topológica dos outros átomos e substituintes no anel com relação a todos os outros átomos na molécula na molécula.

As melhores correlações foram com os índices T_1 , T_2 , T_3 e T_9 , o que indica serem as substituições e ramificações o principal fator de influência na retenção cromatográfica.

Os valores do índice de Kovat's calculado pela equação (28) acima foram correlacionados linearmente com os índices de Kovat's experimentais cujo gráfico é mostrado na Figura 12.

TABELA XVI - Dados estatísticos de correlações múltiplas entre índices de Kováts à 190°C em fase estacionária SE54/SE52 e índices topológicos (conectividade molecular simples e de valência, estado eletropológico e estado topológico) de 13 acetofenonas substituídas.

	r	r ²	sd	a	(y = a + bx + cx)		c
					b		
² X ^v , ³ Xp ^v	0,9971	0,9943	57,96	-5,66	1216,87		-900,82
³ Xc ^v , ¹ T	0,9977	0,9955	51,47	6,10	2841,62		196,83
³ Xc ^v , ² T	0,9984	0,9969	42,61	1,34	2930,12		70,46
³ Xc ^v , ³ T	0,9983	0,9966	44,88	3,28	2514,38		75,05
³ Xc ^v , ⁹ T	0,9985	0,9970	41,68	0,71	3144,89		60,00
³ Xc ^v , ² X ^v	0,9979	0,9958	50,87	11,31	758,83		351,79
³ Xc ^v , ¹ T	0,9980	0,9959	50,33	0,86	720,76		261,91
³ Xc ^v , ² T	0,9978	0,9957	51,90	-2,13	770,90		92,37
³ Xc ^v , ³ T	0,9982	0,9964	47,56	-0,53	623,85		95,27
³ Xc ^v , ⁹ T	0,9974	0,9949	56,40	-2,06	857,75		79,35
⁴ Xpc ^v , ² T	0,9971	0,9942	58,28	1,52	292,07		105,87
⁴ Xpc ^v , ³ T	0,9970	0,9941	59,94	2,96	211,25		109,44
⁴ Xpc ^v , ⁹ T	0,9972	0,9943	57,52	0,97	334,00		91,97
⁴ Xpc ^v , ² T	0,9962	0,9923	67,06	1,33	793,69		116,56
⁴ Xpc ^v , ³ T	0,9963	0,9926	65,89	1,98	506,22		120,12
⁴ Xpc ^v , ⁹ T	0,9962	0,9924	66,69	1,03	942,03		101,53

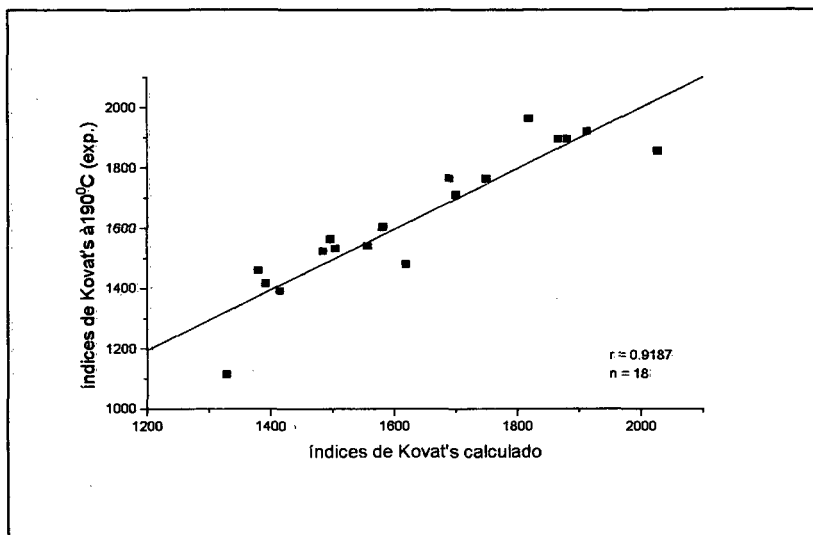


Figura 11 - Correlação simples - índices de Kovats experimentais com índices de Kovats calculados (pela equação 27) para 18 acetofenonas substituídas.

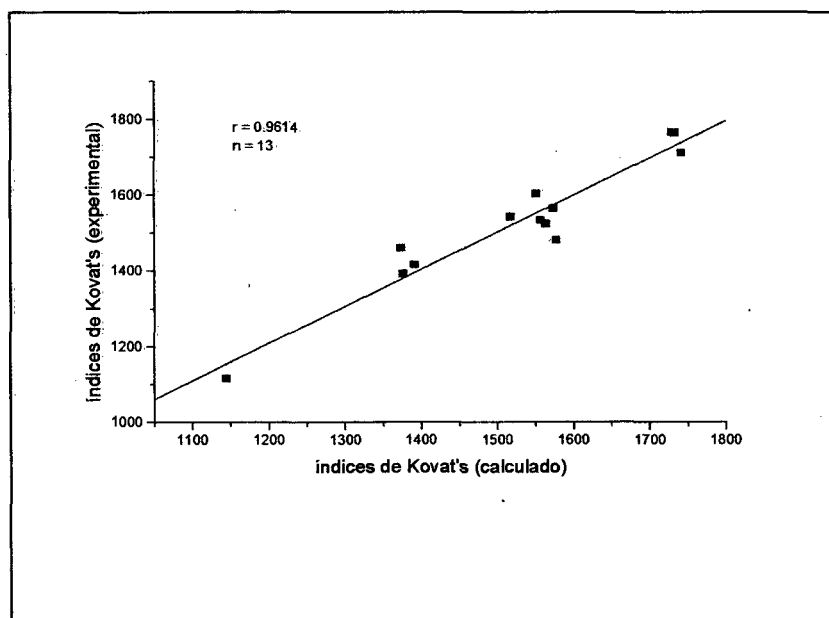


Figura 12 - Correlação simples - índices de Kovats experimentais com índices de Kovats calculados (pela equação 28) para 13 acetofenonas substituídas.

CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho permitem concluir que:

1- Os índices de retenção cromatográficos (índice de Kovàts) se correlacionam bem com os índices topológicos estudados, somente para acetofenonas com grupos substituintes similares. Substituintes volumosos como o prenil e o acetil apresentam índices de conectividade molecular muito distintos, não acompanhando os valores de retenção cromatográfica.

2- Com relação às correlações lineares simples:

- o índice que melhor se correlacionou com todos os compostos estudados foi o do estado topológico (T_i - que descreve a molécula bidimensionalmente), mostrando que a retenção cromatográfica destes compostos está relacionada principalmente à sua topologia, ou seja, ao tamanho e à distribuição geométrica espacial da molécula, do que a fatores de interação eletrônica da mesma que são considerados nos índices do estado eletrotológico (S_i).

- as melhores correlações com os índices de conectividade molecular para todos os compostos estudados foram obtidas com os índices de terceira e quarta ordem de valência, que diferenciam insaturações e heteroátomos (${}^3Xc^v$ $r = 0,7747$; ${}^3Xp^v$ $r = 0,8104$; ${}^4Xp^v$ $r = 0,8109$ e ${}^4Xpc^v$ $r = 0,7928$), dão informações sobre ramificações ou substituições no anel. Estes índices diferenciam melhor grupos com estruturas similares, já que as correlações obtidas

por estes índices para o conjunto de 13 acetofenonas (retirando-se as estruturas preniladas e acetiladas) melhoraram consideravelmente. Neste caso, os valores dos coeficientes de correlação para ${}^3Xc^v$, ${}^4Xpc^v$, 4Xpc e 2X foram 0,9657, 0,9132, 0,9358 e 0,9304 respectivamente, dando principalmente informações que ramificações e e substituições no anel aromático.

3- Com relação às correlações lineares múltiplas:

- as melhores correlações foram obtidas com os índices do estado topológico T_2 , T_3 e T_9 (que caracterizam o ambiente topológico dos carbonos 2 e 3 e oxigênio cetônico na figura 7) juntamente com os índices de conectividade molecular de terceira e quarta ordem independente do índice ser do tipo valência ou não, fornecendo informações de que a presença de insaturações e heteroátomos são fatores secundários na retenção cromatográfica de acetofenonas.

Considerando-se os resultados das correlações lineares simples e os coeficientes das equações de correlações lineares múltiplas para todos os compostos, pode-se concluir que os resultados sugerem que os fatores estruturais mais importantes são os indicados pelas informações contidas nos índices do estado topológico T_1 , T_3 e T_9 (relacionado com substituições e ramificações) e secundariamente nos índices ${}^3Xc^v$, ${}^4Xp^v$ e ${}^4Xpc^v$ (relacionados com heteroátomos e insaturações).

4- A retenção cromatográfica das acetofenonas estudadas está relacionada principalmente às substituições no anel aromático e secundariamente à presença de insaturações e heteroátomos.

5- Índices topológicos como: conectividade molecular simple, conectividade molecular de valência e índice do estado eletrotológico quando correlacionados com índices de Kovats, fornecem um método com resultados satisfatórios na predição da conduta cromatográfica de compostos de estruturas químicas similares.

REFERÊNCIAS

01. MIHALIC, Z.; TRINAJSTIC, N. A graph-theoretical approach to structure - property relationships. **J. Chem. Educ.**, v.69, p. 701 -12, 1992.
02. TESTA, B.; KIER, L. B. The concept of molecular structure in structure-activity relationship studies and drug design. **Medical Research Reviews**, v. 11, p. 35 - 48, 1991.
03. HEINZEN, V. E. F. “Estudo da relação entre estrutura e retenção cromatográfica através de índices topológicos”. Tese de Doutorado, Pós Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, S.C., Brasil, 1994.
04. KALISZAN, R. **Qualitative structure-chromatographic retention relationship**. 1. ed. New York: John & Sons, 1987, ch 1, p. 1 - 6.
05. COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L. **Introdução à Métodos Cromatográficos** 2ª Edição - Editora da Unicamp . Campinas (SP). 1987.
06. CIOLA, R.; **Introdução à Cromatografia em Fase Gasosa**. Ed. Edgard Blücher Ltda. Sao Paulo - SP - 1973.
07. ARRUDA, A.C. **Correlação do índice de retenção de Kovat's e ΔI de Kovat's com métodos de cálculo empírico-aditivos e topológico para tetralonas, cumarinas e compostos estruturalmente relacionados**. Dissertação de Mestrado, Pós-Graduação em Físico-

- Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, S.C., Brasil, 1986.
08. McNAIR, H.M.; BONELLI, E.J. **Curso básico de cromatografia en fase de gás.** Varian Aerograph, Califórnia 94598.
 09. KALISZAN, R. **Qualitative structure-chromatographic retention relationship.** 1. ed. New York: John & Sons, 1987, ch 2, p. 7 - 23.
 10. JAMES, A.T.; MARTIN, A.J.P. **Biochem. J.**, v. 50, p. 679, 1952.
 11. KOVATS, E. **Helv. Chim. Acta**, 41, p.1915, 1958.
 12. TARJÁN, G., NYIREDY, Sz., GYÖR, M. et all. Thirtieth anniversary of the retention according to Kovat's in gas-liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, v. 472, p. 1 - 92, 1989.
 13. EVANS, M. B.; HAKEN, J. K. Recent developments in the gás chromatographic retention index scheme. **J. Chromatgr.**, v. 472, 93 - 127, 1989.
 14. HOIGNÉ, H., WIDMER, H. e GÄUMANN, T. Gas-chromatographic identification of phenylalkanes and bicyclic hidrocarbons. **J. Chromatgr.** v.11, p. 459 -462, 1963.
 15. KALISZAN, R. **Qualitative structure-chromatographic retention relationship.** 1. ed. New York: John & Sons, 1987, ch 4, p. 49 - 68.
 16. BUDAHEGYI, M.V. et all.; MÉZÁROS, S.Y. et all.; TARJAN, G. et all. Twenty-fifth anniversary of the retention index sistem in gas-liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, v. 271, p. 213 - 307, 1983.
 17. TAKÁCS, J.; ROCKENBAUER, M. e OLÁCSI, I. Determination of the relationship between retention index and column temperature in gas-chromatography throug the temperature-dependence of the net retention volume. **J. Chromatogr.** v.42, p.19 -28,1969.
 18. SMITH, R. J.; HAKEN, J. K. e WAINWRIGHT, M. S. Stimation of dead time and calculation of Kovat's indices. **J. Chromatogr.**, v.334, p. 95 - 127, 1985.

19. GARCÍA DOMÍNGUEZ, J. A.; GARCIA MUÑOZ, F.; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, E. e MOLERA, M. J. Retention of methane in gas-liquid chromatography - New evolution methods of the mathematical dead time.
20. RANDIC, M. On characterization of molecular branching. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 97, p. 6609-6615, 1975.
21. HALL, L. H.; KIER L. B. Molconn-X, a program for molecular topology analysis, User's Guide. 1. ed. Quincy, Massachusetts, 1991.
22. KIER, L. B. Molecular connectivity as a description of structure for SAR analyses. In: YAKOWSKY, S. H.; SINKULA, A.; VALVANI, S. C. **Physical Chemical Properties of Drugs**. New York: Marcel Dekker, 1980, ch. 9, p. 277 - 319.
23. KALISZAN, R. **Qualitative structure-chromatographic retention relationship**. 1. ed. New York: John & Sons, 1987, ch 8, p. 138-161.
24. KIER, L. B.; HALL, L. H. **Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research**. 1. ed. New York: Academic Press, 1976.
25. HALL, L. H.; KIER, L. B. Structure-activity studies using valence molecular connectivity. **J. Pharm. Sci.**, v. 66, p. 642, 1977.
26. KIER, L.B.; HALL, L.H. An electrotopological-state index for atoms in molecules. **Pharm. Res.**, v. 7, p. 801-807, 1990.
27. HAWLEY, GESSNER G., **Dicionário de Química e Produtos Químicos** Ediciones Omega, S.A., Barcelona, 1975.
28. MIGUEL, O. G. "Componente químicos de *sebastiana schottiana* Muell. Arg., hipótese sobre a correlação entre estrutura a atividade farmacológica" Dissertação de Mestrado, Pós Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC., Brasil, 1987.
29. MIGUEL, O. G., CECHINEL FILHO, V., PIZZOLATTI, M. G., SANTOS A.R.S., CALIXTO, J.B., FERRARI, F., MESSANA, I. AND YUNES, R.A. (1995) **Planta Med.**, 61:391-2.

30. CECHINEL FILHO, V., MIGUEL, O.G., PIZZOLATTI, M. G., CALIXTO, J.B., AND YUNES, R.A. (1995) **J. Pharm. Sci.**, 84 (4) 473-5.
31. GODOY, G. F., MIGUEL, O. G., AND MOREIRA E. (1991) **Fitoterapia**, 62 (3): 269-70.
32. LIMA, E.O., MORAIS, V.M.F., GOMES, S.T.A., CECHINEL FILHO, V., MIGUEL, O. G., AND YUNES, R.A. (1995) **Acta Farm. Bonaerense**, 14 (3): 213-6.
33. CECHINEL FILHO, V., LIMA, E.O., MORAIS, V.M.F., GOMES, S.T.A., MIGUEL, O. G., AND YUNES, R.A. (1996) **J. Ethnopharmacol** - in press.
34. Gás Chromatograph GC - 14A , **Instruction Manual**, Shimadzu Corporation, Analytical Instruments Division, Kyoto, Japan, p. 7-3.