

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

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO QUANTITATIVA ENTRE ESTRUTURA
E PROPRIEDADE (QSPR) USANDO DESCRITORES
TOPOLÓGICOS PARA COMPOSTOS CARBONÍLICOS
ALIFÁTICOS**

Renata Dias de Mello Castanho Amboni

Florianópolis, outubro de 2001.

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

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO QUANTITATIVA ENTRE ESTRUTURA
E PROPRIEDADE (QSPR) USANDO DESCRITORES
TOPOLÓGICOS PARA COMPOSTOS CARBONÍLICOS
ALIFÁTICOS**

Renata Dias de Mello Castanho Amboni

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Santa Catarina,
para a obtenção do grau de Doutora em Química
Analítica.

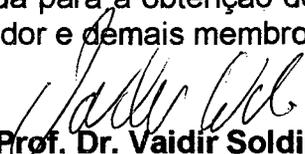
Orientadora: Prof. Dra. Vilma Edite Fonseca Heinzen
Co-orientador: Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

Florianópolis, outubro de 2001.

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO QUANTITATIVA ENTRE ESTRUTURA E
PROPRIEDADE (QSPR) USANDO DESCRITORES TOPOLÓGICOS PARA
COMPOSTOS CARBONÍLICOS ALIFÁTICOS**

Renata Dias de Mello Castanho Amboni

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de Doutor em Química em sua forma final pelo orientador e demais membros da banca examinadora.



Prof. Dr. Vaidir Soldi

Coordenador do Curso de Pós-Graduação

Banca Examinadora:



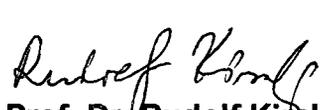
Profa. Dra. Vilma Edite Fonseca Heinzen
Orientadora



Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes
Co-orientador



Profa. Dra. Márcia Miguel Castro Ferreira
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP



Prof. Dr. Rudolf Kiralj
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP



Prof. Dr. José Carlos Gesser
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC



Prof. Dr. Luiz Augusto dos Santos Madureira
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Florianópolis, 26 de outubro de 2001.

A minha mãe Palmira (*in memoriam*),
a pessoa mais corajosa que conheci.

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, Palmira (*in memoriam*) e Geraldo, que sempre me incentivaram para que chegasse até aqui e, principalmente, pelo amor que nos une.
- Ao meu marido Raymundo e ao meu filho Victor Hugo por todo amor, apoio e compreensão nas horas difíceis.
- Aos meus orientadores, Prof. Dra. Vilma Edite Fonseca Heinzen e Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes, meus sinceros agradecimentos pela valiosa orientação, amizade, paciência, e principalmente por acreditarem no meu potencial para desenvolver este trabalho de Tese.
- À amiga Berenice por todo carinho, amizade e pela grande e valiosa colaboração no desenvolvimento deste trabalho.
- À Prof. Dra. Inês Maria Brighente pela amizade neste período.
- Aos Prof. Drs. José Carlos Gesser e Santiago Yunes pela colaboração e apoio no trabalho realizado.
- À colega Miriam pelo suporte oferecido no desenvolvimento deste trabalho.
- Aos funcionários Márcia, Graça, Jadir e Selma, pela contínua atenção e colaboração.
- Ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, aos professores, colegas de laboratório e funcionários, pela colaboração durante este trabalho.
- Ao CNPq pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	ix
Lista de Esquemas	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de Símbolos e Abreviações.....	xv
Resumo	xix
Abstract	xxii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações Gerais	1
1.2 Objetivos.....	3
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	4
2.1. Modelo de correlação quantitativa entre estrutura e propriedade (QSPR).....	4
2.2. Descritores moleculares	6
2.2.1 Índices topológicos	6
2.2.1.1 Conceito de gráfico molecular na química	7

2.2.1.2 Índice de Conectividade Molecular (X)	7
2.2.1.3 Índice do Estado Topológico (T _i).....	11
2.2.1.4 Índice da forma molecular – Índice Kappa (K)	12
2.2.2 Descritores geométricos	13
2.2.3 Descritores eletrônicos	14
2.2.3.1 Energia do orbital molecular	14
2.2.3.2 Energia	14
2.2.4 Descritores combinados	15
2.2.4.1 Índice do estado eletrotológico (S _i)	15
2.3 Seleção dos descritores	18
2.4 Propriedades moleculares	18
2.4.1 Odor.....	19
2.4.2 Retenção cromatográfica.....	25
2.4.2.1 Interações intermoleculares	28
2.4.3 Ponto de ebulição	30
2.5 Teoria do índice semi-empírico topológico	30
3 METODOLOGIA.....	36
3.1 Ésteres alifáticos.....	36
3.1.1 Escores de odor frutal.....	36
3.1.2 Índices de retenção de Kováts.....	36

3.1.3	Descritores moleculares utilizados para a estimativa do odor frutal	36
3.1.4	Cálculo dos índices semi-empírico topológicos para estimar os índices de retenção de ésteres lineares e ramificados	37
3.2	Aldeídos e cetonas	39
3.2.1	Índices de retenção de Kováts	39
3.2.2	Pontos de ebulição	39
3.2.3	Valores de "threshold" de odor de cetonas	40
3.2.4	Cálculo dos índices semi-empírico topológicos para estimar os índices de retenção de aldeídos e cetonas lineares e ramificados	40
3.3	Análise de regressão	41
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1	Estimativa do odor frutal de ésteres alifáticos	42
4.2	Estimativa dos índices de retenção de Kováts usando o índice semi-empírico topológico (I_{ET})	49
4.2.1	Ésteres alifáticos	49
4.2.2	Aldeídos e cetonas	62
4.3	Aplicação do índice semi-empírico topológico (I_{ET})	70
4.3.1	Estimativa do ponto de ebulição de cetonas e aldeídos	70
4.3.2	Estimativa do odor de cetonas	74

5 CONCLUSÕES78

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS80

ANEXO - Publicações em periódicos

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Formas dos sítios receptores olfatórios de cinco odores primários. Moléculas representativas: hexacloroetano (a), xileno almiscarado (b), α -amilpiridina (c), (-)-mentol (d) e éter dietílico (e).....21
- Figura 2** – Correlações entre índices de retenção (em fase estacionária esqualano 50°C) e número de átomos de carbono para alcanos lineares (nC) e ramificados.....32
- Figura 3** – Gráfico da relação entre o escore frutal estimado (eq. 17) e o escore frutal experimental de ésteres alifáticos.....48
- Figura 4** – Gráfico da relação entre os índices de retenção experimentais (IR_{EXP}) e os índices semi-empírico topológicos calculados (I_{ET}) para 81 ésteres alifáticos ..60
- Figura 5** – Gráfico da relação entre os índices de retenção determinados experimentalmente (IR_{EXP}) e os índices semi-empírico topológicos calculados (I_{ET}) para 54 aldeídos e cetonas alifáticas.....68
- Figura 6** – Gráfico da relação entre os pontos de ebulição determinados experimentalmente (PE) e os índices semi-empírico topológicos (I_{ET}) de 35 aldeídos e cetonas.....72

Figura 7 – Gráfico da relação entre os logaritmos dos valores dos “thresholds” médios experimentais ($\log T_{\text{médioexp}}$) e os índices semi-empírico topológicos (I_{ET}) de 27 cetonas alifáticas77

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1** – Composto 2, 4 – dimetilpentano representado como fórmula estrutural (a) e gráfico molecular (b).....7
- Esquema 2** – Representação da fórmula estrutural (a) e do gráfico molecular (b) do composto isopentano com seus respectivos valores deita (δ), entre parênteses.....9

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Valores de C_i e $\log C_i$ para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário em alcanos.....	34
Tabela II - Escores frutais de 27 ésteres alifáticos	44
Tabela III - Área polar (A_P), área total de superfície (A_T), energia do orbital molecular desocupado de menor energia (E_{LUMO}), índices do estado topológico (T_i), índices do estado eletrotológico (S_i) para o carbono ligado ao oxigênio do grupo éster (S_{C-O} e T_{C-O}), para o carbono da carbonila ($S_{C=O}$) e para o átomo de oxigênio do lado alcoólico (T_{-O}), índice kappa de segunda ordem (2K) e energia do orbital molecular ocupado de maior energia (E_{HOMO})	45
Tabela IV – Demonstração da variação dos parâmetros da equação 17 com relação à estrutura e odor dos compostos.....	46
Tabela V - Escores frutais estimados pelo modelo encontrado através do método computacional Bilin e classificação do odor frutal quanto à intensidade de 4 ésteres teste	49
Tabela VI – Efeito dos incrementos de grupos metilenos ($-CH_2-$) no lado alcoólico da molécula do éster sobre a variação dos índices de retenção (ΔIR)	52
Tabela VII – Efeito dos incrementos de grupos metilenos ($-CH_2-$) no lado ácido da molécula do éster sobre a variação dos índices de retenção (ΔIR)	52

Tabela VIII - Valores de C_i para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário nas posições α , β e γ ligados ao grupo funcional éster, nos lados ácido e alcoólico da molécula e valores de F_i para o grupo funcional éster	55
Tabela IX - Valores dos índices de retenção experimentais, IR_{EXP} (esqualano, 81°C), índices de retenção calculados, IR_{caic} (com I_{ET}), $\Delta IR = IR_{EXP} - IR_{CALC}$ e valores dos índices semi-empírico topológicos, I_{ET} , calculados para diferentes ésteres com 2 a 12 átomos de carbono na cadeia linear	57
Tabela X – Análise da validade estatística do modelo	61
Tabela XI - Valores de C_i para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário nas posições α , β e γ ligados ao grupo funcional C=O e valores atribuídos ao grupo C=O de aldeídos e cetonas (F_i)	64
Tabela XII - Valores dos índices de retenção experimentais, IR_{EXP} , índices de retenção calculados, IR_{CALC} (com I_{ET}), $\Delta IR = IR_{EXP} - IR_{CALC}$ e valores dos índices semi-empírico topológicos, I_{ET} , calculados para diferentes aldeídos e cetonas com 2 a 19 átomos de carbono na cadeia linear	66
Tabela XIII – Análise da validade estatística do modelo	69
Tabela XIV – Comparação das características estatísticas de modelos com I_{ET} e com descritores químico-quânticos	70

Tabela XV - Valores de pontos de ebulição experimentais, PE_{EXP} , pontos de ebulição calculados, PE_{CALC} (com I_{ET}), $\Delta PE = PE_{EXP} - PE_{CALC}$ e valores dos índices semi-empírico topológicos, I_{ET} 73

Tabela XVI - Valores de "threshold" de 27 cetonas alifáticas dados por Schnabel e colaboradores..... 75

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIações

AM1 = Modelo de Austin 1.

ANN = (“Artificial Neural Networks”) – Redes neurais artificiais.

A_i = área insaturada.

A_p = área polar.

A_s = área saturada.

A_T = área total.

C_i = valor atribuído para cada átomo de carbono na molécula, segundo o método semi-empírico topológico.

CoMFA = (“Comparative Molecular Field Analysis”) – Análise comparativa do campo molecular.

DCA = (“Dominant Components Analysis”) – Análise dos componentes dominantes.

E_{HOMO} = Energia do HOMO.

E_{LUMO} = Energia do LUMO.

E_T = energia total.

F = valor de significância.

F_i = valor atribuído ao grupo funcional éster (-COO-).

HOMO = (“Highest Occupied Molecular Orbital”) – Orbital molecular ocupado de mais alta energia.

IR_{EXP} – valores dos índices de retenção de Kováts experimentais.

IR_{CALC} – índices de retenção de Kováts calculados com I_{ET}.

IR_{OV-101} – índices de retenção de Kováts medidos em coluna OV-101.

IR_{ESQ} – índices de retenção de Kováts medidos em coluna esqualano.

I_{ET} = índice semi-empírico topológico.

I_i(T) = índice de retenção de Kováts característico da substância *i* cromatografada em uma dada coluna a uma determinada temperatura *T*.

J = índice da soma das distâncias médias de Balaban

¹K, ²K, ³K = índice da forma molecular de Kier – índice Kappa de primeira, segunda e terceira ordens, respectivamente.

L = comprimento molecular.

L_{comb} = descritor da posição do grupo éster na cadeia.

LUMO = (“Lowest Unoccupied Molecular Orbital”) – Orbital molecular desocupado de mais baixa energia.

MNDO = “Modified negiet of diatomic overlap”.

^mP_i = subgráfico P de ordem *m*.

PCA = (“Principal Components Analysis”) – Análise dos componentes principais.

PE = Ponto de ebulição

PLS = (“Partial Least Square”) – Regressão parcial dos mínimos quadrados.

PM3 = Método paramétrico 3.

QSAR = (“Quantitative Structure-Activity Relationship”) – Relação quantitativa entre estrutura e atividade.

3D-QSAR = Relação quantitativa tridimensional entre estrutura e atividade.

QSPR = (“Quantitative Structure-Property Relationship”) – Relação quantitativa entre estrutura e propriedade.

QSRR = (“Quantitative Structure-Retention Relationship”) – Relação quantitativa entre estrutura e retenção.

r = coeficiente de correlação.

r^2 = coeficiente de determinação.

r^2_{cv} = coeficiente de validação cruzada.

s = desvio padrão.

S_i = índice do estado eletrotológico.

S_{C-O} = índice do estado eletrotológico relacionado com o átomo de carbono ligado ao oxigênio do lado alcoólico da molécula.

$S_{C=O}$ = índice do estado eletrotológico relacionado com o átomo de carbono da carbonila da molécula.

threshold = limite de concentração em que o degustador ainda pode perceber alguma diferença de um determinado estímulo.

t_M = tempo morto.

t'_{Ri} = tempo de retenção ajustado da substância i .

t_R = tempo de retenção total.

t'_{Rz} = tempo de retenção ajustado do composto padrão homólogo com número de carbonos z .

$t'_{R(z+1)}$ = tempo de retenção ajustado do composto padrão homólogo com número de carbonos $z+1$.

T_i = índice do estado topológico.

T_{C-O} = índice do estado topológico relacionado com o átomo de carbono ligado ao oxigênio do lado alcoólico da molécula.

$T_{O.}$ = índice do estado topológico relacionado com o átomo de oxigênio do lado alcoólico da molécula.

V_{MOLAR} = volume molar.

V_{molec} = volume molecular.

VOCs = compostos orgânicos voláteis.

W = índice de Wiener.

1X = índice de Randic.

mX_t = índice de conectividade molecular do tipo t e ordem m.

$^mX_t^v$ = índice de conectividade molecular de valência v, do tipo t e de ordem m.

μ = momento de dipolo.

δ_i = soma do logaritmo do valor de C_i de cada átomo de carbono adjacente.

δ^v = delta de valência

ϕ = índice da flexibilidade de Kier.

v_R = substituinte de Charton para o grupo alquil ligado ao C=O.

v_{OR} = substituinte de Charton para o grupo alquil ligado ao oxigênio do lado alcoólico.

RESUMO

Neste trabalho foi obtida e aplicada a relação quantitativa entre estrutura e atividade (QSAR), empregando-se diferentes descritores moleculares para estimar o odor frutal de ésteres alifáticos e identificar os fatores responsáveis por este odor característico. Para selecionar as equações que melhor descrevessem o odor dos ésteres alifáticos, utilizou-se o método de regressão linear múltipla.

Pode ser observado através dos descritores utilizados, relacionados principalmente com o átomo de carbono da carbonila e secundariamente com o oxigênio do grupo éster, que o grupo funcional tem uma grande influência sobre o odor frutal destes compostos.

O modelo obtido está de acordo com os resultados da literatura, onde se enfatiza que o odor frutal dos ésteres alifáticos é governado predominantemente por parâmetros estéreos, considerando, portanto, que os efeitos eletrônicos são pouco importantes.

Os parâmetros estatísticos, obtidos nas equações para os ésteres, empregando-se o método de regressão linear múltipla, foram de boa qualidade. Na verdade, um r^2 de 0,78 e r^2 de 0,75 são valores relativamente bons para correlação entre estrutura e odor, já que medidas de odor geralmente possuem uma faixa de erro de 10 a 15% nos valores individuais dos escores.

O modelo obtido teve uma alta capacidade de predição, como estabelecido pelo coeficiente de validação cruzada, r^2_{cv} , sendo, portanto, muito útil para estimar o odor de compostos similares. Isto foi comprovado também através da estimativa com sucesso do odor de 2 ésteres teste, que tinham estruturas similares às estruturas dos compostos usados para a elaboração do modelo.

O método semi-empírico topológico (I_{ET}) foi ampliado para estimar a retenção cromatográfica, em fases estacionárias de baixa polaridade, de ésteres, aldeídos e cetonas lineares e ramificados.

Na ampliação deste método para estes compostos carbonílicos, foram atribuídos valores distintos a cada átomo de carbono na molécula baseando-se no comportamento cromatográfico experimental destes compostos. Como no caso dos alcanos, um dos fatores mais importantes na retenção cromatográfica de

ésteres, aldeídos e cetonas são as interações de dispersão entre as superfícies de interação do soluto e fase estacionária. Neste caso, o momento de dipolo permanente do grupo funcional (-COO- e -CO-) deve ser considerado, pois pode ocasionar interações de dipolo-dipolo induzido com qualquer fase estacionária.

Em consequência da dificuldade de calcular os valores individuais dos átomos que compõem o grupo funcional, os grupos funcionais -COO- e -CO- foram considerados como um vértice no gráfico molecular de ésteres, aldeídos e cetonas, respectivamente.

Os parâmetros estatísticos das regressões lineares simples entre os índices de retenção de Kováts e o I_{ET} foram excelentes para todos os compostos ($r = 0,9995$ e $s = 5,78$ para ésteres e $r = 0,9999$ e $s = 5,01$ para aldeídos e cetonas). Da mesma maneira do que para alcanos, este estudo mostrou que o efeito estéreo é o principal fator que governa a retenção cromatográfica de ésteres, aldeídos e cetonas.

Os modelos de correlação quantitativa entre estrutura e retenção cromatográfica (QSRR) obtidos com um único descritor (I_{ET}) tiveram alta capacidade de predição (r^2_{cv} de 0,999 para ésteres e r^2_{cv} de 1,00 para aldeídos e cetonas), além de apresentarem uma melhora na ordem de precisão e exatidão que os métodos usados anteriormente (regressões lineares múltiplas). Um método de validação externa indicou que os modelos propostos para estes compostos carbonílicos são válidos e apresentam alta robustez.

Este I_{ET} foi aplicado para estimar o ponto de ebulição de aldeídos e cetonas e os valores de "threshold" de odor de cetonas com odor canforáceo e frutal. Os pontos de ebulição de 35 aldeídos e cetonas foram precisamente estimados através de uma regressão linear simples ($r = 0,997$ e $s = 3,35^\circ\text{C}$). Entretanto, quando a propriedade estudada foi o odor, a melhor correlação segue uma função polinomial quadrática ($r^2 = 0,83$ e $s = 0,44$), comportamento também observado para outras atividades biológicas.

Assim, o método semi-empírico topológico baseado no comportamento geral da retenção cromatográfica de ésteres, aldeídos e cetonas, utilizando um

único descritor, representa um grande avanço nos estudos de correlação quantitativa entre estrutura e propriedade (QSPR).

ABSTRACT

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) was applied in this work, using different molecular descriptors, in the prediction of the fruit odor of aliphatic esters and the factors that determine this characteristic odor. The multiple linear regression was applied to select the best equations that described the odor of aliphatic esters.

It may be observed through the descriptors used, related fundamentally to the carbon of the carbonyl and secondarily to the oxygen of the ester group, that the functional group has great influence on the fruit odor of these compounds.

The model obtained was in agreement with the findings of Rossiter, who suggested that the fruitness of aliphatic esters is predominantly governed by steric effects, and that electronic effects appear not to be important.

The statistical parameters obtained in the equations for the esters through the method of multiple linear regression, were of good quality. In fact, a r^2 of 0,78 and r^2 of 0,75 are relatively good for correlations between odor and structure, because the odor measurement generally gives rise to a 10-15% variation in the individual odor scores.

The model obtained was found to have good predictive ability as established by cross-validation r^2_{cv} values and thus is of potential use in the prediction of odor of similar compounds. This was also proved through the successful prediction of the odor of two test esters, that were similar to those of the data set used in the model.

The semi-empirical topological method (I_{ET}) was extended for the prediction of the chromatographic retention, on low polarity stationary phases, of linear and branched esters, aldehydes, and ketones.

In the elaboration of this method for these carbonyl compounds different values were attributed to each carbon atom in the molecule, based in the experimental chromatographic behavior of these compounds. As in the case of alkanes, one of the most important factors in the chromatographic retention of esters, aldehydes, and ketones was the dispersion interactions between the

surfaces of the solute and the stationary phase. In this case, it was necessary to take into consideration the permanent dipole moment of the functional group (-COO- and -CO-) which should provoke dipole-induced dipole interactions with any apolar stationary phase.

The difficulty in calculating the individual values of the atom constituents of the functional group led us to consider the functional groups -COO- and -CO- as a vertex of the molecular graph of esters, aldehydes, and ketones.

The statistical parameters obtained in the simple linear regressions between the Kováts retention index and the I_{ET} for the carbonyl compounds were excellent ($r = 0,9995$ and $s = 5,78$ for esters, and $r = 0,9999$ and $s = 5,01$ for aldehydes and ketones). Similar to alkanes, this study showed that the main factor governing the chromatographic retention of esters, aldehydes, and ketones is the steric effect.

Quantitative structure-retention relationship (QSRR) models obtained using a single descriptor (I_{ET}) were found to have high predictive ability (r^2_{cv} of 0,999 for esters, and r^2_{cv} of 1,00 for aldehydes and ketones), and showed an improvement in the precision and accuracy levels of other previously-used methods (multiple linear regression).

The I_{ET} was applied in the prediction of normal boiling points of aldehydes and ketones, and in the prediction of odor threshold values of ketones with camphoraceous and fruity character. The normal boiling points of 35 aldehydes and ketones were accurately predicted with a simple linear regression ($r = 0,997$ and $s = 3,35^\circ\text{C}$). However, when the odor was the property studied, the best correlation followed a quadratic polynomial function ($r^2 = 0,83$ and $s = 0,44$), showing a similar behavior observed to other biological activities.

Thus, the semi-empirical topological method, based in the general behavior of the chromatographic retention of esters, aldehydes, and ketones, and using a single descriptor, represents a step forward in the quantitative structure-property relationship (QSPR).

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

Durante os últimos anos as indústrias têm reorientado seus pesquisadores a valorizarem mais os métodos que permitam a seleção racional ou o desenvolvimento de novos compostos com propriedades desejadas. Estes métodos são baseados nas relações entre a estrutura química e as propriedades das moléculas (física, físico-química e biológica).

Um conceito considerado fundamental na química é que as características estruturais de uma molécula são responsáveis por suas propriedades.¹ Sendo assim, é possível estabelecer uma conexão entre a estrutura e as propriedades desta molécula, quantificadas através de correlações quantitativas entre estrutura e propriedade (QSPR).

A essência dos métodos de QSPR é, portanto, transformar a estrutura química de um composto em uma série de descritores que representem as características mais relevantes da estrutura e, adicionalmente, estabelecer relações quantitativas entre os descritores e a propriedade que se quer otimizar. O desenvolvimento da correlação estrutura-propriedade é uma importante ferramenta para auxiliar na identificação de novos compostos com propriedades pré-determinadas. Desta forma, QSPR acelera e racionaliza o processo de desenvolvimento de novas substâncias, evitando perda de tempo e dinheiro em diversas áreas como: ambiental, farmacêutica, agrícola.

O cálculo dos descritores moleculares é, do ponto de vista matemático, consideravelmente simples, contudo pode tornar-se uma tarefa laboriosa e com grande chance de erro se aplicada manualmente a um grande número de moléculas, principalmente quando estas possuem estrutura complexa. Os avanços computacionais e estatísticos na década de 60 facilitaram estes cálculos, provocando um crescimento exponencial do número de artigos publicados nesta área.

Um grande problema encontrado na pesquisa de novos produtos ativos com grande variedade estrutural durante a análise de aromas de flores ou de frutas ou na análise de metabólitos secundários de plantas, é que a maioria dos compostos estão presentes em escalas que variam de picogramas a microgramas. Conseqüentemente eles são raramente isolados em quantidades suficientes para serem analisados em testes espectroscópicos de larga escala, como ^1H e ^{13}C NMR, infravermelho, normalmente usados para caracterizar compostos orgânicos, tendo-se que se recorrer

à técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) para a separação e identificação dos mesmos. Entretanto, a quantidade de informação que pode ser obtida pelo CG-EM é limitada para a determinação da estrutura dos compostos. Marques e colaboradores² indicam que no caso de álcoois, aldeídos e acetatos monoinsaturados de cadeias longas o CG-EM não fornece informações necessárias para a determinação da posição e geometria de duplas ligações, como por exemplo, o espectro de massa da maioria dos acetatos monoinsaturados de um dado comprimento de cadeia são muito similares. A identificação de compostos através de técnicas analíticas de cromatografia gasosa e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas requer o uso de padrões, os quais são usados para comparar seus dados com os das amostras desconhecidas, a fim de identificá-las. Entretanto, nem sempre estes padrões estão disponíveis, além de terem alto custo. Desta maneira, os métodos de correlação entre estrutura e retenção cromatográfica podem contribuir significativamente para a simplificação deste trabalho analítico.

Até cem anos atrás, perfumes e sabores eram produzidos inteiramente a partir de matéria-prima natural e como consequência, o seu uso era restrito a pessoas de alta renda para o uso pessoal. A introdução de matéria-prima sintética provocou uma revolução na indústria de perfumes e cosméticos, permitindo a ampliação do uso destes produtos. Assim, estudos de correlações entre odor ou sabor e estrutura auxiliam na minimização do custo da matéria-prima e do tempo de elaboração de perfumes, já que muitas propriedades odoríferas podem ser estimadas a partir da estrutura dos compostos, bem como o entendimento do mecanismo de olfação.

Procurando atender a estes problemas, a proposta deste trabalho é de utilizar novos descritores moleculares empregando métodos de QSPR como uma ferramenta alternativa para auxiliar na predição de novos compostos com propriedades pré-determinadas.

1.2 Objetivos

Este trabalho apresenta como objetivo geral estabelecer correlações quantitativas entre estrutura molecular e odor e entre estrutura molecular e a retenção cromatográfica de compostos orgânicos oxigenados que possuem caráter odorífero, empregando descritores moleculares já conhecidos e através da ampliação do método semi-empírico topológico (I_{ET}), para estimar tais propriedades.

Como objetivos específicos pretende-se:

- i. Empregar descritores geométricos, topológicos, eletrônicos e combinados calculados através de programas computacionais como PcModel, MOPAC e Molconn X, para estimar o odor frutal de ésteres alifáticos.
- ii. Obter novos descritores moleculares através da ampliação do método semi-empírico topológico para estimar a retenção cromatográfica, em fases estacionárias de baixa polaridade, de ésteres, aldeídos e cetonas lineares e ramificados.
- iii. Aplicar o índice semi-empírico topológico, desenvolvido para estimar a retenção cromatográfica de aldeídos e cetonas, para estabelecer correlações entre estrutura e odor e estrutura e ponto de ebulição destes compostos.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Modelo de correlação quantitativa entre estrutura e propriedade (QSPR)

Os estudos das correlações quantitativas entre estrutura molecular e propriedades (QSPR) são inquestionavelmente de grande importância para a química moderna.

A QSPR é, essencialmente, um modelo de calibração onde as variáveis independentes são descritores moleculares associados à estrutura e a variável dependente é a propriedade de interesse, como por exemplo a retenção cromatográfica (QSRR) e a atividade biológica (QSAR).³

O principal objetivo de qualquer QSPR é descrever a estrutura molecular com um número ou uma série de números que deve se correlacionar bem com o valor numérico da propriedade medida experimentalmente e, se possível, fornecer alguma interpretação do comportamento molecular. Esta representação numérica que descreve a estrutura como um todo, ou como uma parte da mesma, é usualmente chamada de descritor molecular. A natureza dos descritores moleculares usados em QSPR pode ser empírica ou não, dependendo se a parametrização dos descritores é baseada em valores observados ou se eles são baseados em conceitos teóricos e computados sem o uso de dados experimentais das moléculas consideradas.⁴

Os modelos de QSPR são modelos matemáticos capazes de estimar variáveis contínuas (p. ex. ponto de ebulição, concentrações de odor, atividade antiviral, toxicidade DL_{50}) ou classificar qualitativamente variáveis discretas (p. ex. doce/amargo, tóxico/não tóxico, carcinogênico/não carcinogênico).⁵ Estes dois tipos de modelos são construídos usando métodos estatísticos multivariados (métodos clássicos) e técnicas de reconhecimento de padrões, respectivamente.^{3,5}

Um método clássico muito utilizado é o método de Hansch, que correlaciona a atividade biológica de um composto com suas propriedades físico-químicas e estruturais na forma de equações de regressão. Este método foi proposto por Corwin Hansch, que sugeriu que a atividade biológica de um composto era função de suas propriedades eletrônicas, estéreas e hidrofóbicas. O modelo produzido pelo método de Hansch tenta caracterizar e isolar as contribuições de cada um dos fatores físico-químicos indicados responsáveis pela atividade biológica, ou pela atuação farmacológica no caso dos fármacos, fornecendo assim, uma explicação para o efeito de cada parâmetro no modelo.⁶⁻⁸

Existem vários exemplos na literatura onde o método de Hansch tem sido usado para correlacionar odor com propriedades moleculares,⁹⁻¹¹ para estudar a inibição do dihidrofolato redutase^{12,13} e para estudar a atividade inflamatória.¹⁴

A aplicação de redes neurais em estudos de correlação estrutura-propriedade é relativamente recente. As redes neurais são métodos que modelam e simulam o processamento de informações do cérebro humano. Como vantagem este método não requer qualquer equação de regressão conhecida previamente como nos métodos clássicos, desenvolvendo uma relação não linear entre as variáveis de entrada sem a necessidade de uma relação específica definida pelo usuário. Existe farta literatura com aplicações de redes neurais a avaliações de modelos de QSPR. Como exemplo pode-se citar os trabalhos de Tomas-Vert e colaboradores¹⁵ e de Huuskonen e colaboradores.¹⁶ O primeiro utiliza redes neurais para discriminar compostos quanto à atividade antibacteriana usando descritores topológicos e o segundo utiliza redes neurais para estimar coeficientes de partição octanol/água de moléculas orgânicas, baseando-se em índices do estado eletrotológico.

Um outro método relativamente novo e que merece destaque é o CoMFA (Análise Comparativa do Campo Molecular). Após a sua introdução em 1988, este método tornou-se um dos mais importantes instrumentos para a relação tridimensional (3D) entre estrutura e atividade (3D-QSAR).^{6,7,17} Este método é baseado na consideração de que a maioria das interações entre fármaco e receptor é não covalente, portanto correlaciona a atividade biológica dos compostos com campos estéereos e/ou eletrostáticos destas moléculas. Para representar numericamente estes campos, todas as moléculas são primeiramente alinhadas estruturalmente e os campos estéereos e/ou eletrostáticos são medidos pela colocação de um átomo de prova, usualmente um átomo de carbono sp^3 , em volta das moléculas. Quando o átomo de prova está próximo da região hidrofóbica da molécula, a energia de interação estéerea é alta e quando está perto de uma parte rica em elétrons, como um átomo de oxigênio, a energia de interação eletrônica é alta. Milhões de termos de energia são calculados formando os descritores estruturais numa tabela de QSAR. Estes são analisados através de métodos estatísticos multivariados, como o método de regressão parcial dos mínimos quadrados (PLS) e métodos de validação cruzada, para ver se existe uma correlação entre os campos moleculares e a atividade biológica. Como a equação resultante do método de CoMFA é muito grande, o modelo também é mostrado graficamente.⁷ O método de

CoMFA tem sido usado para estudos de 3D-QSAR e aplicado com sucesso para muitos pesticidas,¹⁸ drogas^{19,20} e odores.^{7,21}

2.2 Descritores moleculares

Segundo Katritzky e Gordeeva⁴ os descritores moleculares podem ser classificados da seguinte maneira: índices topológicos, índices eletrônicos, índices geométricos e índices combinados.

2.2.1 Índices topológicos

São os descritores derivados das informações contidas na estrutura bidimensional de uma molécula, essencialmente aquelas relacionadas à conectividade atômica que dão origem à estrutura molecular.^{4,22} Para o propósito da análise topológica, a atual forma tridimensional da molécula, o comprimento e o ângulo entre as ligações químicas dos átomos e, algumas vezes, as espécies de átomos que formam a molécula, não são considerados importantes.²³ Usualmente os índices topológicos refletem o tamanho e a forma molecular. Existe um especial interesse nestes índices pelo fato de não requerer esforço experimental.

O termo índice topológico indica a caracterização de uma molécula (ou um correspondente gráfico molecular) por um único número. A necessidade de representar a estrutura molecular por um único número surge pelo fato de que a maioria das propriedades moleculares são representadas por números simples. Desta maneira, o modelo de QSPR é reduzido em uma correlação entre dois grupos de números via uma expressão algébrica, onde um dos grupos representa a propriedade e o outro a estrutura das moléculas em estudo.¹

A análise topológica de uma molécula é iniciada 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 de qualquer linha e o ângulo entre as linhas não interessam.²³

Caracterizar uma molécula através de um único número representa uma considerável perda de informação, pois uma molécula, que é um objeto tridimensional, é descrita por um objeto unidimensional (índice topológico).^{1,24} Outra desvantagem dos índices topológicos é a restrita capacidade de diferenciar isômeros.²⁵ Apesar disto, informações estruturais consideradas relevantes permanecem ainda retidas num determinado índice topológico. Existem centenas de

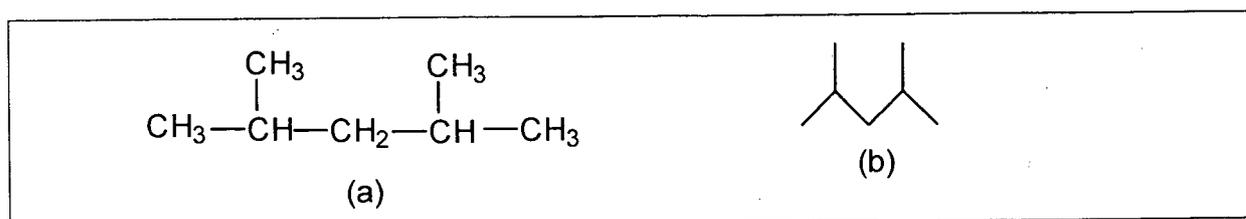
índices topológicos disponíveis na literatura com alta capacidade de predição de diversas propriedades,⁴ sem qualquer sinal de que a sua proliferação pare no futuro.

Balaban classificou os índices topológicos em primeira, segunda e terceira geração. Randic ampliou esta classificação até índices topológicos de quarta geração para enfatizar os índices obtidos a partir de métodos de otimização.²⁴

Vários tipos de índices têm sido propostos com o objetivo de quantificar características estruturais das moléculas para uso em QSPR. Os mais comuns são: W, índice de Wiener; ¹X, índice de Randic; ¹X_v, índice de conectividade de valência; K, índice da forma molecular de Kier – índice Kappa; φ, índice da flexibilidade de Kier; J, índice da soma das distâncias médias de Balaban.^{1,4}

2.2.1.1 Conceito de Gráfico Molecular na Química

Gráficos moleculares são diagramas químicos que representam a constituição das moléculas. Nestes gráficos os vértices correspondem aos átomos e as linhas correspondem as ligações entre os átomos. Para simplificar a manipulação destes gráficos, os átomos de hidrogênio e suas ligações são omitidos, representando-se apenas o esqueleto molecular.¹ O esquema 1 mostra um gráfico representando o esqueleto molecular do 2, 4 – dimetilpentano.



Esquema 1 – Composto 2, 4 – dimetilpentano representado como fórmula estrutural (a) e gráfico molecular (b).

Na química o gráfico molecular pode ser usado em várias áreas de estudo: química analítica, química sintética, química de polímeros, química quântica, química organometálica, cinética química, química do petróleo, análise espectroscópica, etc.

2.2.1.2 Índice de Conectividade Molecular (X)

Em 1975 Randic propôs o índice de conectividade molecular de primeira ordem (¹X) ou índice de ramificação de Randic, que caracterizava a ramificação

molecular.^{1,5,22,25} A generalização deste índice foi feita por Kier e Hall, sendo o índice de conectividade molecular (X) um dos índices topológicos mais usados até o momento em estudos de QSAR e QSPR.^{25,26}

Este índice considera a estrutura molecular como um gráfico no qual são omitidos os átomos de hidrogênio. Este gráfico molecular é decomposto em subgráficos de ordem apropriada (m), permitindo o cálculo do índice de conectividade molecular em diferentes ordens. Cada ordem está relacionada ao número de fragmentos de um subgráfico molecular:^{22,27,28}

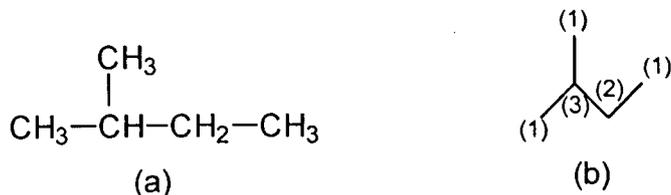
- a) ordem zero ($m=0$) \Rightarrow átomo isolado, carrega pouca informação sobre a conectividade do esqueleto molecular;
- b) primeira ordem ($m=1$) \Rightarrow uma ligação, é o mais utilizado e apresenta informações sobre o número de átomos que compõe a molécula e seu grau de ramificação;
- c) segunda ordem ($m=2$) \Rightarrow dois fragmentos de ligação, dá informação sobre as ramificações, sendo que o seu valor aumenta com o número de ramificações;
- d) terceira ordem ($m=3$) \Rightarrow três fragmentos de ligação, não está relacionado com o número de ramificações. Existem mais subgráficos e os valores são maiores para moléculas ramificadas em átomos adjacentes, para moléculas que possuem ramificação com mais de um átomo e para moléculas que possuem átomos de carbono quaternário.

Desta forma, de acordo com o subgráfico considerado, tem-se índices de conectividade molecular de diferentes ordens: de primeira, segunda, terceira, etc.

Kier e Hall definiram delta (δ) para cada átomo i de um gráfico molecular como:^{27,28}

$\delta_i = n^\circ \text{ de átomos totais ligados} - n^\circ \text{ de átomos de hidrogênio ligados (ao C considerado)}$
--

No esquema 2 tem-se a fórmula estrutural e o gráfico molecular do isopentano com os valores delta (δ), entre parênteses, relativos a cada átomo.



Esquema 2 – Representação da fórmula estrutural (a) e do gráfico molecular (b) do composto isopentano com seus respectivos valores delta (δ), entre parênteses.

Segundo Kier e Hall,^{27,28} o índice X , em cada ordem, representa uma característica distinta da estrutura molecular. Para ordens maiores que 2 foram definidos novos índices de conectividade que levam em consideração os tipos de subgráficos (t) considerados. Portanto, pode-se ter seqüências do tipo linear (p), ramificado(c), linear-ramificado (pc) e cadeia (ch). A equação abaixo foi desenvolvida para calcular os valores dos índices de conectividade molecular:

$${}^m X_t = \sum_{s=1}^N (\delta_i \cdot \delta_j \cdots \delta_m)^{-0.5} \quad (1)$$

onde δ_i e δ_j são cada um dos valores atribuídos aos átomos adjacentes i e j para cada subgráfico, s refere-se ao subgráfico $\delta_i, \delta_j, \dots, \delta_m$ no gráfico molecular, N é o número total de subgráficos, m é a ordem do índice e t é o tipo de subgráfico considerado.

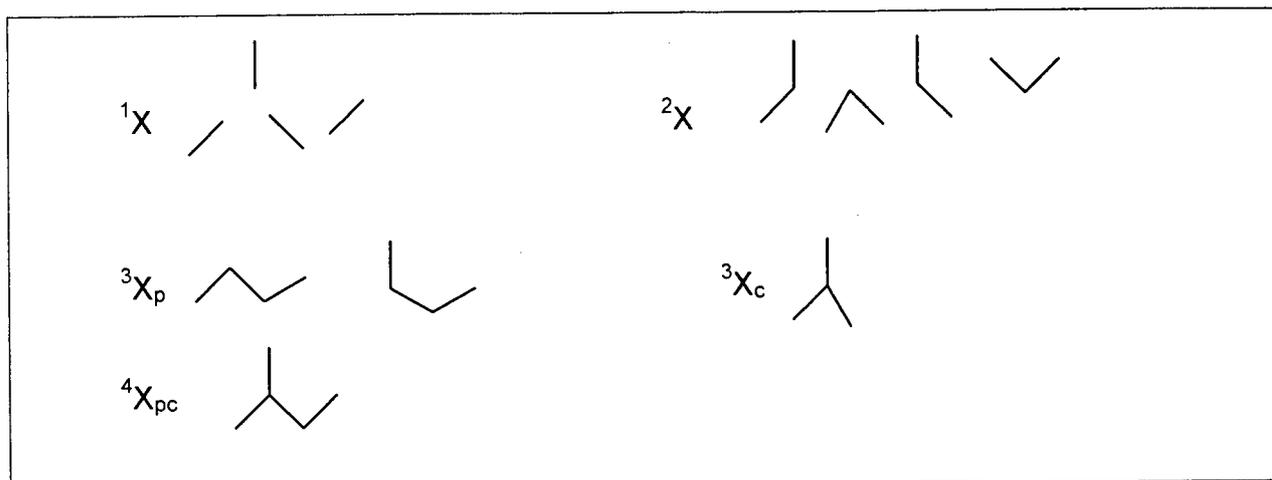
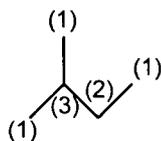
Entretanto, os índices de conectividade acima definidos, não conseguem distinguir diferentes átomos nem diferentes hibridizações, pois não trazem informações sobre cadeias insaturadas nem da presença de heteroátomos. Com intuito de generalizar estes índices e torná-los mais úteis para a caracterização de moléculas orgânicas contendo heteroátomos, Kier e Hall em 1976 definiram o termo delta de valência (δ^v) da seguinte forma:^{22,26,29}

$$\delta^v = n^\circ \text{ elétrons de valência} - n^\circ \text{ de átomos de hidrogênio ligados}$$

Os índices δ^v refletem a presença de características estruturais na molécula, como ramificação, insaturações, presença de ciclos e heteroátomos. Assim, a fórmula geral para calcular os índices de conectividade de valência de ordem m é:

$${}^m X^v_i = \sum_{s=1}^N (\delta_i^v \cdot \delta_j^v \cdots \delta_{m+1}^v)^{-0.5} \quad (2)$$

Um exemplo de cálculo é descrito a seguir:



$${}^0 X = 1^{-0.5} + 1^{-0.5} + 3^{-0.5} + 2^{-0.5} + 1^{-0.5} = 4,284$$

$${}^1 X = (1.3)^{-0.5} + (3.1)^{-0.5} + (3.2)^{-0.5} + (2.1)^{-0.5} = 2,270$$

$${}^2 X = (1.3.1)^{-0.5} + (1.3.2)^{-0.5} + (1.3.2)^{-0.5} + (3.2.1)^{-0.5} = 1,802$$

$${}^3 X_p = (1.3.2.1)^{-0.5} + (1.3.2.1)^{-0.5} = 0,816$$

$${}^3 X_c = (1.3.1.2)^{-0.5} = 0,408$$

$${}^4 X_{pc} = (1.3.1.2.1)^{-0.5} = 0,408$$

O índice de conectividade molecular de valência tem sido correlacionado com muitas propriedades físico-químicas de compostos orgânicos. Este índice é fácil de ser computado e é portanto, mais acessível do que valores derivados de medidas experimentais complicadas.²⁶

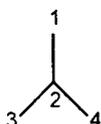
2.2.1.3 Índice do Estado Topológico (T_i)

O índice do estado topológico, T_i , de um átomo dá informação sobre o ambiente topológico do átomo de acordo com a presença de outros átomos na molécula.²⁷

O cálculo deste índice inicia com a representação da molécula na forma de um gráfico molecular. Cada átomo do gráfico molecular é identificado por um valor de delta de valência. Um valor numérico é calculado para cada um destes “caminhos” (subgráficos) da seguinte maneira:

$$t_{ij} = d_{ij} / MG_{ij} \quad (3)$$

onde MG_{ij} é a média geométrica dos valores de delta dos átomos num “caminho” de comprimento d_{ij} entre os átomos i e j . Os valores de t_{ij} são colocados numa matriz denominada de matriz do estado topológico (T). Estes valores dos fragmentos são somados para dar o valor do estado topológico (T_i) para o átomo i . A seguir temos um exemplo de cálculo do índice topológico para o isobutano:²⁷



$$t_{11} = 1 / (1)^1 = 1,000$$

$$t_{12} = 2 / (1.3)^{1/2} = 1,154$$

$$t_{13} = 3 / (1.1.3)^{1/3} = 2,080$$

$$t_{14} = 3 / (1.1.3)^{1/3} = 2,080$$

$$T_1 = \sum_{j=1}^4 t_{1j} = 6,314$$

O mesmo cálculo é feito para todos os “caminhos” entre os átomos, obtendo-se T_1 , T_2 , T_3 e T_4 .

"Caminhos entre os átomos"				Matriz do estado topológico (T)				Índice do estado topológico (T _i)	
	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	1,000	6,314

Neste exemplo pode ser observado que a equivalência topológica é indicada pelos valores de T_i. Neste composto, três valores de T_i são iguais, T₁=T₃=T₄, já que os três grupos metila são equivalentes. Neste sentido, o índice do estado topológico representa a equivalência topológica (simetria topológica) da molécula.

2.2.1.4 Índice da forma molecular – Índice Kappa (K)

Baseando-se na consideração de que a forma de uma molécula é função do número de átomos e as ligações entre eles, Kier e Hall desenvolveram os índices Kappa com intuito de quantificar a forma molecular. Os valores Kappa são números derivados da contagem de um, dois e três fragmentos de ligação, classificando os índices em 3 tipos: ¹K, ²K e ³K. O índice de ordem 1, ¹K, informa sobre a ciclicidade das estruturas; o índice de ordem 2, ²K, informa sobre a densidade espacial e o índice de ordem 3, ³K, informa sobre ramificações centrais.^{27,30}

Novamente, o cálculo dos índices inicia com a representação da molécula na forma de um gráfico molecular. Os valores dos índices Kappa podem ser calculados diretamente da contagem de fragmentos ^mP_i e do número de átomos usando as equações:^{27,30}

$${}^1K = A(A-1)^2 / ({}^1P_i)^2 \quad (4)$$

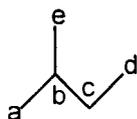
$${}^2K = (A-1)(A-2)^2 / ({}^2P_i)^2 \quad (5)$$

$${}^3K = (A-3)(A-2)^2 / ({}^3P_i)^2 \quad \text{para A par} \quad (6)$$

$${}^3K = (A-1)(A-3)^2 / ({}^3P_i)^2 \quad \text{para A ímpar} \quad (7)$$

onde A é o número de átomos de carbono da molécula, 1P_i é o total de subgráficos de primeira ordem, 2P_i é o total de subgráficos de segunda ordem e 3P_i é o total de subgráficos de terceira ordem.

A seguir temos um exemplo de cálculo destes índices para o isopentano:



$A = 5$ (nº de átomos de carbono da molécula)

${}^1P = 4$ (total de subgráficos de 1ª ordem: [a-b], [b-c], [c-d] e [b-e])

${}^1K = 5 \cdot (4)^2 / (4)^2 = 5$

${}^2P = 4$ (total de subgráficos de 2ª ordem: [a-b-c], [b-c-d], [e-b-c] e [a-b-e])

${}^2K = 4 \cdot (3)^2 / (4)^2 = 2,22$

${}^3P = 2$ (total de subgráficos de 3ª ordem: [a-b-c-d] e [e-b-c-d])

${}^3K = 4 \cdot (2)^2 / (2)^2 = 4$

2.2.2 Descritores geométricos

Os descritores geométricos permitem a diferenciação de moléculas topologicamente semelhantes. Estes descritores requerem o acesso às coordenadas tridimensionais (3D) de todos os átomos da molécula em estudo.⁴ Há a necessidade de minimização prévia da energia das estruturas das moléculas, que podem ser feitas através de métodos semi-empíricos como PM3 (método paramétrico 3), AM1 (modelo de Austin 1) e MNDO (do inglês: "modified neglect of diatomic overlap").³¹⁻³³ Estes métodos se baseiam na mecânica-quântica e empregam alguns parâmetros empíricos, derivados experimentalmente, para a solução aproximada da equação de Schrödinger. A mecânica-quântica é fundamentada na equação de Schrödinger para descrever uma molécula com tratamento explícito da estrutura eletrônica. Métodos semi-empíricos são considerados métodos balanceados, pois são precisos o suficiente para gerar alto poder de predição, sendo ainda rápidos o suficiente para permitir que grandes sistemas possam ser estudados. Em alguns casos, como as enzimas, que são moléculas muito grandes, somente uma parte do sistema pode ser incluída no modelo.³⁴ O PM3 é uma reparametrização do método AM1, de maneira a otimizar mais precisamente valores de calor de formação (ΔH_f).^{17,32,33} O AM1 faz boas descrições para ligações de hidrogênio (interações intramoleculares), enquanto que o

MNDO superestima as repulsões eletrônicas, sendo menos preciso e muito mais demorado que o AM1.³²

Tendências similares são obtidas ao serem usados estes diferentes métodos semi-empíricos, entretanto, estes resultados são incomparáveis.³⁵

Como exemplo de descritores geométricos podemos citar: área total (A_T), volume molecular (V_{molec}), área saturada (A_s), área polar (A_p), etc.

2.2.3 Descritores eletrônicos

Os descritores eletrônicos refletem a estrutura eletrônica da molécula e suas interações, sendo calculados através da química quântica.⁴ Estão incluídos nesta classe de descritores o momento de dipolo (μ), energia total (E_T), energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (E_{HOMO}), energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (E_{LUMO}), energia de protonação, etc.

2.2.3.1 Energia do orbital molecular

Energias de HOMO e LUMO são descritores químico-quânticos muito usados em QSPR/QSAR.¹⁷

A energia do HOMO está diretamente relacionada com o potencial de ionização e caracteriza a susceptibilidade da molécula de ser atacada por eletrófilos. A energia do LUMO está diretamente relacionada com a afinidade de elétrons e caracteriza a susceptibilidade da molécula de ser atacada por nucleófilos. Os conceitos de forte e fraco nucleófilos e eletrófilos também estão relacionados com as energias de HOMO e LUMO: fortes nucleófilos têm baixa energia de HOMO e fracos nucleófilos têm alta energia de HOMO, fortes eletrófilos têm alta energia de LUMO e fracos eletrófilos têm baixa energia de LUMO.^{36,37}

2.2.3.2 Energia

A energia total (E_T) calculada por métodos semi-empíricos tem mostrado ser um bom descritor em vários casos.

Energia de protonação, definida como a diferença entre as energias totais das formas protonada e neutra de uma molécula, pode ser considerada uma boa medida da força das ligações de hidrogênio (quanto maior a energia mais forte a ligação) e pode ser usada para determinar a correta localização da ligação de hidrogênio mais favorável para o sítio receptor.¹⁷

2.2.4 Descritores combinados

Estes descritores levam em consideração simultaneamente os parâmetros eletrônicos e geométricos, ou eletrônicos e topológicos das moléculas, sendo que esta última combinação (eletrotológicos) será discutida neste trabalho.

2.2.4.1 Índice do estado eletrotológico (S_i)

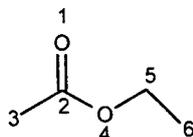
O índice do estado eletrotológico reflete o estado topológico e eletrônico dos átomos e grupos de átomos presentes numa molécula. Estes estados mudam em função da distância e estado de outros átomos ao longo de um “caminho” do gráfico químico, que separa dois átomos.³⁸

São valores numéricos computados a cada átomo na molécula, dando informação sobre as interações eletrônicas, devido à presença de outros átomos na molécula.^{27,39-41}

O valor do estado eletrotológico é derivado do valor da eletronegatividade distribuída sobre um átomo de acordo com o seu grau de ligação com átomos não hidrogenados. O estado eletrotológico intrínseco do átomo é perturbado pela presença dos outros átomos na molécula. Esta perturbação é estimada em parte pelas diferenças na eletronegatividade.^{39,40}

O estado eletrotológico resultante de um átomo é um valor numérico que descreve a disponibilidade daquele átomo para interagir no espaço com algum átomo ou grupo de referência. Esta disponibilidade calculada inclui a eletronegatividade e o ambiente topológico, isto é, se o átomo está bloqueado ou na periferia da molécula.^{39,40} A natureza do substituinte influencia o valor de S_i , substituintes doadores de elétrons contribuem para aumentar seu valor e os retiradores de elétrons contribuem para diminuí-lo.⁴²

Um exemplo de cálculo é dado abaixo para o composto acetato de etila.^{27,39}



Para cada átomo ou grupo de átomos do gráfico molecular é designado um valor intrínseco, I_i , da seguinte maneira:

$$I_i = [(2/N)^2 \delta^v + 1]/\delta \quad (8)$$

onde N é o nível quântico do átomo (ou grupo). O estado intrínseco codifica a eletronegatividade do átomo e a topologia local através de valores da conectividade molecular simples e de delta de valência, δ e δ^v . Esta expressão pode ser simplificada para os compostos utilizados neste estudo, pois possuem somente átomos do segundo nível quântico (N=2). Assim,

$$I_i = (\delta^v + 1)/\delta \quad (9)$$

A lista de valores de I_i para os átomos do segundo nível quântico encontra-se abaixo:

Átomo (grupo)	δ^v	δ	$\delta^v - \delta$	I_i
>C<	4	4	0	1,25
>CH-	3	3	0	1,33
-CH ₂ -	2	2	0	1,50
-CH ₃	1	1	0	2,00
>C=	4	3	1	1,67
=CH-	3	2	1	2,00
=CH ₂	2	1	1	3,00
-O-	6	2	4	3,50
-OH	5	1	4	6,00
=O	6	1	5	7,00

Desta maneira, os valores intrínsecos do acetato de etila são:

$$\begin{aligned} I(1) &= 7,00 & I(4) &= 3,50 \\ I(2) &= 1,67 & I(5) &= 1,50 \\ I(3) &= 2,00 & I(6) &= 2,00 \end{aligned}$$

A perturbação sobre o átomo i , devido a presença de todos os outros átomos j , é função da diferença entre os estados intrínsecos dos átomos: $I_i - I_j$. A perturbação é

diminuída com o aumento da distância entre os átomos. As perturbações são somadas ao longo de toda a molécula:

$$\Delta I = \sum (I_i - I_j) / r_{ij}^2 \quad (10)$$

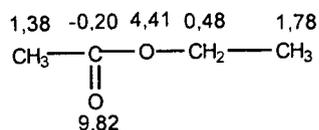
onde r_{ij} é o número de átomos na menor distância entre i e j . Os valores de ΔI para o acetato de etila são mostrados abaixo:

$(I_i - I_j) / r_{ij}^2$							
J							
I	1	2	3	4	5	6	ΔI
1		1,33	0,56	0,39	0,34	0,20	2,82
2	-1,33		-0,08	-0,46	0,02	-0,02	-1,87
3	-0,56	0,08		-0,17	0,03	0,00	-0,62
4	-0,39	0,46	0,17		0,50	0,17	0,91
5	-0,34	-0,02	-0,03	-0,50		-0,13	-1,02
6	-0,20	0,02	0,00	-0,17	0,13		-0,22
							0,00

O estado eletrotológico do átomo i , S_i , é dado como a soma do estado intrínseco e das perturbações:

$$S_i = I_i + \Delta I_i \quad (11)$$

Assim, para o composto acetato de etila os valores dos estado eletrotológicos de cada átomo são:



Nos últimos 10 anos um grande número de aplicações de índices eletrotológicos em QSAR e QSPR vem sendo reportado na literatura.^{38,43-45}

2.3 Seleção dos descritores

A escolha do grupo de descritores é um passo fundamental para a construção de modelos de QSPR.

Dimov e Osman^{46,47} descreveram um método de seleção de descritores moleculares a serem empregados em estudos de QSRR (correlação quantitativa entre estrutura e retenção cromatográfica), correlacionando primeiramente através de regressão linear simples estes descritores com a retenção cromatográfica. Posteriormente, estes descritores foram separados em quatro grupos, conforme os valores dos coeficientes de correlação (r) obtidos. Em seguida, foi calculada a intercorrelação entre os descritores de cada grupo e, finalmente, foram selecionados os descritores dos diferentes grupos estabelecidos anteriormente, que são suficientes para a estimativa adequada da retenção cromatográfica observada. Soares e colaboradores⁴³ empregaram este método para classificar os descritores a serem utilizados para a estimativa do índice de retenção de cumarinas.

Outras metodologias como DCA (Análise dos Componentes Dominantes), proposta por Randic,⁴⁸ a metodologia descrita por Woloszyn e Jurs⁴⁹ e PCA (Análise dos Componentes Principais)^{6,7} também são empregadas na seleção de descritores moleculares adequados, sendo esta última uma metodologia muito utilizada atualmente.

De um modo geral, pode-se selecionar os descritores a serem considerados no modelo de QSPR da seguinte maneira: após correlações simples, eliminar os descritores que possuam alta colinearidade entre si, sendo tomados para fazer parte do modelo somente aqueles que quando envolvidos nas correlações múltiplas tenham significado estatístico na expressão. Ter significado estatístico implica que a equação tenha altos valores de coeficiente de correlação (r) e baixos valores de desvio padrão (s).

Não se pode confiar apenas em estatística para encontrar as variáveis independentes no estudo de QSPR. É importante avaliar apropriadamente se alguma equação estatisticamente derivada tem significado químico.

2.4 Propriedades moleculares

Várias são as propriedades físicas, químicas ou biológicas de uma molécula que podem ser estimadas através de correlações quantitativas com sua estrutura

molecular através dos descritores moleculares. Dentre estas, três propriedades serão enfatizadas neste trabalho: o odor, a retenção cromatográfica e o ponto de ebulição.

2.4.1 Odor

Os aromas químicos podem ser avaliados quanto a intensidade (forte, moderado e fraco), qualidade (floral, frutal, amadeirado, etc.) ou pela concentração de odor (“threshold”).⁵⁰

O primeiro passo para a determinação de uma correlação entre estrutura e odor é a obtenção de dados de odor significantes, precisos e reprodutíveis. Existem três tipos de métodos para obtenção de dados de odor: métodos físicos, métodos fisiológicos e métodos sensoriais, sendo este último o mais freqüentemente usado, pois tanto a intensidade quanto a qualidade do odor são dificilmente obtidas objetivamente por instrumentos.⁵⁰

Muitas vezes a reprodutibilidade dos dados obtidos através de análise sensorial é questionada pelo fato de ser um método subjetivo, entretanto, o uso de uma equipe de degustadores treinados e um glossário padrão de descritores de odor minimiza tal problema.^{50,51} Um outro fator muito importante na avaliação do odor de substâncias é a garantia de que a amostra seja organolepticamente pura. Em outras palavras, o pesquisador deve ter segurança de que o odor descrito seja proveniente somente da estrutura em questão, não existindo contribuição de traços de impurezas, isômeros ou algo semelhante.⁵²

Duas técnicas de análise sensorial têm sido usadas para classificar os odores. Uma utiliza descritores semânticos, classificando por exemplo compostos com odor de rosa, lírio e jasmim como odor floral; compostos com odor de sândalo, “patchoul” e cedro como odor amadeirado, etc. A outra técnica, que evita problemas associados com o uso de um vocabulário de fragrância, quantifica dados de qualidade do odor, sendo denominada de similaridade de odor. Nesta técnica, compostos são comparados com padrões de referência através de escores de 0-100%, onde 0% corresponde a um odor completamente diferente do padrão e 100% a um odor idêntico ao padrão.⁵⁰

O valor do “threshold” do odor pode ser definido como o limite mínimo de percepção absoluta, ou seja, o limite de concentração em que o degustador ainda pode perceber alguma diferença de um determinado estímulo. É um ponto estatisticamente determinado na escala de estímulos, no qual ocorre uma transição

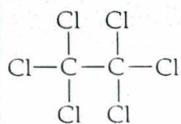
na série de sensações ou julgamentos.⁵¹ Estes valores de threshold podem ser obtidos por cromatografia gasosa acoplada a um nariz eletrônico ou por análise sensorial.⁵⁰

A olfação, como qualquer processo biológico, envolve interações entre o substrato e o sítio receptor. A compreensão da interação substrato-receptor e também de como esta interação resulta na percepção do odor, ainda não foram completamente elucidadas. Inúmeras teorias foram propostas para elucidar tal mecanismo de percepção e discriminação dos odores. A teoria estereoquímica mais aceita hoje em dia, foi postulada por John Amoore em 1952,⁵³ que associa a qualidade do odor à forma molecular e incorpora o conceito de odores primários. Amoore considera que todas as sensações odoríferas são baseadas em várias combinações de um número limitado de odores primários, sendo cada odor primário detectado por um receptor diferente do nariz. Amoore observou que os receptores do nariz, responsáveis por enviar sinais de cada aroma ao cérebro, funcionam como um sistema do tipo "chave-fechadura". A combinação de moléculas odoríferas de diferentes formatos são reconhecidas por sítios específicos (fechaduras) e os sinais enviados ao cérebro, levando à percepção de diferentes cheiros, dependendo da estrutura da molécula. Muitos tipos de receptores odoríferos foram identificados nos últimos anos, mas em essência o principal fator para a determinação do odor de uma substância é a forma tridimensional de suas moléculas (Figura 1).⁵⁴ Rossiter⁵⁰ num artigo publicado em 1996 sobre relações estrutura-odor, apresentou uma revisão do estudo bioquímico da olfação.

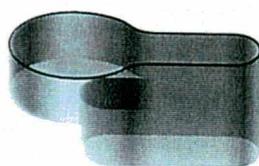
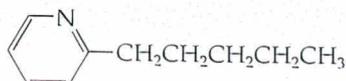
Todas as propriedades físicas, químicas e biológicas de uma substância são determinadas por sua estrutura molecular. Assim, em princípio, se o processo de interação entre molécula e o sistema biológico for conhecido, pode-se estimar o efeito que ela exercerá no sistema. Entretanto, como citado anteriormente, o nosso entendimento sobre estes tipos de interações de moléculas com sistemas biológicos é ainda vago, além do entendimento sobre a natureza das moléculas em questão ser limitado. Mesmo se a natureza da interação entre substrato/receptor fosse completamente conhecida, isto seria somente uma parte do trabalho, já que o transporte das moléculas até o receptor também é outro fator importante.

De acordo com Dearden,⁵⁵ o estudo de Amoore em 1971 foi, provavelmente, a primeira QSAR envolvendo a qualidade do odor como propriedade.

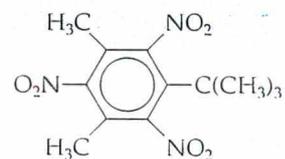
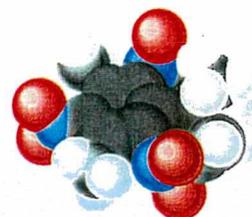
Canforáceo (a)



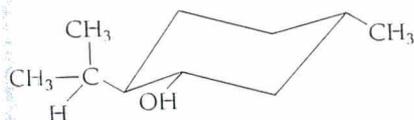
Almiscoarado (b)



Floral (c)



Hortelã (d)



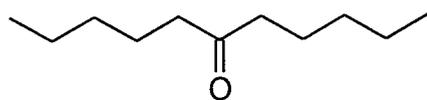
Éter (e)



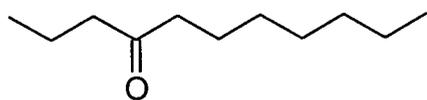
Figura 1 – Formas dos sítios receptores olfatórios de cinco odores primários. Moléculas representativas: hexacloroetano (a), xileno almiscoarado (b), α -pentil-piridina (c), (-)-mentol (d) e éter dietílico (e).

Os principais problemas encontrados ao se aplicar relação estrutura-atividade ao odor são: entendimento incompleto sobre o mecanismo de olfação e dificuldades associadas com a obtenção de medidas de odor precisas. Além disso, as características de odor de um composto podem variar de uma publicação para outra, assim como os dados de "threshold". No entanto, tais problemas são minimizados com a utilização de compostos de estruturas similares - séries homólogas e a obtenção de dados de odor de um única fonte. Além disso, o recente progresso da ciência biológica e o desenvolvimento de métodos computacionais mais sofisticados aplicados a QSAR também auxiliam na minimização destes problemas.⁵⁶

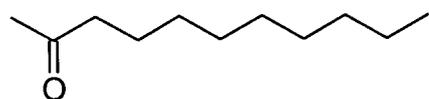
A correlação estrutura-odor para os compostos químicos é um problema importante na química moderna. A menor mudança na estrutura química de um composto é, em muitos casos, acompanhada por drásticas mudanças em suas propriedades olfativas. Um bom exemplo é a mudança na qualidade do odor do composto undecanona devido ao deslocamento do grupo carbonila na cadeia carbônica.^{57,58}



6-undecanona \Rightarrow odor fortemente frutal



4-undecanona \Rightarrow odor frutal + odor de folhas verdes



2-undecanona \Rightarrow odor de folhas verdes

Por mais de seis décadas químicos têm pesquisado correlações entre estrutura molecular e odor com o intuito de sintetizar moléculas com determinadas características odoríferas. Os frutos destas pesquisas são uma variedade de postulados sobre a relação estrutura-odor. Para cada área de odor existe um tipo de relação estrutura-odor empregada. Em alguns casos, ela está restrita a regras empíricas ou equações, relacionando a intensidade ou similaridade do odor com descritores simples. Por exemplo, o método de Hansch e Fujita⁵⁹ foi aplicado satisfatoriamente para 16 compostos com aroma amargo; Kier e colaboradores⁶⁰

usaram o método topológico da conectividade molecular em estudos de QSAR de grupos de moléculas com aromas similares.

Em outros grupos de odor os estudos têm se estendido a métodos mais modernos como a química teórica e computacional, que juntamente com a introdução de gráficos computacionais, permitem a visualização das moléculas em três dimensões. Simultaneamente, computadores mais potentes têm permitido o cálculo rápido de descritores moleculares, bem como o tratamento mais adequado dos dados. Isto pode ser observado através de publicações de modelos que discriminam odores derivados de técnicas estatísticas como por exemplo, reconhecimento de padrões e, mais recentemente, redes neurais. Ham e Jurs⁶¹ utilizaram a técnica de reconhecimento de padrões para estudar relações estrutura-odor de 71 nitrobenzenóides monocíclicos com odor almíscar. Chastrette e Saint-Laumer⁶² obtiveram modelos de relação estrutura-odor para 79 nitrobenzenos usando rede neural. Chastrette e colaboradores⁶³ estudaram o potencial de aplicação da técnica de redes neurais para 99 álcoois alifáticos com vários odores.

Dentre as publicações reportadas recentemente podemos citar a realizada por Wang e Li,⁶⁴ que estudaram a correlação entre os valores de "threshold" de álcoois alifáticos e suas estruturas moleculares, obtendo resultados satisfatórios de QSPR. Outra publicação recente foi feita por Buchbauer e colaboradores,⁶⁵ que aplicaram correlações quantitativas estrutura-atividade e o método de CoMFA para explicar o aroma de pimenta de pirazinas, permitindo uma elucidação do mecanismo de interação entre odor e receptor.

Ésteres, aldeídos e cetonas são importantes classes de compostos com odor ativo. Suas propriedades odoríferas têm sido atribuídas a componentes aromáticos de uma grande variedade de alimentos e bebidas, tais como suco de laranja, whisky, artigos de chocolate e óleos vegetais.⁶⁶ Assim, é de grande interesse das indústrias de alimentos, químicas, farmacêuticas e de perfumes que sejam realizados estudos de correlação entre estrutura e odor para estes compostos para aumentar a eficiência e minimizar os custos da pesquisa de novos compostos odoríferos.

O principal grupo de compostos com odor frutal são os ésteres, sendo estes muito estudados em correlações estrutura-atividade. Boelens⁹ avaliou a força do odor frutal de 106 ésteres em relação ao fenilglicidato de etila e então tentou correlacionar estas correlações com características da estrutura molecular através de análises de regressão múltipla. Ele encontrou que a intensidade do odor era significativamente

influenciada pela natureza de ambas as cadeias ácida e álcool do éster. Seguindo o seu trabalho, Sell^{67,68} investigou os efeitos do impedimento estéreo da função éster e da presença de insaturações próximas da função éster de uma série de ésteres alifáticos. Rossiter⁷ estudou relações quantitativas entre o odor frutal e a estrutura química de 27 ésteres alifáticos usando dois diferentes métodos: análise de regressão (método de Hansch) e análise comparativa do campo molecular (CoMFA), além de utilizar a técnica da análise de componentes principais (PCA) como análise exploratória obtendo uma equação de regressão com dois descritores (PC2 e PC3) e concluiu que estas técnicas podem ser usadas para identificar sensíveis relações entre estrutura e odor frutal e que elas podem ser aplicadas, com algum grau de confiança, para problemas mais complicados onde a relação não é tão óbvia. Em um artigo recente, resultado desta tese de doutorado, Amboni e colaboradores⁵⁶ usaram diferentes parâmetros estruturais (topológicos, físico-químicos e químico-quânticos) para estimar que fatores moleculares determinavam o odor frutal destes mesmos 27 ésteres alifáticos analisados anteriormente por Rossiter.⁷

Cetonas alifáticas com 7 a 13 átomos de carbono com grupo funcional na posição 2 são produzidas através de transformações oxidativas e enzimáticas dos ácidos graxos. É uma importante classe de compostos responsável pelas propriedades odoríferas de uma grande variedade de alimentos e bebidas, como batatas, queijos, cogumelos, suco de maçã, cerveja, etc.⁶⁹

Muitas pesquisas de correlação quantitativa entre estrutura e atividade estão sendo realizadas para diversas classes de compostos com odor ativo, como citado anteriormente. Entretanto, cetonas alifáticas são raramente escolhidas como compostos modelo nestes estudos.

Meilgaard e colaboradores⁷⁰ estudaram o odor de aldeídos e cetonas em cerveja e verificaram que o "threshold" destes compostos diminui logarithmicamente com o aumento da cadeia linear da molécula. Gibka e Góra⁶⁹ sintetizaram e avaliaram as características odoríferas de cetonas lineares contendo de 7 a 13 átomos de carbono, de álcoois e seus derivados. Não foi possível estabelecer uma análise completa de QSAR devido ao pequeno número de compostos avaliados. Entretanto, estes autores observaram que os derivados de moléculas grandes, como a 7-tridecanona, possuem odor de gordura e que a diminuição do tamanho da cadeia da cetona altera este odor para frutal. Outro fato observado por eles foi a dependência da posição do grupo carbonila em relação às características do odor.

Muitos progressos vêm sendo obtidos nas indústria de aromas e fragrâncias devido os avanços da ciência química. Desde o século 19, quando foram identificados e sintetizados os aromas de canela e baunilha, até as décadas mais recentes, com o avanço das técnicas hifenadas, em particular CG-EM e CG-olfatômetro, vem auxiliando na identificação de diversos compostos.⁷¹ Muitos pesquisadores têm obtido informações sobre o odor de um composto a partir do seu comportamento cromatográfico, ou seja, a mesma metodologia empregada para estimar a retenção cromatográfica está sendo aplicada para o odor, apresentando resultados com boas características estatísticas dos compostos. Anker e Jurs⁶⁶ obtiveram correlações entre estruturas e índices de retenção para compostos com oxigênio através de métodos computacionais. Em seguida, utilizaram a mesma metodologia para estimar valores de “threshold” somente para os álcoois.

2.4.2 Retenção cromatográfica

Retenção cromatográfica é um processo que depende principalmente das interações entre soluto e as moléculas da fase estacionária. As interações intermoleculares que governam a separação cromatográfica que devem ser consideradas são as de dispersão, indução, orientação e interações do complexo doador-receptor e ligações de hidrogênio.⁷²⁻⁷⁵ As forças associadas com estas interações podem estar relacionadas com as propriedades topológicas, geométricas e eletrônicas destas moléculas.²⁹

Logo após a introdução da cromatografia gasosa no início de 1950, tornou-se claro que era necessário um sistema para uniformizar a apresentação dos dados para garantir a precisão requerida para a comparação dos dados entre os laboratórios. Kováts, em 1958, propôs um sistema usando os n-alcenos como uma série de padrões. A retenção de outras substâncias era expressa com relação a estes padrões, analisados em condições idênticas e isotermicamente, da seguinte forma:^{29,76,77}

$$I_i(T) = 100z + 100 \frac{\log t'_{Ri} - \log t'_{Rz}}{\log t'_{R(z+1)} - \log t'_{Rz}} \quad (12)$$

onde $I_i(T)$ é o índice de retenção de Kováts característico da substância i cromatografada em uma dada coluna (fase estacionária) a uma dada temperatura; t'_{Rz} é o tempo de retenção ajustado do composto padrão homólogo com número de carbonos z ; $t'_{R(z+1)}$ é o tempo de retenção ajustado do composto padrão homólogo com número de carbonos $z+1$; e t'_{Ri} é o tempo de retenção ajustado da substância i .

Em cromatografia gasosa, a propriedade medida diretamente é o tempo de retenção total, t_R . Este valor é expresso da seguinte forma:

$$t_R = t_M + t'_R \quad (13)$$

onde t_M é o tempo morto, que é o tempo necessário para eluir uma substância muito pouco retida como o ar ou gás inerte; e t'_R é o tempo de retenção ajustado.

O valor do índice de retenção depende essencialmente da natureza química da substância examinada, da natureza química da fase estacionária e da temperatura da coluna.^{78,79}

Da mesma forma que para o odor, para se obter uma boa correlação quantitativa entre os índices de retenção e os descritores moleculares é necessário que os dados cromatográficos sejam confiáveis, reprodutíveis e precisos. Além disso, para se obter estimativas precisas e confiáveis de índices de retenção é necessário que o grupo de solutos utilizado seja estruturalmente similar.^{29,80,81}

A existência de correlações quantitativas entre estrutura e retenção torna possível a estimativa de índices de retenção de compostos através de suas estruturas químicas, ou permite a predição de estruturas a partir de índices de retenção.⁸² A combinação da metodologia de QSRR com a experiência e a intuição dos usuários de cromatógrafos a gás pode facilitar o desenvolvimento de métodos analíticos, permitindo um entendimento do mecanismo de retenção e, eventualmente, auxiliar na identificação de um pico através apenas dos dados cromatográficos (CG-EM).

Os descritores moleculares devem codificar todas as interações que são responsáveis pela distribuição do soluto numa coluna de cromatografia gasosa. As interações soluto-soluto, soluto-fase estacionária e soluto-fase móvel devem ser numericamente codificadas para que a QSRR seja efetiva. Se a fase móvel e a fase estacionária são as mesmas para todos os solutos, então somente as diferenças nas estruturas das moléculas do soluto necessitam ser codificados. Assim, todos os descritores são derivados da estrutura química das moléculas do soluto.⁸³

O primeiro trabalho de QSRR foi realizado por Martin em 1949, que sugeriu que um substituinte muda o coeficiente de partição de um soluto por um fator que depende da natureza deste substituinte e das fase móvel e estacionária, mas não do resto da molécula. Entretanto, somente em 1977 as publicações aplicaram diretamente a metodologia de QSAR para dados de retenção de uma série de solutos.⁸⁴⁻⁸⁶ A partir de então, com o avanço computacional houve um crescimento exponencial no número de publicações envolvendo QSRR.

As estimativas dos índices de retenção baseados nas propriedades observadas ou calculadas têm sido amplamente reportados para muitas classes químicas. Jurs e Woloszyn⁸⁷ correlacionaram os índices de retenção de Kováts observados de compostos sulfurados através de técnicas de regressão múltipla usando 9 descritores (topológicos, geométricos e eletrônicos) em modelos para diferentes fases estacionárias. Heinzen e Yunes⁸⁸ testaram a habilidade dos índices de conectividade molecular para estimar os índices de retenção de pesticidas clorados. Heinzen e Yunes estudaram a correlação entre índices de retenção de isômeros de alquilbenzenos com diferentes índices de conectividade molecular⁸⁹ e índices de Wiener, Balaban, do estado eletrotológico e da forma molecular.⁹⁰ Welsh e colaboradores⁹¹ estudaram os dados de retenção cromatográfica de 31 hidrocarbonetos policíclicos aromáticos através do método de CoMFA. Pompe e Novic⁹² estimaram os índices de retenção de 381 compostos orgânicos simples utilizando descritores topológicos através do programa computacional CODESSA. Buszewski e colaboradores⁹³ utilizaram QSRR com analitos padrões para avaliar as colunas cromatográficas.

A principal propriedade estudada de aldeídos, cetonas e ésteres alifáticos lineares e ramificados de cadeia curta neste trabalho foi a retenção cromatográfica, que pode ser determinada através da cromatografia gasosa e a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa. O comportamento cromatográfico dos ésteres tem sido o objetivo de muitas publicações, entre elas os trabalhos de Haken e colaboradores,^{94,95} Korhonen,⁹⁶ Komarek e colaboradores⁹⁷ e Saura-Calixto e García-Raso.^{98,99} Todas estas publicações tentam estabelecer relações entre dados de retenção e parâmetros moleculares simples (número de átomos de carbono e vários parâmetros estéreos), incluindo a influência das insaturações e ramificações na retenção. Considerações qualitativas como polaridade, cargas elétricas e interações entre orbitais moleculares têm sido utilizadas para explicar os dados experimentais.

Saura-Calixto e colaboradores¹⁰⁰ estudaram a influência das magnitudes dos orbitais moleculares, tais como energia total, energia de ligação, energia de LUMO e HOMO e densidade de carga, no comportamento cromatográfico dos ésteres. Anker e colaboradores⁶⁶ aplicaram com sucesso o programa computacional ADAPT, baseado na técnica de reconhecimento de padrões, para estimar os índices de retenção de ésteres em fases estacionárias de diferentes polaridades através de diferentes equações, usando descritores moleculares. Duvenbeck e Zinn⁴¹ apresentaram o modelo de vértice e ligação para obter dados de retenção de 28 ésteres usando índices topológicos, como índice de conectividade molecular ou eletrotológico. Redes neurais artificiais (ANN) foram usadas por Yan e colaboradores¹⁰¹ para estimar os índices de retenção de ésteres, obtendo resultados muito bons. Estrada e Gutierrez¹⁰² propuseram um novo método para estudar as relações entre parâmetros cromatográficos e a estrutura química de dois conjuntos de dados (alcanos e compostos orgânicos contendo oxigênio), baseado nas contribuições dos fragmentos estruturais das moléculas. Em ambos os casos foram obtidas boas correlações (QSRR).

Aldeídos e cetonas (oxo compostos) são raramente escolhidos como compostos modelo em estudos cromatográficos de QSRR.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Saura-Calixto e García-Raso estudaram correlações entre volume de van der Waals e índices de retenção de álcoois, aldeídos, cetonas, ésteres e éteres em fase estacionária esqualano e carbowax 1540, mostrando que este parâmetro estéreo é um fator importante na retenção cromatográfica.^{98,105} Recentemente os índices de retenção de Kováts de 35 aldeídos e cetonas determinados em 4 fases estacionárias de diferentes polaridades foram correlacionados com vários descritores químico-quânticos. As correlações obtidas fornecem uma idéia sobre o mecanismo de retenção cromatográfica a um nível molecular. As variáveis deste modelo sugerem que os fatores estéreos devem ser mais importantes na retenção do que os efeitos polares.¹⁰⁸

2.4.2.1 Interações intermoleculares

A distribuição do soluto entre a fase móvel e a fase estacionária durante o processo de separação cromatográfica resulta das forças que operam entre moléculas do soluto e as moléculas de cada fase. Assim, se a natureza da interação

entre soluto e as duas fases pode ser determinada, o comportamento de um soluto em particular em um dado sistema cromatográfico pode ser estimado.

A natureza das interações intermoleculares que governam a separação cromatográfica certamente não são interações que levam a alterações químicas definidas na molécula do soluto através de processos de protonação, oxidação, redução, formação de complexos ou outros processos químicos. As interações entre soluto e fases que devem ser levadas em consideração são interações entre íons, interações direcionais entre dipolos, interações indutivas, dispersivas, pontes de hidrogênio e interações entre par elétron doador-receptor. As forças de Van der Waals são forças de longa distância, resultantes de campos elétricos gerados pelas moléculas. As forças de Van der Waals podem ser divididas em três grupos:^{29,109}

- (1) Forças eletrostáticas (dipolo-dipolo): são interações dipolo-dipolo resultantes da interação entre moléculas que possuem momentos de dipolo permanentes. Estas interações são características de moléculas polares;
- (2) Forças indutivas (Efeito Debye): são interações dipolo-dipolo induzido resultantes da interação entre uma molécula possuindo um momento de dipolo permanente e uma molécula não polar. Neste caso, o dipolo elétrico de uma molécula pode induzir o momento de dipolo em uma molécula vizinha. Semelhantemente, um momento de dipolo induzido pode também ser produzido em moléculas polares, isto é, em moléculas que já possuem um momento de dipolo permanente, porém o momento de dipolo induzido é relativamente pequeno quando comparado a um permanente. Estas forças são muito pequenas, porém um grande número de separações depende delas.
- (3) Forças dispersivas (Forças de London): são interações que ocorrem entre todas as moléculas, possuindo estas ou não um momento dipolar permanente, devido a formação de dipolos instantâneos. São responsáveis pelo fato de que até as moléculas apolares podem formar retículo cristalino. Se originam das flutuações momentâneas que ocorrem nas nuvens eletrônicas em um átomo ou molécula. Para uma fase estacionária apoiar, as interações de um soluto apolar depende das forças de dispersão de London. As forças deste tipo de interação são proporcionais ao número de elétrons na molécula. Assim, quanto maior a área superficial ou o volume molecular maior as forças dispersivas.¹¹⁰

As forças de Van der Waals são mais de natureza física, ao passo que o segundo grupo de forças compreendendo as ligações de hidrogênio e as forças de par elétrons doador-receptor, tem uma caráter mais químico. Estas forças são aproximadamente dez vezes mais fortes que as forças de interações intermoleculares não específicas (Van der Waals), porém dez vezes mais fracas que as ligações covalentes simples.²⁹

2.4.3 Ponto de ebulição

O ponto de ebulição obtido a pressão atmosférica (PE) é uma das principais propriedades físico-químicas usadas para caracterizar e identificar um composto. Além disso, como é um indicador do estado físico de um composto (líquido ou gás), ele também fornece uma indicação da volatilidade dos compostos. O ponto de ebulição de um composto é uma importante propriedade para a simulação de processos em indústrias químicas e de petróleo.¹¹¹

Os pontos de ebulição correlacionam-se bem com índices topológicos visto que são diferentes para compostos isoméricos com mesma forma molecular, como muitas propriedades termodinâmicas. Muitos artigos têm explorado o uso de índices topológicos para correlações entre estrutura e PE de moléculas alifáticas contendo heteroátomos como halogênios,^{112,113} oxigênio do éter, ou átomos de enxofre divalentes, excluindo sistemas com ligações de hidrogênio intermoleculares.^{111,114} Balaban e colaboradores estenderam estes estudos para compostos carbonílicos obtendo bons resultados estatísticos.¹¹⁵ Chen propôs um novo índice topológico para estudar QSPR de pontos de ebulição de aldeídos e cetonas alifáticas, apresentando resultados muito bons.¹¹⁶

Apesar da grande maioria dos modelos de QSPR para estimar pontos de ebulição ter sido desenvolvida pela descrição da estrutura química através de índices topológicos,^{112,114,117,118} descritores químico-quânticos também foram propostos para estimar tal propriedade, particularmente os relacionados com a superfície molecular.¹¹⁹ Redes neurais, representando em geral modelos não lineares, também foram usados com considerável sucesso no desenvolvimento de modelos de QSPR para pontos de ebulição.^{113,120}

2.5 Teoria do índice semi-empírico topológico

A relação entre o índice de retenção e o número de átomos de carbono para n-alcenos obedece uma escala linear, seguindo a convenção de Kováts.⁷⁹ Entretanto,

não se observa esta mesma tendência quando se utiliza alcanos ramificados, uma vez que a contribuição para a retenção de átomos de carbono terciários e quaternários diminui devido ao efeito estereo produzido pelos grupos vizinhos. A figura 2¹²¹ mostra a tendência linear para alcanos lineares e a tendência logarítmica quando se aumenta o número de ramificações, num mesmo átomo de carbono, na molécula.

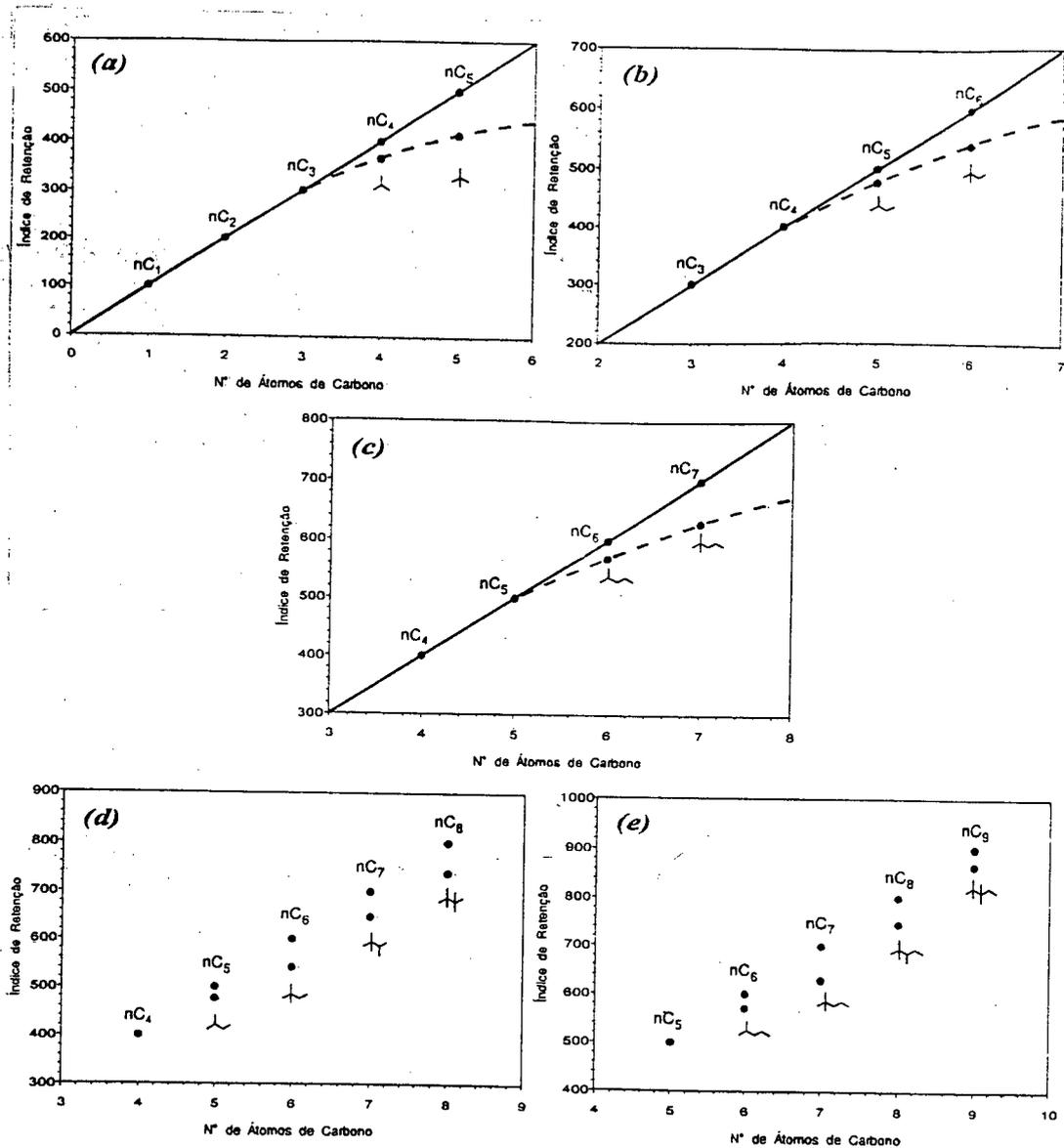


Figura 2 – Correlações entre índices de retenção (em fase estacionária esqualano 50°C) e número de átomos de carbono para alcanos lineares (nC) e ramificados:¹²¹
 a) 1 a 5 átomos de carbono, b) 3 a 6 átomos de carbono, c) 4 a 7 átomos de carbono, d) 4 a 8 átomos de carbono, e) 5 a 9 átomos de carbono.

O método de Kováts fundamenta-se no princípio da aditividade, ou seja, o índice de retenção de uma molécula deve-se à soma das contribuições de cada átomo de carbono (100 u.i. para cada). Este princípio funciona somente para hidrocarbonetos lineares, não se aplicando para hidrocarbonetos ramificados. Por exemplo, o índice de retenção do composto 2-metilpropano deveria ser 400 u.i. segundo o princípio da aditividade, entretanto, o valor deste índice, determinado experimentalmente, é 365,7 u.i.¹²²

Para linearizar as equações polinomiais quadráticas que ocorrem quando os índices de retenção de Kováts são relacionados com o número de átomos de carbono de compostos ramificados, era necessário encontrar um método que considerasse a contribuição de alguns átomos de carbono da molécula com índices numéricos. Em estudos preliminares, Yunes e Heinzen,¹²¹ propuseram um método estéreo topológico para estimar os índices de retenção de alcanos ramificados. Yunes e Heinzen¹²¹ basearam-se na suposição de que a retenção de um átomo de carbono, que é causada por sua interação com a fase estacionária e seu peso molecular, é diminuída pelos efeitos estéreos de seus vizinhos. Entretanto, apesar dos bons resultados obtidos, cálculos mais apurados foram necessários, considerando-se não só os vizinhos diretos dos átomos de carbono, mas os outros que também afetam a retenção cromatográfica de moléculas mais ramificadas.

Sendo assim, em 1999, Yunes, Heinzen e Soares¹²³ propuseram um novo índice, denominado índice semi-empírico topológico, capaz de estimar corretamente a retenção de alcanos ramificados e alcenos, diferenciando seus isômeros –cis e –trans.

Este método emprega a teoria do gráfico molecular. Para a elaboração deste novo índice, alguns princípios básicos foram levados em consideração:¹²³

- i. A retenção das moléculas do soluto, no caso de alcanos e alcenos, é devida ao número de átomos de carbono e às interações específicas com a fase estacionária. A interação dos átomos de carbono com a fase estacionária é determinada por suas propriedades elétricas e pelo impedimento estéreo causado pelos átomos de carbono vizinhos.
- ii. Os valores atribuídos aos átomos de carbono foram baseados no comportamento cromatográfico experimental das moléculas em estudo.

Os átomos de carbono foram separados em primários, secundários, terciários e quaternários. A contribuição para a retenção, considerando os efeitos estéreos,

diminui na ordem indicada. Sendo assim, valores numéricos aproximados foram atribuídos: 100 para o átomo de carbono do grupo metila de acordo com o princípio de Kováts, 90 para os átomos de carbono secundários, 80 para os átomos de carbono terciários e 70 para os átomos de carbono quaternários. Para tornar estes valores mais adequados aos valores topológicos comuns, estes valores foram divididos por 100 (veja Tabela I). Deve ser observado que o logaritmo destes valores dá uma correlação linear com o número de átomos de carbono ligados ao grupo metila e aos átomos de carbono secundário, terciário e quaternário. Portanto, é necessário observar dois fatores: esta correlação entre os valores do novo método e o número de átomos de carbono na molécula de n-alcenos resulta numa linha reta com um coeficiente angular menor do que empregando os índices de retenção de Kováts e quando alcenos com um grande número de ramificações são correlacionados, um desvio na linearização inaceitável é observado.¹²³

Tabela I – Valores de C_i e $\log C_i$ para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternários em alcenos.

Fragmento	Valor	C_i	$\log C_i$
-CH ₃	100	1,00	-
-CH ₂ -	90	0,90	-0,04576
>CH-	80	0,80	-0,09691
>C<	70	0,70	-0,1549

Fonte: HEINZEN, V. E. F. et al., *J. Chromatogr. A*, 1999.

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

Desta maneira, o índice semi-empírico topológico (I_{ET}) pode ser expresso como:¹²³

$$I_{ET} = \sum C_i + \delta_i \quad (14)$$

$$\delta_i = \log C_1 + \log C_2 + \log C_3 + \log C_4$$

onde C_i é o valor atribuído para cada átomo de carbono na molécula e δ_i é a soma do logaritmo do valor de cada átomo de carbono adjacente (C_1 , C_2 , C_3 e C_4).

O método para a determinação do índice de retenção de alcanos é baseado na suposição de que a retenção do átomo de carbono de uma molécula é causada por forças de dispersão da sua interação com a fase estacionária, que é reduzida pelo efeito estéreo da vizinhança. No caso dos alcenos, forças dipolo-dipolo induzido também estão envolvidas.¹²³

O novo método proposto por Yunes e colaboradores¹²² é um método simples e provou ser um método adequado e eficiente para a estimativa da retenção cromatográfica de alcenos lineares com estruturas isoméricas –cis e –trans, podendo ser ampliado com sucesso para outros tipos de compostos. Junkes e colaboradores ampliaram este método para estimar a retenção cromatográfica de alcenos ramificados obtendo bons resultados estatísticos e diferenciando as estruturas isoméricas –cis e –trans.¹²⁴ Posteriormente, Junkes e colaboradores propuseram um índice semi-empírico topológico modificado para estimar a retenção cromatográfica de alcanos polimetilramificados, importante classe de feromônios produzida por insetos. Estes autores mostraram que este índice modificado além de ser capaz de estimar os índices de retenção destes compostos, distingue os compostos isoméricos.¹²⁵

3 METODOLOGIA

3.1 Ésteres alifáticos

3.1.1 Escores de odor frutal

Os escores frutais de 27 ésteres alifáticos foram obtidos da literatura,⁷ onde foram avaliados através de análise sensorial realizada por 28 degustadores treinados.

3.1.2 Índices de retenção de Kováts

Foram estudados um total de 83 ésteres lineares e ramificados, contendo de 2 a 12 átomos de carbono na cadeia linear. Os índices de retenção de Kováts usados neste trabalho foram obtidos da literatura, onde 63 compostos foram analisados em esqualano a 81°C e 20 compostos foram analisados em OV-101 com temperatura programada de 80 a 200°C a 2°C/min.^{66,99,126} Com objetivo de uniformizar os dados de retenção para uma única fase estacionária apoiar, esqualano, os índices de retenção obtidos em OV-101 foram extrapolados para a fases esqualano através da equação 15.

$$IR_{OV-101} = 41,4987 + 1,0041 IR_{ESQ} \quad (15)$$

$$N = 20, r = 0,9999, s = 0,2273$$

3.1.3 Descritores moleculares utilizados para a estimativa do odor frutal

Foram usados como descritores estruturais: índices topológicos, índices eletrônicos, índices geométricos e índices combinados.

Os índices de conectividade molecular de diferentes ordens (X_i e X_i^v), os índices do estado eletrotológico (S_i), índices do estado topológico (T_i) e índices da forma molecular - índices Kappa (K) foram calculados através do programa computacional Molconn-X, desenvolvido por Kier e Hall para a análise topológica molecular.²⁷

As energias dos orbitais HOMO (E_{HOMO}) e LUMO (E_{LUMO}), as áreas saturada (A_S), insaturada (A_I), total (A_T) e polar (A_P), os volumes molecular (V_{MOLEC}) e molar (V_{MOLAR}) e a energia total (E_T) são parâmetros que dão informações importantes a respeito de características estruturais e eletrônicas das moléculas. Suas medidas podem envolver dificuldades experimentais e nem sempre são praticáveis. Previsões teóricas destes valores podem ser feitas através de programas computacionais, empregando métodos semi-empíricos como MNDO, AM1 e PM3.³¹⁻³³

As moléculas foram desenhadas através do programa computacional PcModel versão 3.01. As energias das estruturas das moléculas foram minimizadas através dos métodos semi-empíricos PM3³⁵ usando o programa MOPAC 6.0³³ e, subseqüentemente estas estruturas com energias minimizadas foram usadas para gerar vários parâmetros moleculares.

▪ Seleção dos descritores

Descritores que reúnem as mesmas informações também foram removidos. Para verificar isto, testou-se as intercolinearidades entre os descritores cuja correlação linear simples entre eles e os índices de retenção de Kováts era maior do que 0,8000. Os descritores que possuíam coeficientes de correlação maiores do que 0,9000 foram considerados altamente colineares, descrevendo, portanto, as mesmas características estruturais. Foi então selecionado somente um descritor de cada par.

Foram feitas correlações lineares simples entre os escores frutais dos ésteres e os descritores moleculares com intuito de identificar, através dos valores dos coeficientes de correlação (r), os descritores que melhor se relacionaram com o odor dos ésteres.

As melhores equações de regressão foram selecionadas com base no valor do coeficiente de correlação múltipla, r , no valor do desvio padrão, s , no valor global de F e no valor da diferença entre o escore frutal experimental e o calculado para este grupo de compostos. Finalmente, para estimar o poder de predição das equações, foi avaliado o valor do coeficiente de validação cruzada, r^2_{cv} , através do método de "leave-one-out".^{127,128} Todas as análises de regressão simples e múltiplas, bem como o cálculo do coeficiente de validação cruzada, foram obtidos através do programa computacional Bilin⁶ e Origin.

3.1.4 Cálculo dos índices semi-empírico topológicos para a estimativa dos índices de retenção de ésteres lineares e ramificados

O método semi-empírico topológico utilizado para estimar a retenção cromatográfica dos alcanos é baseado na suposição de que a retenção de cada átomo de carbono da molécula é causada predominantemente por forças de dispersão da sua interação com a fase estacionária, que é reduzida pelo efeito estéreo da vizinhança.¹²³ Para ésteres o mesmo tipo de interação deve predominar, sendo que neste caso, forças indutivas e eletrostáticas também estão envolvidas.⁹⁹

Como é difícil ou impossível estimar estes efeitos baseando-se em considerações teóricas, os valores atribuídos a cada átomo de carbono (C_i) foram obtidos baseando-se nos índices de retenção experimentais dos ésteres.

Os valores atribuídos a cada átomo de carbono (C_i) foram baseados na teoria do gráfico molecular, onde os átomos de carbono são os vértices deste gráfico. O método proposto por Yunes e colaboradores¹²³ em 1999 foi considerado para a elaboração do presente trabalho.

Como com os átomos de carbono, o grupo funcional éster (-COO-) é considerado um vértice do gráfico molecular destes compostos. Assim, o índice semi-empírico topológico para os ésteres (I_{ET}) é expresso por:

$$I_{ET} = \sum (C_i + \delta_i) + (F_i + \delta_i) \quad (16)$$

$$\delta_i = \log C_1 + \log C_2 + \dots + \log F_i$$

onde F_i é o valor atribuído ao grupo funcional éster (-COO-), C_i é o valor atribuído a cada átomo de carbono i na molécula e δ_i é a soma do logaritmo do valor de cada átomo de carbono adjacente (C_1 , C_2 , C_3 e C_4) e/ou o logaritmo do valor da função éster (F_i).

Os valores a serem atribuídos para o grupo funcional éster (F_i) e para os átomos de carbono (C_i), baseados nos índices de retenção experimentais de ésteres e suportados por considerações teóricas, foram calculados da seguinte maneira:

1. Através da equação previamente obtida para alcanos lineares contendo de 3 a 10 átomos de carbono ($IR_{EXP} = 123,6871 I_{ETa} - 47,3557$) e com o índice de retenção experimental dos ésteres, calculou-se um I_{ET} aproximado (I_{ETa}) para cada composto.¹²³
2. Os valores de C_i para os átomos de carbono primário (-CH₃) e secundário (-CH₂-) atribuídos por Yunes e colaboradores¹²³ foram usados na equação 16, com o objetivo de calcular o valor do grupo funcional éster (F_i), usando o I_{ETa} [$F_i + \delta_i = I_{ETa} - \sum(C_i + \delta_i)$]. Assim, foram atribuídos dois valores ao grupo funcional éster, um para a série formiato e outro para as demais séries homólogas.
3. Um dos fatores fundamentais levado em consideração para o desenvolvimento deste método foi a importância dos efeitos estéreos e outras interações intramoleculares mútuas entre o grupo funcional e os átomos de carbono vizinhos,

que permitem a diferenciação dos ésteres isoméricos. Assim foram atribuídos valores de C_i aos átomos de carbono:

- 3.1. Átomos de carbono secundários ($-\text{CH}_2-$): Foram atribuídos diferentes valores para os átomos de carbono α , β e γ próximos do grupo funcional, os quais foram menores do que os atribuídos por Yunes e colaboradores.¹²³ Estes valores foram calculados através da equação 16, usando os valores de F_i (item 2) e os valores de I_{ETa} (item 1) para ésteres lineares. Assim, foram obtidos diferentes valores médios para os átomos de carbono secundários nas posições α , β e γ .
- 3.2. Átomos de carbono primários ($-\text{CH}_3$): Os valores de C_i atribuídos aos átomos de carbono secundários (item 3.1), juntamente com os valores de F_i (item 2) foram usados na equação 16 para o cálculo do valor de C_i para os átomos de carbono primário na posição α do grupo funcional. Um valor médio foi obtido para estes átomos de carbono.
- 3.3. Átomos de carbono terciários ($>\text{CH}-$) e quaternários ($>\text{C}<$): A contribuição para a retenção dos átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário, diminui nesta ordem. Os valores de C_i para átomos de carbono terciário e quaternário foram calculados usando-se os valores atribuídos aos átomos de carbono primários ($-\text{CH}_3$) e secundários ($-\text{CH}_2-$), o valor de F_i e o valor de I_{ETa} na equação 16. Foram obtidos diferentes valores médios para estes átomos de carbono nas posições α , β e γ .

3.2 Aldeídos e cetonas

3.2.1 Índices de retenção de Kováts

Foram estudados um total de 57 oxo compostos, sendo 14 aldeídos alifáticos e 43 cetonas alifáticas, contendo de 2 a 19 átomos de carbono na cadeia linear. Os índices de retenção de Kováts usados neste trabalho foram medidos em HP-1 a 50°C por Héberger e Görgényi¹²⁹ e em OV-1 a 60°C como reportado no trabalho de Duvenbeck e Zinn.⁴¹

3.2.2 Pontos de ebulição

Os pontos de ebulição a pressão atmosférica de 37 aldeídos e cetonas foram obtidos da literatura.^{130,131}

3.2.3 Valores de “threshold” de odor de cetonas

Os valores de “threshold” de odor de 27 cetonas com odor frutal e canforáceo foram obtidos da literatura.¹³²

3.2.4 Cálculo dos índices semi-empírico topológicos para a estimativa dos índices de retenção de aldeídos e cetonas lineares e ramificados

Uma metodologia similar à utilizada para a obtenção do I_{ET} de ésteres foi empregada para o cálculo do I_{ET} de aldeídos e cetonas (inclusive a equação 16). Entretanto, como o comportamento experimental da retenção cromatográfica destes compostos é diferente, algumas modificações na obtenção de C_i e F_i foram feitas:

1. Através da equação previamente obtida para alcanos lineares contendo de 3 a 10 átomos de carbono ($IR_{EXP} = 123,6871 I_{ETa} - 47,3557$) e com o índice de retenção experimental dos aldeídos e cetonas, calculou-se um I_{ET} aproximado (I_{ETa}) para cada composto.¹²³
2. Como o caso dos ésteres, o grupo funcional de aldeídos e cetonas (C=O) também é considerado como um vértice do gráfico molecular. Os valores de C_i para os átomos de carbono primário (-CH₃) e secundário (-CH₂-) atribuídos por Yunes e colaboradores¹²³ foram usados na equação 16, com o objetivo de calcular o valor do grupo funcional C=O (F_i), usando o I_{ETa} [$F_i + \delta_i = I_{ETa} - \sum(C_i + \delta_i)$]. Assim, quatro valores médios foram atribuídos ao grupo funcional C=O, um para os aldeídos e três para as cetonas. Neste último caso, os grupos funcionais (C=O) foram agrupados de acordo com suas posições na cadeia carbônica (2, 3 e posição central).
3. A contribuição para a retenção dos átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário, diminui nesta ordem. Os valores de C_i para átomos de carbono terciário e quaternário foram calculados usando-se os valores atribuídos aos átomos de carbono primários (-CH₃) e secundários (-CH₂-) por Yunes e colaboradores,¹²³ o valor de F_i (item 2) e o valor de I_{ETa} na equação 16. Foram obtidos diferentes valores médios para estes átomos de carbono nas posições α , β e γ em relação ao grupo carbonila.

Deve ser observado que este método tenta codificar todas as informações sobre a natureza da molécula do soluto (aldeídos e cetonas) e conseqüentemente suas interações com a fase estacionária.

3.3 Análise de regressão

Todos os cálculos de análise de regressão foram feitos através do programa Origin. Para testar a qualidade da equação de regressão foram utilizados como parâmetros o coeficiente de correlação (r), o coeficiente de determinação (r^2), o desvio padrão (s) e o valor de significância F . A validade do modelo foi testada através do procedimento de validação cruzada, com o valor de r^2_{cv} , usando o programa computacional Bilin ("validação interna").⁶ Além disso, para provar a validade e estabilidade dos modelos, dois métodos de "validação externa" foram utilizados, um para a estimativa do odor de ésteres e outro para as estimativas de retenção de ésteres, aldeídos e cetonas. No primeiro, o modelo de QSPR foi testado através da estimativa do escore de odor de um grupo teste externo composto por 4 ésteres não incluídos na tabela original dos dados⁷ e no segundo, o conjunto de dados original foi dividido sistematicamente em 3 subgrupos diferentes. Cada subgrupo foi estimado utilizando os outros dois subgrupos restantes como grupo treino. O primeiro subgrupo contém os compostos 1, 4, 7, etc., o segundo subgrupo contém os compostos 2, 5, 8, etc., e o terceiro subgrupo contém os compostos 3, 6, 9, etc. dos ésteres e dos aldeídos e cetonas.¹³³

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estimativa do odor frutal de ésteres alifáticos

Os escores frutais dos 27 ésteres alifáticos obtidos por Rossiter são apresentados na Tabela II.⁷ Estes escores foram obtidos da seguinte maneira: os ésteres puros foram avaliados em soluções de 10% de ftalato de dietila por 28 degustadores treinados. A cada sessão, 6 a 8 degustadores avaliavam o odor de 6 a 8 ésteres. As avaliações foram repetidas até 20 vezes para cada composto. O composto acetato de pentila foi considerado como padrão, apresentando um escore de 100%. Nesta técnica, os odores dos compostos eram comparados com o padrão de referência através de escores de 0-100%, onde 0% corresponde a um odor completamente diferente do padrão e 100% a um odor idêntico ao padrão.⁷

De acordo com trabalhos prévios, os parâmetros usados no presente estudo foram escolhidos de acordo com a capacidade de contribuir para o entendimento do mecanismo da olfação.^{11,50} Os valores de alguns destes descritores moleculares encontram-se na Tabela III.

As melhores regressões lineares simples foram obtidas com os seguintes descritores: E_{LUMO} ($r = 0,712$); com o índice do estado topológico relacionado com o átomo de carbono ligado ao oxigênio do lado alcoólico da molécula, T_{C-O} ($r = 0,673$); com o índice do estado eletrotológico do primeiro carbono do lado alcoólico ligado ao oxigênio, S_{C-O} ($r = 0,669$); com a E_{HOMO} ($r = 0,571$) e com o índice do estado topológico relacionado com o oxigênio do lado alcoólico da molécula, T_{O-} ($r = 0,562$). Os descritores relacionados com o estado topológico e eletrotológico da molécula tiveram alta colinearidade entre si. Devido ao baixo poder de previsão destas equações, estas não são capazes de descrever uma boa correlação entre estrutura e odor para estes compostos. Isto levou-nos a testar as equações de regressão com duas variáveis.

Foram testadas diferentes combinações com duas variáveis, porém os valores dos coeficientes de correlação encontrados foram baixos: $r = 0,744$ com $S_{C=O}$ (índice do estado eletrotológico relacionado ao carbono da carbonila da molécula) e E_{LUMO} , $r = 0,662$ com T_{O-} e 2K (índice Kappa de segunda ordem), e $r = 0,651$ com E_{HOMO} e 2K , havendo a necessidade de se adicionar mais uma variável (descriptor molecular).

Desta maneira, o odor da série de ésteres estudada foi analisado por uma equação com três variáveis. As melhores equações foram obtidas com o índice Kappa (2K), T_{C-O} e índice do estado eletrotológico relacionado ao átomo de carbono do

grupo carbonila ($S_{C=O}$), ou com o índice Kappa (2K), $S_{C=O}$ e E_{HOMO} . A importância relativa das três variáveis usadas nas equações foi estimada por análise de regressão. Como o índice do estado topológico T_{C-O} tem alta colinearidade com T_{O-} , somente este último descritor foi introduzido na equação 17, pois reflete melhor a introdução dos substituintes em ambos os lados da cadeia (alcoólica ou ácida). Assim, as melhores equações de regressão linear múltipla com 3 variáveis para 26 ésteres estudados foram:

$$E_{frutal} = 12,94 {}^2K - 143,8 S_{C=O} - 34,60 T_{O-} + 313,6 \quad (17)$$

$$N = 26; r = 0,882; s = 13,3; F = 25,6; r^2_{cv} = 0,546$$

$$E_{frutal} = 14,45 {}^2K - 150,5 S_{C=O} - 109,4 E_{HOMO} - 1252 \quad (18)$$

$$N = 26; r = 0,865; s = 14,3; F = 21,7; r^2_{cv} = 0,605$$

Tabela II – Escores frutais de 27 ésteres alifáticos.

Número	Éster	Escore frutal (%)
1	Formiato de hexila	24
2	Acetato de pentila	100
3	Propionato de butila	92
4	Butirato de propila	47
5	Pentanoato de etila	85
6	Hexanoato de metila	81
7	Acetato de 2-pentila	34
8	Acetato de 2-metil-2-butila	0
9	Isobutirato de propila	44
10	2,2-dimetilpropionato de etila	32
11	2,2-dimetilpropionato de pentila	31
12	Acetato de 2-metil-2-hexila	25
13	2,2-dimetilpropionato de 2-metil-2-hexila	11
14	Pentanoato de pentila	65
15	Pentanoato de 2-pentila	40
16	Pentanoato de 2-metil-2-butila	22
17	Pentanoato de 2-metilbutila	56
18	Pentanoato de 2,2-dimetilpropila	72
19	Pentanoato de isopentila	80
20	2-metilbutirato de pentila	79
21	Isopentanoato de pentila	66
22	2-metilbutirato de 2,2-dimetilpropila	19
23	Isopentanoato de 2,2-dimetilpropila	37
24	Isopentanoato de 2-metilbutila	55
25	2-metilbutirato de 2-metilbutila	54
26	Isopentanoato de 2-pentila	36
27	2-metilbutirato de 2-pentila	32

Fonte: Rossiter, K. J., *Perfm. Flavor*, 1996

Tabela III – Área polar (A_P), área total de superfície (A_T), energia do orbital molecular desocupado de menor energia (E_{LUMO}), índices do estado topológico (T_i), índices do estado eletrotológico (S_i) para o carbono ligado ao oxigênio do grupo éster (S_{C-O} e T_{C-O}), para o carbono da carbonila ($S_{C=O}$) e para o átomo de oxigênio do lado alcoólico (T_{O-}), índice Kappa de segunda ordem (2K) e energia do orbital molecular ocupado de maior energia (E_{HOMO}).

Nº	$A_P (A^2)$	$A_T (A^2)$	E_{LUMO} (eV)	S_{C-O}	$S_{C=O}$	T_{O-}	T_{C-O}	2K	E_{HOMO} (eV)
1	38,043	183,95	1,0771	0,5868	0,5059	9,1505	4,4492	8,0000	-11,326
2	31,911	283,85	1,0444	0,5865	-0,1749	9,6378	4,6087	6,1250	-11,251
3	31,257	184,51	1,0854	0,5865	-0,0940	9,8132	4,6499	6,1250	-11,157
4	30,050	181,43	1,0862	0,5683	-0,0700	9,8311	4,5805	6,1250	-11,171
5	30,525	183,30	1,0895	0,5025	-0,0700	9,7082	4,3136	6,1250	-11,165
6	30,335	181,14	1,0479	1,4249	-0,0940	9,2561	2,5609	6,1250	-11,178
7	31,091	184,28	1,1196	0,0903	-0,1843	10,1225	6,4060	4,8395	-10,814
8	29,858	178,38	1,1462	-0,2859	-0,2066	10,5617	8,1647	3,2397	-10,893
9	28,995	184,20	1,1082	0,5526	-0,1001	9,9583	4,6363	4,8395	-11,049
10	28,634	182,59	1,1446	0,4684	-0,1343	10,0232	4,4569	3,2397	-10,989
11	29,001	245,00	1,1435	0,5734	-0,0985	10,4129	5,0202	5,6122	-10,977
12	30,011	221,56	1,1475	-0,2759	-0,1888	10,7740	8,4511	4,7929	-10,927
13	26,951	277,16	1,2470	-0,3191	-0,1124	11,5492	8,9266	5,1856	-10,714
14	31,295	249,19	1,0804	0,6075	-0,0343	10,0979	4,8769	9,0909	-11,171
15	29,801	246,59	1,1536	0,0966	-0,0437	10,5826	6,6953	7,6389	-10,760
16	28,357	241,99	1,1605	-0,2869	-0,0660	11,0218	8,4699	5,6122	-10,821
17	29,823	242,66	1,0961	0,5824	-0,0443	10,2499	5,1450	7,6389	-11,098
18	30,997	243,71	1,0891	0,5234	-0,0632	10,3511	5,3338	5,6122	-11,155
19	30,212	244,60	1,0824	0,5835	-0,0440	10,1445	4,9471	7,6389	-11,009
20	30,198	246,92	1,0877	0,5943	-0,0476	10,2861	4,9643	7,6389	-10,950
21	30,707	246,60	1,0627	0,5966	-0,0545	10,1537	4,9067	7,6389	-11,012
22	27,540	236,14	1,0928	0,5101	-0,0764	10,5394	5,4212	4,8889	-10,972
23	30,034	240,99	1,1070	0,5124	-0,0834	10,4069	5,3636	4,8889	-10,853
24	30,795	246,24	1,0762	0,5715	-0,0645	10,3057	5,1748	6,5089	-11,058
25	29,963	243,24	1,0584	0,5691	-0,0576	10,4382	5,2324	6,5089	-10,963
26	29,048	241,24	1,1434	0,0845	-0,0639	10,6385	6,7278	6,5089	-10,697
27	29,116	243,85	1,1309	0,0801	-0,0570	10,7709	6,7917	6,5089	-10,971

A posição do grupo éster na cadeia alifática pode ser predita pelos índices eletrotológicos. Estes índices dão informação sobre o estado topológico e eletrônico de um átomo de acordo com a presença de outros átomos na molécula.^{27,90,121,134} O estado eletrotológico resultante de qualquer átomo é um valor numérico que descreve sua disponibilidade de interagir através do espaço com algum átomo de referência.^{27,90,121} $S_{C=O}$ está relacionado com o odor da seguinte maneira: quanto maior o número de ramificações no grupo adjacente à carbonila (lado ácido da molécula), menor será o seu valor, contribuindo para diminuir o escore frutal na equação 17. De uma maneira geral, foi observado que quando o grupo éster está situado perto do centro da cadeia alifática, o índice $S_{C=O}$ é pequeno e o caráter frutal também é reduzido (Tabela IV).

O grau de linearidade e a presença de ramificação numa molécula são diretamente relacionados com o valor de 2K . Este valor aumenta com o aumento da cadeia linear alifática e diminui com o aumento das ramificações na molécula, da mesma maneira que o odor (Tabela IV).

T_{O-} está relacionado com a topologia molecular e o grau de substituição (número de ramificações e tamanho do substituinte) do átomo de oxigênio do lado alcoólico, sendo inversamente proporcional ao odor, conforme equação 17. Para ésteres isoméricos com mesmo número de átomos de carbono na cadeia principal, o valor T_{O-} aumenta quando o grupo funcional éster está localizado perto do centro da cadeia. Outro fato a ser observado em relação ao T_{O-} é que o seu valor aumenta com o grau de ramificação (Tabela IV).

Tabela IV – Demonstração da variação dos parâmetros da equação 17 com relação à estrutura e odor dos compostos.

Compostos	$S_{C=O}$	2K	T_{O-}	Escore frutal
2,2-dimetilpropionato de 2-metil-2-hexila	-0,1124	5,1856	11,5492	11
Pentanoato de etila	-0,0700	6,1250	9,7082	85

Pode ser observado através da equação 17 e dos descritores utilizados que a introdução de substituintes no lado alcoólico da molécula (T_{O-}) tem um maior efeito negativo sobre o caráter frutal do que a introdução de substituintes no lado ácido. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Rossiter.⁷

Considerando os valores dos coeficientes da equação 17, parece que o principal fator que descreve o odor é $S_{C=O}$, o segundo mais significativo é o $T.O.$, e o parâmetro menos significativo é 2K .

O terceiro parâmetro introduzido na equação 18 foi a E_{HOMO} , que está relacionada com a energia necessária para remover um elétron da molécula. O sinal deste coeficiente na equação 18 é negativo, indicando que moléculas mais doadoras de elétrons contribuem para aumentar o escore frutal dos ésteres. Assim, E_{HOMO} deve corrigir os valores de $S_{C=O}$, considerando que E_{HOMO} é um descritor molecular global e não localizado a um átomo como é $S_{C=O}$.

O modelo obtido está de acordo com a sugestão de Rossiter,⁷ onde enfatiza que o odor frutal dos ésteres alifáticos é governado predominantemente por parâmetros estéreos (91%), considerando, portanto, os efeitos eletrônicos pouco importantes (9%).

Apesar das habilidades de predição do modelo encontrado ($r^2_{cv} = 0,546$ para equação 17 e $r^2_{cv} = 0,605$ para equação 18) serem suavemente maiores do que as obtidas por Rossiter⁷ através do método de Hansch ($r^2_{cv} = 0,50$) e CoMFA ($r^2_{cv} = 0,52$), o modelo aplicado neste estudo explica 78% (eq.17) e 75% (eq.18) da variação do escore frutal observado contra 67% e 84% explicados pelos modelos de Hansch e CoMFA, respectivamente.

A figura 3 mostra a relação entre o escore frutal estimado e o escore frutal experimental. Para um modelo ideal, os pontos deveriam cair numa linha diagonal da esquerda para a direita. Pontos que desviam desta linha correspondem a compostos que estão pobremente modelados pela correlação estrutura-atividade. Este gráfico mostra, visualmente, que este modelo é bom. Na verdade, um r^2 de 0,78 (eq.17) e r^2 de 0,75 (eq.18) são valores relativamente bons para correlações entre estrutura e odor, já que medidas de odor geralmente possuem uma faixa de erro de 10 a 15% nos valores individuais dos escores.

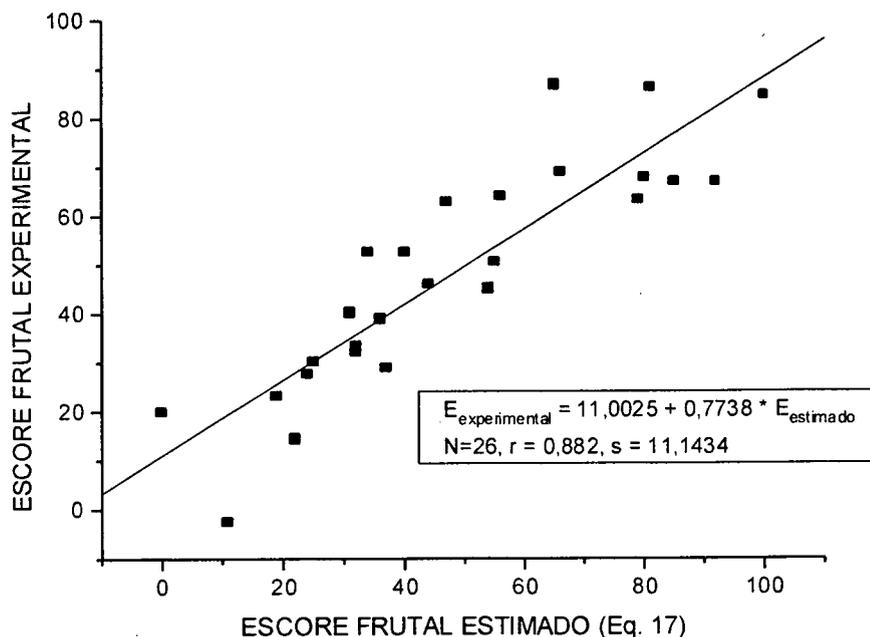


Figura 3 – Gráfico da relação entre o escore frutal estimado (eq.17) e o escore frutal experimental de ésteres alifáticos.

Como o composto 18 (Tabela II) apresentou um desvio padrão significativamente grande na equação 17, ele foi eliminado, aumentando assim, o coeficiente de correlação (r com "outlier" = 0,849 e r sem "outlier" = 0,882).

As equações obtidas por Rossiter através do método de Hansch e utilizando componentes principais (PCA) como descritores foram aplicadas para 24 compostos usando 4 variáveis: v_R , o substituinte de Charton para o grupo alquil ligado ao C=O; v_{OR} , substituinte de Charton para o grupo alquil ligado ao oxigênio do lado alcoólico (éter); L , comprimento molecular; e L_{comb} , descritor da posição do grupo éster na cadeia. O parâmetro de Charton está relacionado com a medida da velocidade de hidrólise dos ésteres e, tal como, é uma medida dos efeitos estéreos intramoleculares em volta das proximidades dos centros de reação.⁷ Neste estudo o modelo foi desenvolvido para 26 compostos com apenas três variáveis não específicas ($S_{C=O}$, T_{O-} , 2K e $S_{C=O}$, E_{HOMO} , 2K), não envolvendo, assim, a introdução de variáveis aleatórias específicas como o comprimento molecular no caso de Rossiter.

Para verificar a aplicabilidade do modelo, as equações obtidas foram usadas para estimar o odor de quatro ésteres teste, previamente avaliados sensorialmente.

Os escores estimados destes ésteres encontram-se na Tabela V. Pode ser notado que este método foi válido para os ésteres propionato de isobutila e propionato de propila, classificados com odores moderado e forte, respectivamente, mas não foi válido para os ésteres propionato de ciclohexila (AD) e propionato de ciclopentila (AE). Isto pode ser explicado pelo fato de que as estruturas dos compostos AD e AE são diferentes das estruturas da lista de dados dos ésteres usados neste estudo (Tabela II). Isto já era esperado, já que os estudos de QSAR só são válidos para compostos com estruturas similares. Foi verificado que o modelo apresentado teve uma capacidade de predição similar a do modelo obtido pelo método de CoMFA, enquanto que o modelo obtido pelo método de Hansch proposto por Rossiter⁷ teve uma capacidade de estimar todos os odores dos quatro ésteres teste.

Tabela V – Escores frutais estimados pelo modelo encontrado através do método computacional Bilin⁶ e classificação do odor frutal quanto a intensidade de 4 ésteres teste.⁷

Composto teste	E_{estimado} (eq.17)	E_{estimado} (eq.18)	Odor observado
Propionato de isobutila (AB)	37	42	Moderado
Propionato de propila (AC)	60	59	Forte
Propionato de ciclohexila (AD)	2	23	Forte
Propionato de ciclopentila (AE)	0	21	Forte

4.2 Estimativa dos índices de retenção de Kováts usando o índice semi-empírico topológico (I_{ET})

4.2.1 Ésteres alifáticos

As forças de interação predominantes entre soluto e fase estacionária apoiar (esqualano) são do tipo dispersivas. Entretanto, os ésteres saturados possuem um momento de dipolo permanente médio (1,8D) alto o suficiente para provocar interações dipolo-dipolo entre eles e interações dipolo-dipolo induzido com qualquer fase estacionária apoiar, inclusive com esqualano.¹³⁵ Estas interações podem estar contribuindo para diferenciação dos ésteres isoméricos.

A dificuldade de calcular os valores individuais do átomo de carbono da carbonila e dos dois átomos de oxigênio devido os efeitos de ressonância e efeitos indutivos envolvidos, levou-nos a considerar que o grupo funcional éster não pode ser

reduzido aos seus átomos, e sim considerado como um todo, ou seja, o grupo funcional é considerado um vértice no gráfico molecular.

Similarmente no caso dos álcoois alílicos, Simpson e colaboradores¹³⁶ consideraram a parte funcional da molécula como uma combinação de grupos, a ligação do álcool primário e a C=C não terminal, e levaram em consideração a possibilidade da interação intramolecular entre as duas funcionalidades, sugerindo que melhores aproximações cromatográficas poderiam ser obtidas se tais sistemas fossem tratados como um grupo único.

De acordo com a metodologia, dois valores foram atribuídos para o grupo funcional éster, um para a série formiato e outro para as séries homólogas restantes. O valor de F_i para a série formiato foi 2,15, considerando a média dos valores obtidos, já que os valores dos grupos funcionais foram similares, e o valor de -COO- para as demais séries homólogas foi 1,65, o máximo valor obtido, que corresponde ao composto acetato de metila, um dos mais simples dos ésteres, onde os efeitos estéreos sobre o grupo éster são mínimos.

Saura-Calixto e García-Raso,⁹⁹ analisando os índices de retenção dos ésteres em fases estacionárias esqualano e carbowax 1540, sugeriram que o efeito indutivo +I dos radicais alquila dos lados ácido e alcoólico dos ésteres tende a diminuir a polaridade da molécula, que está centrada no grupo carboxílico da função éster, exercendo um efeito sobre os valores dos índices de retenção dos ésteres. Estes autores também observaram que o efeito indutivo aumenta com o comprimento e a ramificação do grupo alquila sendo que os valores dos índices de retenção dos ésteres são afetados primeiramente pelo número de átomos de carbono no lado alcoólico e secundariamente no lado ácido da molécula.

No entanto, para que haja uma melhor compreensão do comportamento cromatográfico dos ésteres é necessária a discussão da sugestão mencionada anteriormente. Primeiramente analisaremos o que ocorre com a introdução dos grupos metila no lado alcoólico da molécula. Ashes e Haken¹³⁷ observaram que os ésteres metílicos têm pontos de ebulição e índices de retenção suavemente maiores do que os esperados. A explicação para este comportamento é que o grupo metila, estando adjacente ao grupo polar éster, permite a transmissão do efeito do dipolo ao longo da cadeia carbônica, aumentando as forças coesivas entre as moléculas dos ésteres, a interação entre o éster e a fase estacionária e, conseqüentemente, a retenção cromatográfica. Isto significa que o efeito indutivo do grupo metila no lado

alcoólico, contrariamente ao que foi indicado por Saura-Calixto e García-Raso,⁹⁹ aumenta a polaridade do grupo éster. Isto também pode ser demonstrado pelas diferenças entre os momentos de dipolo em fase gasosa do ácido fórmico (1,41D) e formiato de metila (1,77D) e do ácido acético (1,70D) e acetato de metila (1,72D),¹³⁸ assumindo que o mesmo comportamento em fase gasosa deve ser observado em fases estacionárias apolares e levando em consideração que o efeito indutivo do grupo metila estabiliza a estrutura de ressonância carregada do grupo éster. Um comportamento diferente ocorre quando o grupo metila é introduzido no lado ácido do éster. Neste caso, como indicado pelos autores mencionados acima, o efeito indutivo do grupo metila diminui a polaridade do grupo éster, como pode ser demonstrado através da diferença dos momentos de dipolo em fase gasosa do formiato de metila (1,77D) e acetato de metila (1,72D).¹³⁸

O comportamento dos ésteres é diferente com o aumento dos grupos metílenos em ambos os lados da molécula. Na Tabela VI, onde são comparados os índices de retenção dos ésteres com o mesmo número de átomos de carbono no lado ácido da molécula, é demonstrada a variação dos índices de retenção com o aumento dos grupos metílenos (-CH₂-) no lado alcoólico da molécula. A adição do primeiro -CH₂- no lado alcoólico da molécula resultará em um aumento de 88,4 unidades de índice de retenção entre acetato de etila e acetato de metila e menores valores para outros ésteres (Tabela VI). Para alcanos, este valor é 100 unidades de índice (u.i.). Este decréscimo na retenção com a introdução do primeiro grupo metileno não pode ser atribuído ao seu efeito indutivo, mas sim ao seu efeito estéreo na interação entre o grupo carbonila e a fase estacionária. A predominância do efeito indutivo pode ser observada quando o segundo grupo -CH₂- é adicionado ao lado alcoólico do acetato, já que há um aumento na retenção de 102,6 u.i., maior do que o esperado (100 u.i.). Este efeito diminui devido efeitos estéreos à medida que a cadeia alquílica do lado ácido aumenta, dando valores 100,4 para propionato e 98,3 para butirato.

Analisando o comportamento da retenção cromatográfica com o aumento do comprimento da cadeia do lado ácido (Tabela VII), observou-se que a introdução do primeiro grupo metileno diminui suavemente a diferença entre o índice de retenção do propionato de etila e acetato de etila em relação ao valor dos alcanos (100 u.i.), devido, provavelmente, a efeitos indutivos e estéreos. Entretanto, o efeito estéreo é mais óbvio com a introdução do segundo grupo metileno, que resulta numa redução pronunciada no valor da diferença dos índices de retenção, por exemplo, 93,5 entre

butirato de etila e propionato de etila e 91,8 entre butirato de propila e propionato de propila. Este fato está considerando que o segundo grupo $-CH_2-$ deveria produzir maior impedimento estéreo sobre a interação entre o grupo carbonila e a fase estacionária. Todos estes fatos são considerados nos valores atribuídos aos átomos de carbono α , β e γ ligados ao grupo funcional.

Tabela VI – Efeito dos incrementos de grupos metilenos ($-CH_2-$) no lado alcoólico da molécula do éster sobre a variação dos índices de retenção (ΔIR).

Lado ácido da molécula (R)	ΔIR			
	Etila-metila	Propila-etila	Butila-propila	Pentila-butila
Acetato	88,4	102,6	103,1	100,4
Propionato	79,8	100,4	100,7	99,3
Butirato	77,9	98,3	98,8	97,1

Tabela VII – Efeito dos incrementos de grupos metilenos ($-CH_2-$) no lado ácido da molécula do éster sobre a variação dos índices de retenção (ΔIR).

Lado alcoólico da molécula (R')	ΔIR			
	Propionato - acetato	Butirato - propionato	Pentanoato - butirato	Hexanoato - pentanoato
Etila	99,7	93,5	101,0	98,0
Propila	97,5	91,8	99,2	94,4
Butila	95,1	89,5	98,3	92,4

Foram atribuídos diferentes valores de C_i somente até o carbono na posição γ , pois não tínhamos a disposição quantidade suficiente de dados experimentais de ésteres de cadeia longa, não permitindo a avaliação do comportamento de tais compostos.

A ramificação da cadeia produz uma diminuição nos índices de retenção (IR) dos ésteres devido a efeitos estéreos, podendo ser observado que a ramificação no lado alcoólico de um éster reduz mais o IR do que a ramificação no lado ácido.⁹⁹ Como pode ser esperado, a contribuição dos átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário para o IR diminui nesta ordem. No entanto, é

interessante notar que no caso do átomo de carbono terciário (>CH-), a contribuição na posição α do lado alcoólico da molécula é menor do que em outras posições (β e γ). De um modo geral, quando ocorre ramificação a forma da molécula se aproxima a uma esfera e a superfície é reduzida a um mínimo, reduzindo as forças intermoleculares entre o soluto e a fase estacionária, diminuindo o índice de retenção. Com ésteres da série isopropila (>CH- na posição α do lado alcoólico) este efeito será maximizado, diminuindo para série isobutila (>CH- na posição β do lado alcoólico) e mais ainda para série isopentila (>CH- na posição γ do lado alcoólico). O comportamento exibido para a ramificação no lado ácido não é idêntico ao modelo encontrado para a ramificação da cadeia alcoólica. A razão para este comportamento diferente envolve a forma e o impedimento estéreo das moléculas. As moléculas das séries isobutirato (>CH- na posição α do lado ácido) e isopentanoato (>CH- na posição β do lado ácido) são compactas e com formas similares possuindo, portanto, áreas superficiais similares. A molécula da série isopentanoato é capaz de bloquear o grupo carbonila do éster da mesma extensão do que as moléculas da série isobutirato.¹³⁹ Todos estes fatos foram considerados nos valores atribuídos aos átomos de carbono terciário e quaternário.

Em resumo, dois fatores foram fundamentais para a obtenção dos valores deste método: o comportamento geral e específico da retenção cromatográfica dos compostos e a importância da distinção dos diferentes isômeros dos ésteres com um único índice. Levando em consideração as forças indutivas e eletrostáticas devido a presença de um grupo funcional e o efeito estéreo dos grupos metilenos ligados a ele, os valores de C_i atribuídos aos átomos de carbono nas posições α , β e γ ligados ao grupo funcional éster, nos lados ácido e alcoólico da molécula foram diferentes dos atribuídos previamente por Yunes e colaboradores¹²³ para os alcanos. Desta maneira, os descritores deste modelo foram especificamente elaborados para esta aplicação. Tais descritores correspondem à quarta geração de descritores de acordo com Randic e Pompe:²⁴

i. Para o átomo de carbono primário, $-\text{CH}_3$, o valor de C_i atribuído para a posição α dos lados ácido e alcoólico da molécula foi 1,07, enquanto que para outras posições (β e γ de ambos os lados) o valor de C_i atribuído foi 1,0. Este valor, mais alto do que o atribuído por Yunes e colaboradores,¹²³ está de acordo com o comportamento cromatográfico destes ésteres.

- ii. Para o átomo de carbono secundário, $-\text{CH}_2-$, os valores de C_i atribuídos para o lado alcoólico da molécula foram 0,85 para a posição α , 0,88 para a posição β e 0,89 para a posição γ . Os valores de C_i atribuídos para o lado ácido foram 0,895; 0,87 e 0,897, para as posições α , β e γ da molécula, respectivamente.
- iii. Para o átomo de carbono terciário, $>\text{CH}-$, a sua contribuição para a retenção devido o impedimento estéreo causado na interação entre o grupo funcional éster e a fase estacionária é ainda menor do que para o átomo de carbono secundário. Os valores de C_i atribuídos para o lado alcoólico foram 0,64; 0,70 e 0,74 para as posições α , β e γ da molécula, respectivamente. Os valores de C_i atribuídos para o lado ácido foram 0,70; 0,71 e 0,75 para as posições α , β e γ da molécula, respectivamente.
- iv. Para o átomo de carbono quaternário, $>\text{C}<$, foi atribuído somente um valor para o carbono na posição α no lado alcoólico da molécula, devido a falta de valores de retenção experimentais para avaliar o comportamento experimental de outras posições. O valor de C_i atribuído a este átomo de carbono foi 0,52, menor do que o valor dado para os alcanos ramificados (0,7),¹²³ já que o impedimento estéreo deste átomo de carbono é muito maior devido a proximidade do grupo funcional e também por ter um comportamento similar ao dos ésteres da série isopropila.

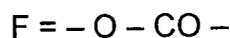
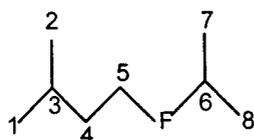
Os valores de C_i para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário nas posições α , β e γ ligados ao grupo funcional éster, nos lados ácido e alcoólico da molécula, e os valores de F_i para o grupo funcional éster são dados na Tabela VIII.

Tabela VIII – Valores de C_i para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário nas posições α , β e γ ligados ao grupo funcional éster, nos lados ácido e alcoólico da molécula e valores de F_i para o grupo funcional éster.

Fragmento	Posição do fragmento	C_i ou F_i
-CH ₃	α ácido	1,07
-CH ₃	α álcool	1,07
-CH ₂ -	α álcool	0,85
-CH ₂ -	β álcool	0,88
-CH ₂ -	γ álcool	0,89
-CH ₂ -	α ácido	0,895
-CH ₂ -	β ácido	0,87
-CH ₂ -	γ ácido	0,897
>CH-	α álcool	0,64
>CH-	β álcool	0,70
>CH-	γ álcool	0,74
>CH-	α ácido	0,70
>CH-	β ácido	0,71
>CH-	γ ácido	0,75
>C<	α álcool	0,52
R-COO-R' *		1,65
HCOO-R' *		2,15

* R corresponde ao lado ácido da molécula e R' corresponde ao lado alcoólico da molécula.

A molécula do composto isobutirato de 3-metilbutila é um exemplo do cálculo do novo índice semi-empírico topológico.



$$C(1) = 1,0 + (\log 0,74) = 1,0 - 0,13077 = 0,86923$$

$$C(2) = 1,0 + (\log 0,74) = 1,0 - 0,13077 = 0,86923$$

$$C(3) = 0,74 + (\log 1,0) + \log (1,0) + (\log 0,88) = 0,74 - 0,05552 = 0,68448$$

$$C(4) = 0,88 + (\log 0,74) + (\log 0,85) = 0,88 - 0,13077 - 0,07058 = 0,67865$$

$$C(5) = 0,85 + (\log 0,88) + (\log 1,65) = 0,85 - 0,05552 + 0,21748 = 1,01197$$

$$F (-\text{COO}^-) = 1,65 + (\log 0,85) + (\log 0,70) = 0,65 - 0,07058 - 0,15490 = 1,42452$$

$$C(6) = 0,70 + (\log 1,65) + (\log 1,0) + (\log 1,0) = 0,70 + 0,21748 = 0,91748$$

$$C(7) = 1,0 + (\log 0,70) = 1,0 - 0,15490 = 0,8451$$

$$C(8) = 1,0 + (\log 0,70) = 1,0 - 0,15490 = 0,8451$$

$$I_{\text{ET}} = 8,1458$$

Os valores obtidos para o índice semi-empírico topológico, I_{ET} , índices de retenção experimentais, IR_{EXP} , índices de retenção calculados, IR_{CALC} e ΔIR ($IR_{\text{EXP}} - IR_{\text{CALC}}$) são mostrados na Tabela IX.

Tabela IX – Valores dos índices de retenção experimentais, IR_{EXP} (esqualano $81^{\circ}C$),^{66,99,126} índices de retenção calculados, IR_{CALC} (com I_{ET}), $\Delta IR = IR_{EXP} - IR_{CALC}$ e valores dos índices semi-empírico topológicos, I_{ET} , calculados para diferentes ésteres com 2 a 12 átomos de carbono na cadeia linear.

Nº	Composto	IR_{EXP}	IR_{CALC}	ΔIR	I_{ET}
1	Formiato de metila	340,5	-	-	3,5818
2	Formiato de etila	449,2	-	-	4,1912
3	Acetato de metila	457,6	482,1	-24,5	4,2837
4	Acetato de etila	546,0	557,6	-11,6	4,8932
5	Formiato de propila	560,8	565,9	-5,1	4,9602
6	Propionato de metila	565,9	568,7	-2,8	4,9830
7	Acetato isopropila	601,0	600,9	0,1	5,2429
8	Isobutirato de metila	628,9	622,7	6,1	5,4196
9	Acetato de terc-butila	637,0	635,7	1,2	5,5246
10	Propionato de etila	645,7	644,1	1,6	5,5924
11	Acetato de propila	648,6	652,8	-4,2	5,6621
12	Butirato de metila	661,3	661,4	-0,1	5,7320
13	Formiato de butila	665,9	663,5	2,4	5,7490
14	Isobutirato de etila	701,6	698,2	3,4	6,0291
15	2-metilbutirato de metila	720,5	715,5	5,0	6,1687
16	Butirato de etila	739,2	745,6	-6,4	6,4121
17	Propionato de propila	746,1	739,3	6,7	6,3615
18	Acetato de butila	751,7	750,4	1,3	6,4509
19	Pentanoato de metila	764,4	760,8	3,6	6,5346
20	Formiato de pentila	766,6	763,6	3,0	6,5575
21	Butirato de isopropila	779,3	780,1	-0,8	6,6911
22	2-metilbutirato de etila	792,3	790,9	1,4	6,7781
23	Isopentanoato de etila	795,2	700,6	-5,4	6,8562
24	Isobutirato de propila	796,0	793,4	2,6	6,7981
25	Acetato de isopentila	816,5	819,6	-3,1	7,0099
26	Butirato de propila	837,5	840,8	-3,3	7,1810
27	Isopentanoato de isopropila	837,9	843,9	-6,0	7,2059
28	Pentanoato de etila	840,2	836,2	4,0	7,1441

Tabela IX - Continuação

Nº	Composto	IR _{EXP}	IR _{CALC}	ΔIR	I _{ET}
29	Propionato de butila	846,8	837,0	9,8	7,1502
30	Acetato de pentila	852,1	850,5	1,6	7,2594
31	Isobutirato de metilpropila	855,0	851,1	3,9	7,2644
32	Hexanoato de metila	864,8	860,8	3,9	7,3431
33	Formiato de hexila	868,9	863,7	5,2	7,3659
34	Pentanoato de isopropila	878,7	879,5	-0,8	7,4937
35	2-metilbutirato de propila	887,9	886,1	1,8	7,5471
36	Isobutirato de butila	893,8	891,0	2,8	7,5868
37	Butirato de isobutila	898,6	890,6	7,9	7,5838
38	Isopentanoato de propila	902,5	895,8	6,7	7,6252
39	4-metilpentanoato de etila	905,8	907,1	-1,3	7,7167
40	Propionato de isopentila	912,9	906,2	6,7	7,7091
41	Butirato de butila	936,3	938,4	-2,1	7,9698
42	Pentanoato de propila	937,1	931,4	5,7	7,9130
43	Hexanoato de etila	938,9	936,3	2,6	7,9526
44	2-metilbutirato de isobutila	945,6	943,8	1,8	8,0134
45	Propionato de pentila	946,1	937,1	9,0	7,9587
46	Acetato de hexila	950,3	950,6	-0,3	8,0679
47	Isobutirato de isopentila	951,6	960,2	-8,6	8,1458
48	Heptanoato de metila	964,0	960,9	3,1	8,1516
49	Formiato de heptila	971,3	963,8	7,5	8,1744
50	Hexanoato de isopropila	976,1	979,6	-3,5	8,3022
51	2-metilbutirato de butila	983,5	983,7	-0,2	8,3359
52	Isobutirato de pentila	989,4	991,1	-1,7	8,3953
53	Pentanoato de isobutila	994,9	990,0	4,9	8,3864
54	Butirato de isopentila	999,9	998,9	1,0	8,4581
55	Hexanoato de propila	1031,5	1031,5	0,0	8,7215
56	Butirato de pentila	1034,2	1038,5	-4,3	8,7783
57	Pentanoato de butila	1034,6	1029,0	5,5	8,7018
58	Heptanoato de etila	1036,8	1036,4	0,4	8,7610
59	2-metilbutirato de isopentila	1041,2	1052,9	-11,7	8,8948

Tabela IX – Continuação

Nº	Composto	IR _{EXP}	IR _{CALC}	ΔIR	I _{ET}
60	Propionato de hexila	1044,4	1037,1	7,2	8,7672
61	Acetato de heptila	1053,4	1050,7	2,7	8,8764
62	Octanoato de metila	1064,0	1061,0	3,0	8,9601
63	Formiato de octila	1073,6	1063,8	9,7	8,9829
64	Heptanoato de isopropila	1074,8	1079,7	-4,9	9,1107
65	2-metilbutirato de pentila	1080,1	1083,8	-3,7	9,1444
66	Isobutirato de hexila	1089,0	1091,2	-2,2	9,2038
67	Hexanoato de isobutila	1090,9	1090,1	0,8	9,1949
68	Pentanoato de isopentila	1093,1	1098,2	-5,1	9,2607
69	Hexanoato de butila	1127,0	1129,1	-2,1	9,5103
70	Heptanoato de propila	1127,2	1131,6	-4,4	9,5300
71	Pentanoato de pentila	1131,7	1129,1	2,6	9,5103
72	Butirato de hexila	1132,9	1138,6	-5,7	9,5868
73	Octanoato de etila	1136,6	1136,5	0,1	9,5695
74	Propionato de heptila	1145,0	1137,2	7,8	9,5756
75	Acetato de octila	1154,6	1150,7	3,8	9,6849
76	Nonanoato de metila	1163,8	1161,1	2,7	9,7686
77	Octanoato de isopropila	1173,2	1179,7	-6,5	9,9192
78	2-metilbutirato de hexila	1177,7	1183,9	-6,2	9,9529
79	Hexanoato de isopentila	1184,8	1198,3	-13,5	10,0692
80	Heptanoato de isobutila	1186,9	1190,2	-3,3	10,0033
81	Decanoato de metila	1263,6	1261,2	2,4	10,5771
82	Octanoato de isobutila	1283,0	1290,2	-7,2	10,8118
83	Decanoato de etila	1332,0	1336,6	-4,6	11,1865

A correlação linear simples obtida entre os valores dos novos índices semi-empírico topológicos e os valores dos índices de retenção experimentais para todos os ésteres lineares e ramificados estudados é muito boa (equação 19). No entanto, os compostos formiato de metila e formiato de etila foram desconsiderados por serem moléculas muito pequenas (menores do que quatro átomos de carbono). Isto já era esperado, já que existe um desvio da linearidade na correlação do índices de

retenção experimentais com o número de átomos de carbono para alcanos menores do que quatro átomos de carbono, de acordo com a convenção de Kováts.⁷⁹

$$IR_{EXP} = 125,18 I_{ET} - 59,87 \quad (19)$$

$$N = 83, r = 0,9992, s = 8,32$$

Desta maneira, pode-se observar uma melhora estatística significativa no desvio padrão da correlação entre os índices de retenção de Kováts^{66,99,126} e o novo índice semi-empírico topológico, I_{ET} , para os 81 ésteres com átomos de carbono C_3 - C_{12} na cadeia linear. A melhor regressão linear simples é:

$$IR_{EXP} = 123,79 I_{ET} - 48,14 \quad (20)$$

$$N = 81, r = 0,9995, s = 5,79, F = 86343$$

O gráfico da correlação entre os índices de retenção determinados experimentalmente^{66,99,126} e os índices semi-empírico topológicos, I_{ET} , para os 81 ésteres é apresentado na Figura 4.

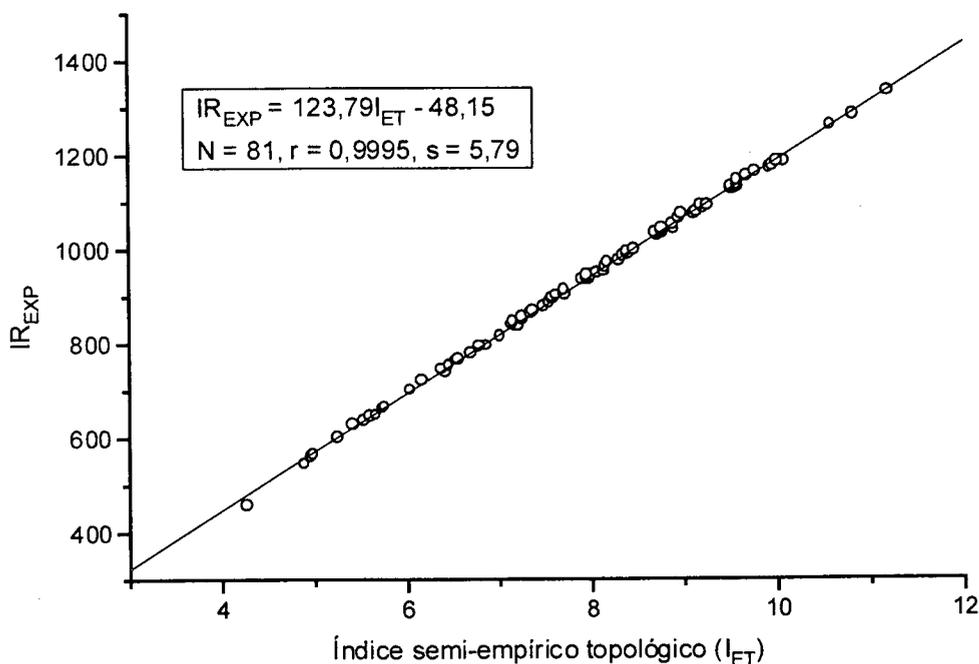


Figura 4 - Gráfico da relação entre os índices de retenção experimentais^{66,99,126} (IR_{EXP}) e os índices semi-empírico topológicos calculados (I_{ET}) para 81 ésteres alifáticos.

O coeficiente de validação cruzada r_{cv}^2 de 0,9990 em comparação com o coeficiente de determinação r^2 (0,9995) indica a estabilidade do modelo de QSRR. A ordem de eluição dos compostos está correta. Para provar a validade e estabilidade do modelo obtido utilizou-se um método de "validação externa",¹³³ onde o conjunto de dados original foi dividido sistematicamente em 3 subgrupos diferentes. Cada subgrupo foi estimado utilizando os outros dois subgrupos restantes como grupo treino. Os resultados são mostrados na Tabela X, com coeficiente de determinação médio (r^2) para o conjunto treino de 0,9991 e coeficiente de determinação médio para o conjunto teste de 0,9992, indicando que o modelo proposto é válido e apresenta alta robustez.

Tabela X – Análise da validade estatística do modelo.

Conjunto treino	r^2	Conjunto teste	r^2
1 e 2	0,9991	3	0,9992
1 e 3	0,9990	2	0,9993
2 e 3	0,9992	1	0,9990
Média	0,9991	Média	0,9992

Comparamos os nossos resultados com os obtidos por García-Raso e Saura-Calixto.⁹⁹ Estes autores encontraram duas equações para calcular índices de retenção de diferentes séries homólogas dos ésteres em esqualano a 81°C através de métodos estatísticos, uma para ésteres lineares e outra para ésteres ramificados. Ambas consideraram como variáveis o número de átomos de carbono do lado ácido, o número de átomos de carbono do lado alcoólico e o índice de retenção. A correlação múltipla obtida para 39 ésteres lineares usando tais variáveis é boa: o coeficiente de correlação, r , é 0,998 e o desvio padrão, s , é 12,88. A correlação múltipla obtida para 11 ésteres ramificados com as mesmas variáveis também teve bons parâmetros estatísticos: r de 0,999 e s de 4,086. O modelo obtido neste trabalho, além de ser uma correlação linear simples, apresentou parâmetros estatísticos para ésteres lineares e ramificados melhores que os obtidos por García-Raso e Saura-Calixto ($r = 0,999$ e $s = 5,7883$), já que o número de compostos era maior ($N = 81$).

Os resultados também foram comparados com os obtidos por Anker e Jurs.⁶⁶ Usando correlação múltipla com 7 variáveis eles obtiveram um coeficiente de correlação de 0,987.

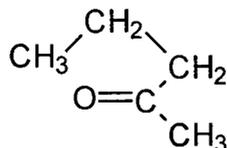
Observando tais comparações, verificou-se que o novo método, utilizando um único descritor, apresenta parâmetros estatísticos na mesma ordem e qualidade do que os obtidos por outros métodos utilizados anteriormente (análise de regressão múltipla) quando aplicado a índices de retenção em fases estacionárias apolares ou de baixa polaridade.

4.2.2 Aldeídos e cetonas

Como no caso dos alcanos,¹²³ um dos fatores mais importantes na retenção cromatográfica de aldeídos e cetonas são as interações de dispersão entre as superfícies de interação entre o soluto e a fase estacionária, que estão relacionadas com fatores estéreos, tamanho molecular e ramificações da cadeia. Neste caso, o momento de dipolo permanente do grupo carbonila deve ser considerado, pois pode ocasionar interações de dipolo-dipolo induzido com qualquer fase estacionária apolar.

Da mesma maneira que os ésteres, melhores aproximações foram obtidas quando o grupo funcional C=O foi tratado como um vértice do gráfico molecular. Analisando o comportamento cromatográfico experimental das moléculas em fases estacionárias de baixa polaridade, observou-se a influência do grupo funcional na retenção. Os índices de retenção dos aldeídos e cetonas diminuem à medida que o grupo C=O move-se para o centro da cadeia carbônica, da mesma maneira do que com os ésteres. Normalmente, com cetonas com mais de 3 átomos de carbono na cadeia linear, as cetonas simétricas eluem antes do que as metil cetonas. Isto ocorre pelo fato de que quando o grupo C=O move-se para o centro da cadeia carbônica, a polaridade da molécula diminui suavemente e o efeito estéreo dos átomos de carbono alifáticos sobre o grupo C=O aumenta. Entretanto, o inverso é observado com as cetonas de 5 átomos de carbono: a eluição da 2-pentanona ocorre antes do que da 3-pentanona. Este comportamento anômalo da retenção cromatográfica é caracterizado pela redução das interações de cada átomo com a fase estacionária devido, provavelmente, ao impedimento estéreo causado pela formação de uma conformação cíclica (efeito propil) na estrutura da 2-pentanona. O efeito propil ocorre sempre que é possível formar uma conformação cíclica, permitindo interações de orbitais

intramoleculares entre o grupo propil e um sistema de elétrons π ou com um sistema tendo características similares ao sistema π :¹⁴⁰



Segundo Soják e Ostrovsky,¹⁴⁰ os valores baixos dos índices de retenção das estruturas com efeito propil podem ser explicados com relação as propriedades físico-químicas destes compostos nesta conformação. Em comparação com cadeias lineares, as estruturas com efeito propil possuem menores densidades, índices de refração, pontos de fusão e de ebulição e interações de van der Waals mais fracas. Este último fato justifica a diminuição dos índices de retenção destes compostos.

Similarmente ao que ocorre para alcanos, alcenos¹²³ e ésteres, a ramificação de uma cadeia provoca a diminuição dos índices de retenção (IR) de aldeídos e cetonas devido a efeitos estéreo.¹²³ Sabe-se que a contribuição para a retenção cromatográfica dos átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário diminuem nesta ordem. Levando-se em consideração a importância do impedimento estéreo e das interações intramoleculares mútuas existentes entre o grupo C=O e os átomos vizinhos, os átomos de carbono terciários e quaternários nas posições α , β , and γ próximas ao grupo funcional C=O, apresentaram valores específicos, diferentes dos valores de C_i obtidos previamente para alcanos por Yunes e colaboradores.¹³⁵ Esperava-se que o impedimento estéreo sobre os átomos de carbono vizinhos ao grupo C=O diminuísse á medida que ele se afastasse do grupo funcional na seguinte ordem: α , β , e γ . Entretanto, é interessante notar que no caso do átomo de carbono terciário (>CH-) a contribuição da posição β é menor do que da posição α . Uma possível explicação para este comportamento de retenção cromatográfico anômalo seria o impedimento estéreo provocado pela conformação molecular de ambas as moléculas. Este efeito conformacional é caracterizado pela redução das interações soluto-fase estacionária devido ao maior impedimento estéreo na posição β do que na posição α .

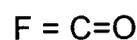
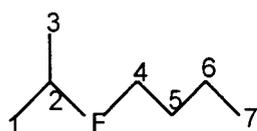
Os valores de C_i para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário nas posições α , β e γ ligados ao grupo funcional C=O e os valores de F_i atribuídos ao grupo C=O de aldeídos e cetonas estão listados na Tabela XI.

Tabela XI – Valores de C_i para átomos de carbono primário, secundário, terciário e quaternário nas posições α , β , and γ ligados ao grupo funcional C=O e valores atribuídos ao grupo C=O de aldeídos e cetonas (F_i).

Fragmento	Posição do fragmento	F_i ou C_i
HC=O	aldeído	2,094
C=O	2	1,71
C=O	3	1,69
C=O	Centro da cadeia*	1,60
-CH ₃	-	1,0
-CH ₂	-	0,9
>CH-	α	0,73
>CH-	β	0,70
>CH-	γ	0,765
>C<	α	0,61
>C<	β	0,61

*Para cetonas com mais do que 5 átomos de carbono.

A molécula do composto 2-metil-3-heptanona é um exemplo do cálculo do novo índice semi-empírico topológico.



$$C(1) = 1 + \log(0.73)$$

$$C(2) = 0.73 + \log(1.69)$$

$$C(3) = 1 + \log(0.73)$$

$$F (C=O) = 1.69 + \log(0.73) + \log(0.9)$$

$$I_{ET} = 7.8912$$

$$C(4) = 0.9 + \log(1.69) + \log(0.9)$$

$$C(5) = 0.9 + 2\log(0.9)$$

$$C(6) = 0.9 + \log(0.9)$$

$$C(7) = 1 + \log(0.9)$$

Os valores obtidos para o índice semi-empírico topológico, I_{ET} , índices de retenção experimentais, IR_{EXP} , índices de retenção calculados, IR_{CALC} e ΔIR ($IR_{EXP} - IR_{CALC}$) são mostrados na Tabela XII.

Tabela XII - Valores dos índices de retenção experimentais, IR_{EXP} ,^{41,129} índices de retenção calculados, IR_{CALC} (com I_{ET}), $\Delta IR = IR_{EXP} - IR_{CALC}$ e valores dos índices semi-empírico topológicos, I_{ET} , calculados para diferentes aldeídos e cetonas com 2 a 19 átomos de carbono na cadeia linear.

Nº	Compostos	IR_{Exp}	IR_{calc}	ΔIR	I_{ET}
1	Propanona	469,7	470,1	-0,40	4,1760
2	2-butanona	574,7	569,9	4,8	4,9845
3	3-metil-2-butanona	639,9	633,1	6,8	5,4960
4	2-pentanona	665,4	669,7	-4,3	5,7930
5	3-pentanona	675,4	666,0	9,4	5,7628
6	2,2-dimetil-3-butanona	691,8	682,6	9,2	5,8971
7	3,3-dimetil-2-butanona	692,1	686,3	5,8	5,9273
8	4-metil-2-pentanona	720,1	722,4	-2,3	6,2198
9	2-metil-3-pentanona	731,9	729,2	2,7	6,2743
10	4-metil-3-pentanona	731,9	729,2	2,7	6,2743
11	3-metil-2-pentanona	733,5	732,9	0,6	6,3045
12	3-hexanona	764,1	765,8	-1,8	6,5712
13	2-hexanona	767,0	769,6	-2,6	6,6014
14	5-metil-3-hexanona	815,6	820,4	-4,8	7,0132
15	2-metil-3-hexanona	818,9	829,0	-10,1	7,0828
16	5-metil-2-hexanona	835,4	836,2	-0,8	7,1407
17	4-heptanona	851,8	848,7	3,1	7,2421
18	3-heptanona	864,9	865,7	-0,8	7,3797
19	2-heptanona	867,5	869,4	-1,9	7,4099
20	2-metil-3-heptanona	917,5	928,9	-11,4	7,8912
21	5-metil-3-heptanona	921,7	918,4	3,3	7,8065
22	2,2-dimetil-3-heptanona	963,4	982,1	-18,7	8,3225
23	3-octanona	964,8	967,4	-2,6	8,2033
24	2-octanona	967,5	969,3	-1,8	8,2184
25	5-nonanona	1051,4	1048,4	3,0	8,8591
26	2-nonanona	1068,7	1069,1	-0,4	9,0269
27	3-metil-2-nonanona	1122,0	1132,3	-10,3	9,5384
28	3-decanona	1164,8	1165,2	-0,4	9,8052

Tabela XII - Continuação

Nº	Compostos	IR _{Exp}	IR _{calc}	ΔIR	I _{ET}
29	2-decanona	1168,9	1169,0	-0,1	9,8354
30	6-undecanona	1249,2	1248,1	1,1	10,4761
31	2-undecanona	1269,2	1268,8	0,4	10,6439
32	2-dodecanona	1369,5	1368,7	0,8	11,4524
33	7-tridecanona	1447,6	1447,8	-0,2	12,0930
34	2-tridecanona	1469,7	1468,5	1,2	12,2608
35	2-tetradecanona	1570,0	1568,3	1,7	13,0693
36	8-pentadecanona	1646,7	1647,5	-0,8	13,7100
37	2-pentadecanona	1670,2	1668,2	2,0	13,8778
38	2-hexadecanona	1770,5	1768,0	2,5	14,6863
39	9-heptadecanona	1845,9	1847,1	-1,2	15,3270
40	2-heptadecanona	1870,8	1867,9	2,9	15,4948
41	2-octadecanona	1971,0	1967,7	3,3	16,3033
42	10-nonadecanona	2044,9	2046,8	-1,9	16,9440
43	2-nonadecanona	2071,3	2067,5	3,8	17,1117
44	Acetaldeído	360,4	-	-	3,4150
45	Propanal	472,7	-	-	4,2235
46	Isobutanal	540,3	539,1	1,2	4,7350
47	Butanal	571,1	575,8	-4,7	5,0320
48	Trimetil acetaldeído	581,7	-	-	5,1663
49	Isovaleraldeído	635,0	628,5	6,5	5,4588
50	2-metil butanal	645,3	638,9	6,4	5,5435
51	Valeraldeído	674,4	675,6	-1,2	5,8404
52	3,3-dimetil butanal	689,1	692,2	-3,1	5,9748
53	2-etil butanal	742,1	738,8	3,3	6,3519
54	Hexanal	776,5	775,4	1,0	6,6489
55	Heptanal	877,2	875,3	1,9	7,4574
56	2-etil hexanal	933,2	938,5	-5,3	7,9689
57	Octanal	977,8	975,1	2,7	8,2659

A correlação linear simples obtida entre os valores dos novos índices semi-empírico topológicos (I_{ET}) e os valores dos índices de retenção experimentais para aldeídos e cetonas lineares e ramificados estudados é extremamente satisfatória (equação 21). A Figura 5 mostra esta relação.

$$IR_{EXP} = 123,49 I_{ET} - 45,65 \quad (21)$$

$$N = 54, r = 0,9999, s = 5,01, F = 371904.6, r^2_{cv} = 1,00$$

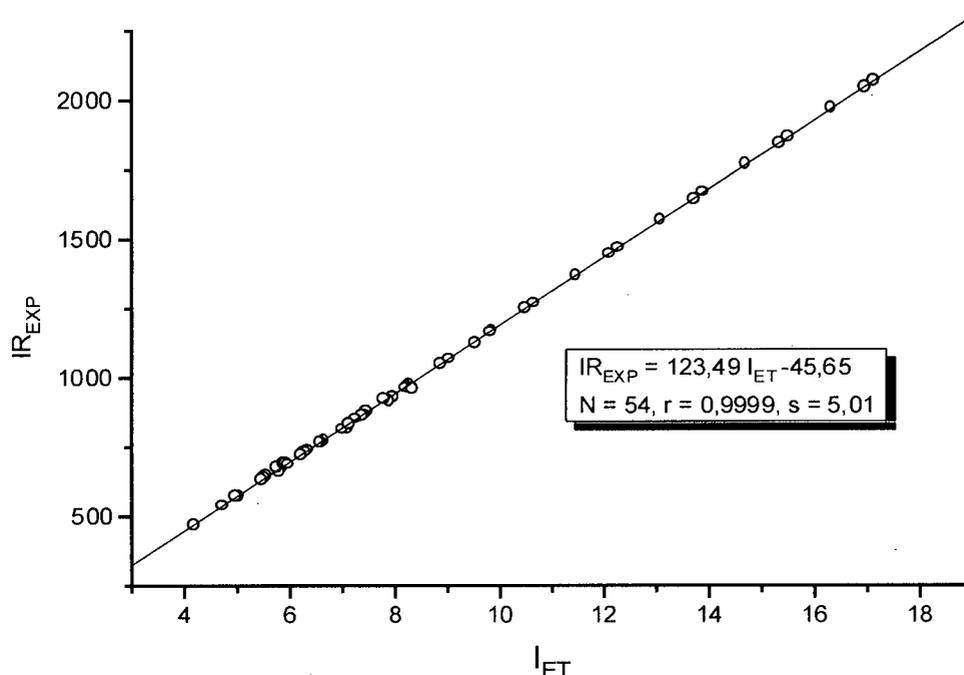


Figura 5 - Gráfico da relação entre os índices de retenção determinados experimentalmente (IR_{EXP})^{41,129} e os índices semi-empírico topológicos calculados (I_{ET}) para 54 aldeídos e cetonas alifáticas.

O modelo apresentou uma alta predictabilidade como pode ser verificado através do valor do coeficiente de validação cruzada ($r^2_{cv} = 1,00$). A ordem de eluição da maioria dos compostos é correta. Para provar a validade e estabilidade do modelo obtido utilizou-se um método de "validação externa",¹³³ onde o conjunto de dados original foi dividido sistematicamente em 3 subgrupos diferentes. Cada subgrupo foi estimado utilizando os outros dois subgrupos restantes como grupo treino. Os resultados são mostrados na Tabela XIII, com coeficiente de determinação médio (r^2)

para o conjunto treino de 0,9999 e coeficiente de determinação médio para o conjunto teste de 0,9999, indicando que o modelo proposto é válido e apresenta alta robustez.

Tabela XIII – Análise da validade estatística do modelo.

Conjunto treino	r^2	Conjunto teste	r^2
1 e 2	0,9999	3	0,9999
1 e 3	0,9999	2	0,9999
2 e 3	0,9999	1	0,9999
Média	0,9999	Média	0,9999

Nossos resultados foram comparados como os obtidos por Körtvélyesi e colaboradores.¹⁰⁸ Estes autores correlacionaram os índices de retenção de Kováts de 35 aldeídos e cetonas determinados em fases estacionárias de baixa polaridade (HP-1 e HP-50) com descritores químico-quânticos, tais como superfície molecular, E_{HOMO} e E_{LUMO} , polarizabilidade e momentos de dipolo através de correlações lineares múltiplas. A comparação dos parâmetros estatísticos dos modelos obtidos com I_{ET} e com os descritores químico-quânticos para 30 destes compostos encontra-se na Tabela XIV. Analisando esta Tabela pode-se observar que o desvio padrão (s) do modelo obtido com I_{ET} para fase estacionária de baixa polaridade, HP-1 (dimetil polisiloxano) ($s=4,61$) é muito menor do que o desvio padrão da fase estacionária HP-50 (50% fenil metil polisiloxano) ($s=8,23$), devido ao aumento da polaridade das fases estacionárias, apesar de que em ambos os casos estes desvios tenham sido inferiores aos obtidos por Körtvélyesi e colaboradores ($s=10,85$ e $s=10,60$, respectivamente).¹⁰⁸ Os desvios padrões observados para o modelo químico-quântico usando estas fases estacionárias (HP-1 and HP-50) foram similares, pois os autores incluíram uma variável polar (α) com o aumento da polaridade da fase. Portanto, o método desenvolvido neste trabalho foi capaz de estimar a retenção cromatográfica de aldeídos e cetonas em fases estacionárias de baixa polaridade, usando o índice semi-empírico topológico como único descritor, com níveis de precisão e exatidão acima dos obtidos por Körtvélyesi e colaboradores, com somente quatro compostos com desvio padrão superior a 10.

Tabela XIV – Comparação das características estatísticas de modelos com I_{ET} , e com descritores químico-quânticos.^a

Fase	Descritores dos modelos	N	r	s
estacionária				
	I_{ET}	30	0.99955	4.61
HP-1	S_w e μ	30	0.99762	10.85
	I_{ET}	30	0.99855	8.23
HP-50	S_w, μ, α	30	0.99781	10.60

^a Descritores químico-quânticos para as moléculas do soluto: μ = momento de dipolo, s_w = área de superfície acessível ao solvente (raio do solvente foi fixado em 0.1nm) e α = polarizabilidade.¹⁰⁸

4.3 Aplicação do índice semi-empírico topológico

4.3.1 Estimativa do ponto de ebulição de cetonas e aldeídos

O ponto de ebulição (PE) é uma das principais propriedades físico-químicas usadas para caracterizar e identificar um composto.

Os aldeídos e cetonas são compostos polares ($\mu=2,3 - 2,8$ D) devido a presença do grupo carbonila (C=O), tendo portanto, pontos de ebulição maiores do que os compostos não polares de comparáveis pesos moleculares. Como eles não são capazes de formar ligações de hidrogênio intermoleculares já que contém somente hidrogênios ligados a átomos de carbono, possuem pontos de ebulição menores do que os álcoois e ácidos carboxílicos de peso molecular similar.¹⁴¹

Um composto com cadeia ramificada tem ponto de ebulição menor do que seu isômero de cadeia linear, sendo que quanto maior o número de ramificações menor será o ponto de ebulição. Isto ocorre pelo fato de que com a ramificação a forma da molécula se aproxima a de uma esfera, diminuindo sua área de superfície, tornando as forças intermoleculares mais fracas podendo ser rompidas a temperaturas mais baixas.¹⁴¹ Com cetonas isoméricas, o ponto de ebulição diminui quando a centricidade

do grupo carbonila aumenta, de acordo com o aumento da ramificação molecular. O mesmo ocorre com o índice de retenção destes compostos.

Pode ser observado que geralmente, aldeídos tem ponto de ebulição menor do que as cetonas isoméricas, apesar do fato do esqueleto da cetona ser mais ramificado. A menor polaridade dos aldeídos provavelmente deve estar contribuindo para este fato.

Balaban e colaboradores¹¹⁵ correlacionaram o PE de 200 compostos carbonílicos acíclicos com 5 índices topológicos. Usando o modelo obtido por estes autores para calcular os parâmetros estatísticos para 35 aldeídos e cetonas estudados neste trabalho, encontrou-se um coeficiente de correlação de 0,9945 e um desvio padrão de 4,26°C. Entretanto, os pontos de ebulição destes 35 aldeídos e cetonas podem ser estimados com um desvio padrão menor do que 4°C usando somente um descritor, o I_{ET} , através da seguinte equação (Figura 6):

$$\begin{aligned} PE &= 28,51 I_{ET} - 63,97 & (22) \\ N &= 35, r = 0,9968, s = 3,35^{\circ}\text{C} \end{aligned}$$

Assim, pode ser observado que o modelo de QSPR obtido usando somente um descritor apresenta parâmetros estatísticos na mesma ordem de exatidão e precisão do que os obtidos pelos autores acima mencionados usando 5 descritores.

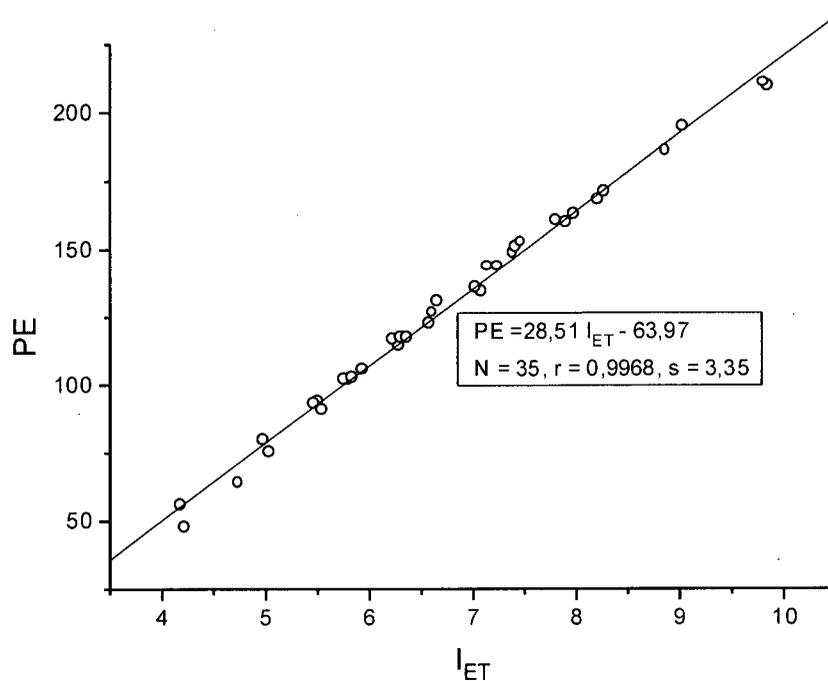


Figura 6 – Gráfico da relação entre os pontos de ebulição determinados experimentalmente (PE)^{130,131} e os índices semi-empírico topológicos (I_{ET}) de 35 aldeídos e cetonas.

A Tabela XV apresenta os valores obtidos para o índice semi-empírico topológico, I_{ET}, pontos de ebulição experimentais, PE_{EXP}, pontos de ebulição calculados, PE_{CALC} e ΔPE (PE_{EXP} – PE_{CALC}).

Tabela XV - Valores de pontos de ebulição experimentais^{130,131}, PE_{Exp} , pontos de ebulição calculados, PE_{calc} , ΔPE ($PE_{Exp} - PE_{calc}$), e valores dos índices semi-empírico topológicos, I_{ET} .

Nº	Compostos	PE_{Exp}	PE_{calc}	ΔPE	I_{ET}
1	Propanona	56	55	1	4,1760
2	2-butanona	80	78	2	4,9845
3	3-metil-2-butanona	94	93	1	5,4960
4	2-pentanona	102	101	1	5,7930
5	3-pentanona	102	100	2	5,7628
6	3,3-dimetil-2-butanona	106	105	1	5,9273
7	2-metil-3-pentanona	115	115	0	6,2743
8	4-metil-2-pentanona	117	113	4	6,2198
9	3-metil-2-pentanona	118	116	2	6,3045
10	3-hexanona	123	123	0	6,5712
11	2-hexanona	127	124	3	6,6014
12	2-metil-3-hexanona	135	138	-3	7,0828
13	5-metil-3-hexanona	136	136	0	7,0132
14	5-metil-2-hexanona	144	140	4	7,1407
15	4-heptanona	144	142	2	7,2421
16	3-heptanona	149	146	3	7,3797
17	2-heptanona	151	147	4	7,4099
18	2-metil-3-heptanona	160	161	-1	7,8912
19	5-metil-3-heptanona	161	159	2	7,8065
20	3-octanona	168	170	-2	8,2033
21	5-nonanona	186	189	-3	8,8591
22	2-nonanona	195	193	2	9,0269
23	2-decanona	210	216	-6	9,8354
24	3-decanona	211	216	-5	9,8052
25	Propanal	48	56	-8	4,2235
26	Isobutanal	64	71	-7	4,7350
27	Butanal	75	79	-4	5,0320
28	2-metil butanal	91	94	-3	5,5435
29	Isovaleraldeído	93	92	1	5,4588

Tabela XV - Continuação

Nº	Compostos	PE _{Exp}	PE _{calc}	ΔPE	I _{ET}
30	Valeraldeído	103	103	0	5,8404
31	2-etil butanal	118	117	1	6,3519
32	Hexanal	131	126	5	6,6489
33	Heptanal	153	149	4	7,4574
34	2-etil hexanai	163	163	0	7,9689
35	Octanal	171	172	-1	8,2659

4.3.2 Estimativa do odor de cetonas

Partindo do princípio de que muitos pesquisadores têm obtido informações sobre as propriedades odoríferas de compostos a partir de seus comportamentos cromatográficos⁶⁶, resolveu-se aplicar os resultados obtidos dos estudos de QSRR para aldeídos e cetonas para desenvolver um modelo para estimar os valores dos logaritmos dos “thresholds” de cetonas.

Correlações entre comprimento da cadeia carbônica e perceptibilidade do odor por humanos em termos de valores de “threshold” de odor têm sido estabelecidas para diversas classes de compostos, incluindo as cetonas. O “threshold” das metil cetonas diminui aproximadamente em 10^4 vezes com o aumento da cadeia carbônica de 3 até 6 átomos de carbono, ao passo que com as etil-cetonas estes valores de “threshold” mantém-se praticamente constantes.¹³² Schnabel e colaboradores¹³² apresentaram dois valores de “threshold” de odor de vários compostos orgânicos medidos em água, expressos em micromols por litro. O primeiro era a concentração na qual o odor era ainda perceptível e o segundo, era a concentração na qual o odor não era mais percebido. Estes valores de “threshold” foram convertidos em logaritmos, sendo denominado de logaritmo mínimo o primeiro valor e de logaritmo máximo o segundo valor. Após avaliar as correlações entre as três quantidades, os logaritmos destes valores e dos valores médios de “threshold”, com o novo índice semi-empírico topológico obtido para estimar os índices de retenção de aldeídos e cetonas, o logaritmo da média do “threshold” ($\log T_{\text{médio}}$) foi selecionado como variável dependente deste estudo. Os valores dos “thresholds” de odor e dos logaritmos da média do “threshold” ($\log T_{\text{médio}}$) de 27 cetonas estão na Tabela XVI.

Tabela XVI – Valores de “threshold” de 27 cetonas alifáticas dados por Schnabel e colaboradores.¹³²

Nº	Composto	Tmínimo ($\mu\text{mol/L}$) ^a	Tmáximo ($\mu\text{mol/L}$) ^b	Log T médio
1	Propanona	2000	2700	3,3711
2	2-butanona	230	450	2,5315
3	2-pentanona	19	47	1,5185
4	3-metil-2-butanona	9,4	14	1,0682
5	2-hexanona	0,40	0,81	-0,2182
6	3-hexanona	0,41	0,81	-0,2147
7	3-metil-2-pentanona	0,41	0,81	-0,2147
8	4-metil-2-pentanona	2,4	6,4	0,6434
9	2-metil-3-pentanona	0,40	0,80	-0,2218
10	3,3-dimetil-2-butanona	4,0	8,0	0,7781
11	2-heptanona	0,18	0,36	-0,5686
12	3-heptanona	0,7	1,4	0,0212
13	4-heptanona	0,072	0,36	-0,6655
14	5-metil-2-hexanona	0,54	0,78	-0,1804
15	2-metil-3-hexanona	0,071	0,35	-0,6767
16	5-metil-3-hexanona	0,35	0,71	-0,2757
17	2-octanona	0,32	0,48	-0,3979
18	3-octanona	0,16	0,32	-0,6198
19	2-metil-3-heptanona	0,6	3,2	0,2787
20	5-metil-3-heptanona	0,32	0,64	-0,3188
21	2-nonanona	0,29	0,58	-0,3615
22	5-nonanona	0,058	0,29	-0,7594
23	2-decanona	0,053	0,26	-0,8055
24	3-decanona	0,16	0,26	-0,6778
25	2-undecanona	0,24	0,48	-0,4437
26	6-undecanona	0,5	2,4	0,1614
27	2-dodecanona	0,23	0,45	-0,4685

^aTmínimo – concentração na qual o odor ainda é perceptível; ^bTmáximo – concentração na qual o odor não é mais percebido.

A regressão linear simples entre índices de retenção experimentais e o índice semi-empírico topológico (I_{ET}) foi muito boa ($r = 0,999$ e $s = 5,01$). Entretanto, quando a propriedade estudada foi o odor, verificou-se que a melhor correlação segue uma função polinomial quadrática, comportamento também observado para outras atividades biológicas. Apesar de alguns pesquisadores afirmarem que métodos que utilizam somente dados físico-químicos, bem como métodos que se baseiam em índices topológicos (bidimensional) não são apropriados para estudos de sistemas olfatórios,⁵⁸ este método elaborado para estimar a retenção cromatográfica de aldeídos e cetonas provou que pode ser aplicado para estimar valores de “threshold” do odor de cetonas com boas características estatísticas ($r = 0,91$, $r^2 = 0,83$ e $s = 0,44$). Já era esperado uma correlação não linear para estimar o odor destes compostos, tendo em vista que a intensidade de um odor é dependente das propriedades de transporte (volatilidade e coeficiente de partição octanol/água– $\log P$) e das interações complexas entre substrato-receptor, que podem ser interação dipolo-dipolo e/ou ligações de hidrogênio. O gráfico da correlação entre os logaritmos dos valores dos “thresholds” médios experimentais ($\log T_{médioexp}$) e os índices semi-empírico topológicos destes compostos está apresentado na Figura 7.

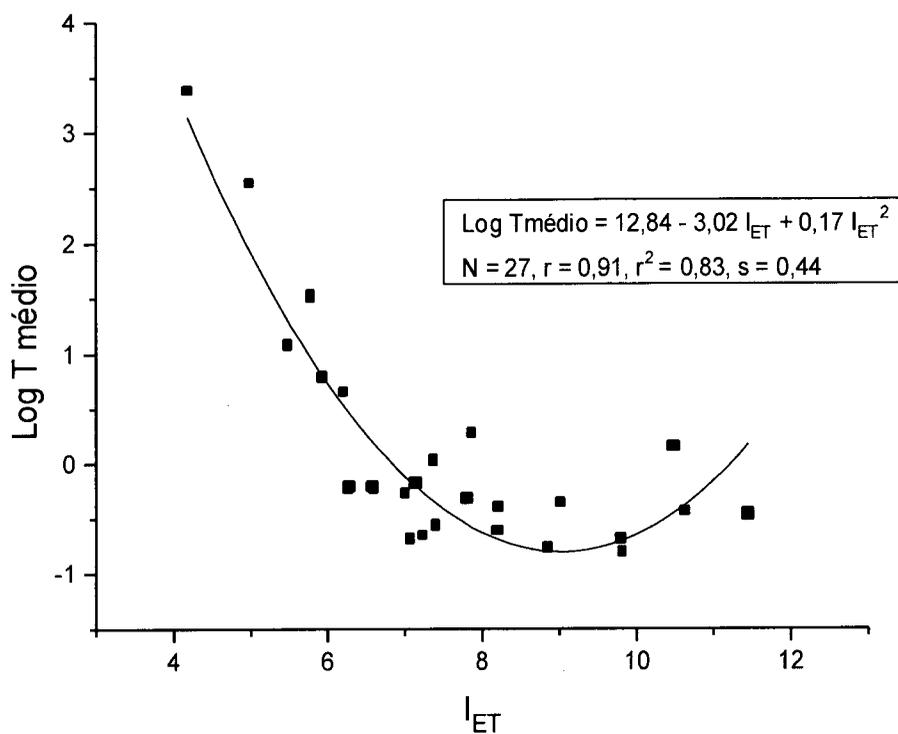


Figura 7 - Gráfico da relação entre os logaritmos dos valores dos “thresholds” médios experimentais ($\log T_{\text{médioexp}}$) e os índices semi-empírico topológicos (I_{ET}) de 27 cetonas alifáticas.

5 CONCLUSÕES

O estudo do odor frutal de ésteres alifáticos sugere que o modelo obtido, usando descritores moleculares e topológicos numa correlação linear múltipla, foi capaz de estimar o odor de 26 ésteres, bem como de dois compostos teste que possuíam estrutura química similar a dos compostos usados para elaboração do modelo. Pode ser observado através dos descritores utilizados, relacionados principalmente com o átomo de carbono da carbonila e secundariamente com o oxigênio do grupo éster, que o grupo funcional tem uma grande influência sobre o odor frutal destes compostos. O modelo obtido teve uma alta capacidade de predição, como estabelecido pelo coeficiente de validação cruzada, r^2_{cv} , sendo, portanto, muito útil para a estimativa do odor de compostos similares. Este método é mais simples do que os métodos computacionais avançados usados anteriormente e representa uma alternativa confiável de correlação entre estrutura e atividade para estimar o odor frutal de tais ésteres alifáticos. Além disso, os descritores usados neste modelo podem ser aplicados para outros tipos de moléculas não sendo específicos para os ésteres deste estudo.

O novo índice semi-empírico topológico (I_{ET}) provou ser um método adequado para a elucidação da estrutura molecular ou predição da retenção cromatográfica de ésteres, aldeídos e cetonas em fases estacionárias de baixa polaridade. Os parâmetros estatísticos foram excelentes para todos os compostos ($r = 0,9995$ e $s = 5,78$ para ésteres, e $r = 0,9999$ e $s = 5,01$ para aldeídos e cetonas), comprovando a proposta deste método. Da mesma maneira do que para os alcanos, este estudo mostrou que o efeito estereo é o principal fator que governa a retenção cromatográfica de ésteres, aldeídos e cetonas. Entretanto, o momento de dipolo permanente destes compostos deve ser considerado, pois pode provocar interações dipolo-dipolo induzido com qualquer fase estacionária apoiar, podendo estar auxiliando na diferenciação dos compostos isoméricos.

O método semi-empírico topológico, baseado no comportamento geral da retenção cromatográfica de ésteres, aldeídos e cetonas utilizando um único descritor, representa um grande avanço nos estudos de correlação quantitativa entre estrutura e retenção (QSRR). Os modelos propostos tiveram alta capacidade de predição (r^2_{cv} de 0,999 para ésteres e r^2_{cv} de 1,00 para aldeídos e cetonas), além de apresentarem uma melhora na ordem de precisão e exatidão que os métodos usados anteriormente (regressões lineares múltiplas).

Em relação à aplicação do I_{ET} para a estimativa de outras propriedades, pode-se afirmar que este método foi capaz de estimar com sucesso o ponto de ebulição de aldeídos e cetonas e os valores de “threshold” de cetonas com odor canforáceo e frutal, como pode ser observado pelos valores dos parâmetros estatísticos. Os pontos de ebulição de 35 aldeídos e cetonas foram precisamente estimados através de uma equação linear simples ($r = 0,997$ e $s = 3,35^{\circ}\text{C}$). Entretanto, quando a propriedade estudada foi o odor, a melhor correlação segue uma função polinomial quadrática ($r = 0,91$ e $s = 0,44$), comportamento também observado para outras atividades biológicas.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MIHALIC, Z., TRINAJSTIC, N. A graph-theoretical approach to structure-property relationships. J. Chem. Educ., v. 69, p. 701-712, 1992.
2. MARQUES, F. A., McELFRESH, J. S., MILLAR, J. G. Kováts retention indexes of monoinsaturated C₁₂, C₁₄, and C₁₆ alcohols, acetates and aldehydes commonly found in lepidopteram pheromone blends. J. Braz. Chem. Soc., v.11, p. 592-599, 2000.
3. SCHWEITZER, R. C., MORRIS, J.B. The development of a quantitative structure property relationship (QSPR) for the prediction of dielectric constants using neural networks. Anal. Chim. Acta, v. 384, p. 285-303, 1999.
4. KATRITZKY, A. R., GORDEEVA, E. V. Traditional topological indices vs electronic, geometrical, and combined molecular descriptors in QSAR/QSPR research. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 33, p. 835-857, 1993.
5. HANSEN, P. J., JURIS, P. C. Chemical application of graph theory. Part I. Fundamentals and topological indices. J. Chem. Educ., v. 65, p. 574-580, 1988.
6. KUBINYI, H. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. Mannhold, R.; Krogsgaard-Larsen, P.; Timmerman, H., Eds., Weinheim: VCH, 1993.
7. ROSSITER, K. J. Quantitative relationships between structure and the fruity odor of esters. Perf. & Flav., v. 21, p. 33-46, 1996.
8. GAUDIO, A. C. Modelos clássicos de estudo quantitativo das relações entre estrutura química e atividade biológica. Química Nova, v. 19, p. 278-289, 1996.
9. BOELEN, H., HARING, H.G., TAKKEN, H. The influence of molecular-structure on olfative quality (a quantitative approach). J. Chem. Ind., p. 26-30, 1983.
10. GREENBERG, M. J. Dependence of odor intensity on the hydrophobic properties of molecules. A quantitative structure odor intensity relationship. J. Agric. Food Chem., v. 27, p. 347-352, 1979.
11. KIER, L. B., DI PAOLO, T., HALL, L. H. Structure-activity studies on odor molecules using molecular connectivity. J. Theor. Biol., v. 67, p. 585-595, 1977.
12. LI, R. -L., HANSCH, C., KAUFMAN, B. T. A comparison of the inhibitory-action of 5-(substituted-benzyl)-2,4-diaminopyrimidines on dihydrofolate-reductase from chicken liver with that from bovine liver. J. Med. Chem., v. 25, p. 435-440, 1982.
13. SELASSIE, C. D., LI, D. L-, POE, M., HANSCH, C. On the optimization of

- hydrophobic and hydrophilic substituent interactions of 2,4-diamino-5-(substituted-benzyl) pyrimidines with dihydrofolate-reductase. J. Med. Chem., v. 34, p. 46-54, 1991.
14. KIM, K. H., MARTIN, Y. C., NORRIS, B., YOUNG, P. R., CARTER, G. W., HAVIV, F., WALTERS, R. L. Quantitative structure-activity-relationships of inhibitors of imune complex-induced inflammation-1-phenyl-3-aminopyrazoline derivatives. J. Pharm. Sci., v. 79, p. 609-613, 1990.
15. TOMAS-VERT, F., PEREZ-GIMENEZ, F., SALABERT-SALVADOR, M. T., GARCÍA-MARCH, F. J., JAEN-OLTRA, J. Artificial neural network applied to the discrimination of antibacterial activity by topological methods. J. Mol. Struct.(Theochem), v. 504, p. 249-259, 2000.
16. HUUSKONEN, J. J., LIVINGSTONE, D. J., TETKO, I. V. Neural network modeling for estimation of partition coefficient based on atom-type electrotopological state indices. J. Chem. Info. Comput. Sci., v. 40, p. 947-955, 2000.
17. KARELSON, M., LOBANOV, V. S., KATRITZKY, A. R. Quantum-Chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. Chem. Rev., v. 96, p. 1027-1043, 1996.
18. CALDER, J. A., WYATT, J. A., FRENKEL, D. A., CASIDA, J. E. CoMFA validation of the superposition of six classes of compounds which block GABA receptors non-competively. J. Computer-Aided Mol. Design, v.7, p. 45-60, 1993.
19. DEPRIEST, S. A., MAYER, D., NAYLOR, C. B., MARSHALL, G. R. 3D-QSAR of angiotensin-converting enzyme and thermolysin inhibitors: a comparison of CoMFA models based on deduced and experimentally determined active site geometries. J. Am. Chem. Soc., v. 115, p. 5372-5384, 1993
20. KRISTEC, S. R., JR, HUNT, J. T., STEIN, P. D. STOUCH, T. R. Three-dimensional quantitative structure activity relationships of sulfonamide endothelin inhibitors. J. Med. Chem., v. 38, p. 659-668, 1995.
21. YOSHII, F., HIRONO, S. Construction of a quantitative three-dimensional model for odor quality using comparative molecular field analysis (CoMFA). Chem. Senses, v. 21, p. 201-210, 1996.
22. DAS NEVES, P. J., DA COSTA, J. B. N., NDIYAE, P. M. TOP - Um programa de cálculo de descritores topológicos para uso em correlações entre estrutura e atividade. Química Nova, v. 21, p. 709-713, 1998.
23. ROUVRAY, D. H. Predicting chemistry from topology. Sci. Am., v. 255, p. 36-

- 43, 1986.
24. RANDIC, M., POMPE, M. On characterization of the CC double bond in alkenes. SAR and QSAR in Environmental Research, v. 10, p. 451-471, 1999.
25. POGLIANI, L. From molecular connectivity indices to semiempirical connectivity terms: recent trends in graph theoretical descriptors. Chem. Rev., v. 100, p. 3827-3858, 2000.
26. JURIS, P. C., DIXON, S. L., EGOLF, L. M. Representation of molecules. In: H. van de Waterbeemd. Chemometric Methods in Molecular Design. Weinheim; New York; Basel; Cambridge; Tokyo: VCH, 1995. 359 p. p. 15-38 (Capítulo 2.1).
27. HALL, L. H., KIER, L. B. Molconn-X, a program for molecular topology analysis, User's Guide. 1. Ed. Quincy, Massachusetts, 1991.
28. KIER, L. B., HALL, L. H. Molecular connectivity in chemistry and drug research. 1. Ed. New York: Academic Press, 1976.
29. KALISZAN, R. Quantitative structure-chromatographic retention relationship. 1. Ed. New York: John Wiley & Sons, 1987.
30. KIER, L. B. Indexes of molecular shape from chemical graphs. Med. Res. Rev., v. 7, p. 417-440, 1987.
31. DEWAR, M. J. S., THIEL, W. Ground states of molecules. 38.¹ The MNDO method. Approximations and parameters. J. Am. Chem. Soc., v. 99, p. 4899-4907, 1977.
32. DEWAR, M. J. S., ZOEBISCH, E. G., HEALY, E. F., STEWART, J. J. P. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. J. Am. Chem. Soc., v. 107, p. 3902-3909, 1985.
33. STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. J. Comput. Chem., v. 10, p. 209-220, 1989.
34. STEWART, J. J. P. MOPAC: A semiempirical molecular orbital program. J. Computer-Aided Mol. Design, v.4, p. 1-105, 1990.
35. DOS SANTOS, H. F., DE ALMEIDA, W. B. MNDO/AM1/PM3 quantum mechanical semiempirical and molecular mechanics barriers to internal rotation: a comparative study. J. Mol. Struct.(Theochem), v. 335, p. 129-139, 1995.
36. FLEMING, I. Frontier orbitals and organic chemical reactions. Ed. New York: John Wiley & Sons, 1976.
37. KIKUCHI, O. Systematic QSAR procedures with quantum chemical descriptors. Quant. Struct.-Act. Relat., v.6, p. 179-184, 1987.

38. KIER, L. B. Atom – level descriptors for QSAR analyzes. In: H. van de Waterbeemd. Chemometric Methods in Molecular Design. Weinheim; New York; Basel; Cambridge; Tokyo: VCH, 1995. 359 p. p. 39-47 (Capítulo 2.2).
39. KIER, L. B., HALL, L. H. An electrotopological-state index for atoms in molecules. Pharm. Res., v. 7, p.801-807, 1990.
40. HALL, L. H., MOHNEY, B., KIER, L. B. The electrotopological state: structure information at the atomic level for molecular graphs. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 31, p. 76-82, 1991.
41. DUVENBECK, CH., ZINN, P. List operations on chemical graphs. 3. Development of vertex and edge models for fitting retention index data. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 33, p. 211-219, 1993.
42. SOARES, M. F. Aplicação da relação entre estrutura e retenção cromatográfica (QSRR) empregando diferentes descritores para cumarinas, acetofenonas e triterpenos. Estudo de um novo índice para alcanos e alcenos. Florianópolis: Departamento de Química, UFSC, 2000. 154 p. (Tese, Doutorado em Química Analítica).
43. SOARES, M. F., MONACHE, F. D., HEINZEN, V. E. F., YUNES, R. A. Prediction of gas chromatographic retention indices of coumarins. J. Braz. Chem. Soc., v. 10, p. 189-196, 1999.
44. SULLIVAN, J. J., JONES, A. D., TANJI, K. K. QSAR treatment of electronic substituent effects using frontier orbital theory and topological parameters. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 40, p. 1113-1127, 2000.
45. DE GREGORIO, C., KIER, L. B., HALL, L. H. QSAR modeling with the electrotopological state indices: corticosteroids. J. Computer-Aided Mol. Design, v. 12, p. 557-561, 1998.
46. DIMOV, N., OSMAN, A., MEKENYAN, O., PAPAZOVA, D. Selection of molecular descriptors used in quantitative structure-gas chromatographic retention relationships. I. Application to alkylbenzenes and naphthalenes. Anal. Chim. Acta, v. 289, p. 303-317, 1994.
47. DIMOV, N., OSMAN, A. Selection of molecular descriptors used in quantitative structure-gas chromatographic retention relationships. II. Isoalkanes and alkenes. Anal. Chim. Acta., v. 323, p. 15-25, 1996.
48. RANDIC, M. Chemical structure – What is she? J. Chem. Educ., v. 69, p. 713-718, 1992.

49. WOLOSZYN, T. F., JURIS, P. C. Prediction of gas chromatographic retention data for hydrocarbons from naphthas. Anal. Chem., v. 65, p. 582-587, 1993.
50. ROSSITER, K. J. Structure-odor relationships. Chem. Rev., v. 96, p. 3201-3240, 1996.
51. TEIXEIRA, E., MEINERT, E. M., BARBETA, P. A. Análise sensorial de alimentos. Florianópolis: Ed. Da UFSC, 1987. 180 p.
52. SELL, C. Structure/odor correlations: the mechanism of olfaction and the design of novel ingredients. Perf. & Flav., v. 25, p. 67-73, 2000.
53. AMOORE, J. E. The stereochemical specificities of human olfactory receptors. Perfum. Essent. Oil Rec., v.43, p. 321-323, 1952.
54. HILL, J. W., BAUM, S. J., FEIGL, D. M. Chemistry and life: an introduction to general, organic, and biological chemistry. 5ª Edição. USA: Prentice Hall, 1997. 786 p.
55. DEARDEN, J. C. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) and odour. Food Quality and Preference, v. 5, p. 81-86, 1994.
56. AMBONI, R. D. M. C., JUNKES, B. S., YUNES, R. A., HEINZEN, V. E. F. Quantitative structure-odor relationships of aliphatic esters using topological indices. J. Agric. Food Chem., v.48, p. 3517-3521, 2000.
57. TENIUS, B. S. M., SCHROEDER, E. K., SCHENATO, R. A. Amberggris: perfume e síntese. Química Nova, v. 23, p. 225-230, 2000.
58. OHLOFF, G. Scent and fragrances: the fascination of odors and their chemical perspectives. Berlim: Springer-Verlag, 1994, 238 p.
59. KUBINYI, H. Quantitative relationships between chemical-structure and biological-activity. Chem. Unstig Zeit, v. 20, p. 191-202, 1986.
60. KIER, L. B., DI PAOLO, T., HALL, L. H. Structure-activity studies on odor molecules using molecular connectivity. J. Theor. Bio., v. 67, p. 585-595, 1977.
61. HAM, C. L., JURIS, P. C. Structure-activity studies of musk odorants using pattern recognition: monocyclic nitrobenzenes. Chem. Senses, v. 10, p. 491-505, 1985.
62. CHASTRETTE, M., SAINT LAUMER, J. Y. Structure-odor relationships using neural networks. Eur. Med. Chem., v. 26, p.829-833, 1991.
63. CHASTRETTE, M., CRETIN, D., AÏDI, C. E. Structure-odor relationships: using

- neural networks in the estimation of camphoraceous or fruity odors and olfactory thresholds of aliphatic alcohols. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 36, p. 108-113, 1996.
64. WANG, K. Q., LI, Q. Studies of the quantitative relation between the olfactory thresholds of aliphatic alcohols and their molecular structure. Chinese Journal of Organic Chemistry, v. 20, p. 382-387, 2000. Obtido via base de dados WEOFSCIENCE. 1974-2000. Capturado em 17 de agosto de 2000. Online. Disponível na internet <http://webofscience.fapesp.br>
65. BUCHBAUER, G., KLEIN, C. T., WAILZER, B., WOLSCHANN, P. Threshold-based structure-activity relationships of pyrazines with bell-pepper flavor. J. Agric. Food Chem., v. 48, p. 4273-4278, 2000.
66. ANKER, L. S., JURIS, P. C., EDWARDS, P. A. Quantitative structure-retention studies of odor-active aliphatic compounds with oxygen-containing functional groups. Anal. Chem., v. 62, 2676-2684, 1990.
67. SELL, C. S. Seifen, Öle, Fette, Wachse, v. 112, p. 267-270, 1986.
68. SELL, C. S. In: Flavors and Fragrances: A world perspective; Proceedings of the 10th International Congress of Essential Oils, Fragrances and Flavors, 1988, Lawrence, B. M., Mookherjee, B. D., Willis, B. J., Eds.; Elsevier Science Publishers B. V.: Amsterdam, The Netherlands.
69. GIBKA, J., GÓRA, J. Synthesis and odor characteristics of some aliphatic C-7 to C-13 ketones, alcohols and their derivatives. Perf. & Flav., v. 24, p. 19-22, 1999.
70. MEILGAARD, M., ELIZONDO, A., MOYA, E. A study of carbonyl compounds in beer, part II. Flavor and flavor thresholds of aldehydes and ketones added to beer. Master Brew. Assoc. Amer. (Technical Quarterly), v. 7, p. 143-149, 1970.
71. ROWE, D. More fizz to your buck: high impact aroma chemicals. Perf. & Flav., v. 25, p. 1-19, 2000.
72. LAMPARCZY, K. H., RADECKI, A. The role of electric interactions in the retention index concept-implications in quantitative structure-retention studies. Chromatographia, v. 18, p. 615-618, 1985.
73. LAMPARCZY, K. H. The role of electric interactions in the retention index concept-universal interaction indexes for GLC, HPLC, and TLC. Chromatographia, v. 20, p. 283-288, 1985.
74. POOLE, C. F., POOLE, S. K. Characterization of solvent properties of gas chromatographic liquid phase. Chem. Rev., v. 89, p. 377-395, 1989.

75. GOLOVNYA, R., MISHARINA, T. A. Characterization of selectivity of stationary phases from partial molar free-energies of solution standards. Chromatographia, v. 10, p. 658-660, 1977.
76. TARJÁN, G., NYIREDY, Sz., GYOR, M. ET AL. Thirtieth anniversary of the retention index according to Kováts in gas-liquid chromatography. J. Chromatogr., v. 472, p. 1-91, 1989.
77. EVANS, M. B., HAKEN, J. K. Recent developments in the gas chromatographic retention index scheme. J. Chromatogr., v. 472, p. 93-127, 1989.
78. BUDAHEGYI, M. V., LOMBOSI, E. R., MÉSZÁROS, S. Y., NYIREDY, Sz., TARJÁN, G., ET AL. 25th anniversary of the retention index system in gas-liquid-chromatography. J. Chromatogr., v. 271, p. 213-307, 1983.
79. KOVÁTS, E. Gas-chromatographische charakterisierung organischer verbindungen. 1. Retention indices aliphatischer halogenide, alkohole, aldehyde und ketone. Helv. Chim. Acta, v. 41, p. 1915-1932, 1958.
80. SUN, Z. L., LIU, M. C., HU, Z. D. Relationship between retention behavior and molecular-structure in HPLC – Correlation between solubility parameter and molecular properties. Chromatographia, v. 38, p. 599-608, 1994.
81. HANAI, T., HATANO, H., NIMURA, N., KINOSHITA, T. Computational chemical-analysis of the retention of phenols in reversed-phase liquid-chromatography. Analyst, v.119, p. 1167-1170, 1994.
82. PENG, C. T., HUA, R. L., MALTBY, D. Prediction of retention indexes. IV. Chain branching in alkylbenzene isomers with C₁₀₋₁₃ alkyl chains identified in a scintillator solvent. J. Chromatogr., v. 589, p. 231-239, 1992.
83. SUTTER, J. M., PETERSON, T. A., JURIS, P. C. Prediction of gas chromatographic retention indices of alkylbenzenes. Anal. Chim. Acta, v. 342, p. 113-122, 1997.
84. KALISZAN, R., FOKS, H. The relationship between the R_M values and the connectivity indices for pyrazine carbothioamide derivatives. Chromatographia, v. 10, p. 346-349, 1977.
85. KALISZAN, R. Correlation between the retention indices and the connectivity indices of alcohols and methyl esters with complex cyclic structure. Chromatographia, v. 10, p. 529-531, 1977.
86. MICHOTTE, I., MASSART, D. L. Molecular connectivity and retention indexes, J. Pharm. Sci., v. 66, p. 1630-1632, 1977.

87. WOLOSZYN, T. F., JURIS, P. C. Quantitative structure retention relationship studies of sulfur vesicants. Anal. Chem., v. 64, p. 3059-3063, 1992.
88. HEINZEN, V. E. F., YUNES, R. A. Relationship between gas chromatographic retention indices and molecular connectivity indices of chlorinated pesticides and structurally related compounds. J. Chromatogr., v. 598, p. 243-250, 1992.
89. HEINZEN, V. E. F., YUNES, R. A. Correlation between gas chromatographic retention indices of linear alkylbenzene isomers and molecular connectivity indices. J. Chromatogr. A, v. 654, p. 183-189, 1993.
90. HEINZEN, V. E. F., YUNES, R. A. Using topological indices in the prediction of gas chromatographic retention indices of linear alkylbenzene isomers. J. Chromatogr. A, v. 719, p. 462-467, 1996.
91. COLLANTES, E. R., TONG, W., WELSH, W. J., ZIELINSKI, W. L. Use of moment of inertia in comparative molecular field analysis to model chromatographic retention of nonpolar solutes. Anal. Chem., v.68, p. 2038-2043, 1996.
92. POMPE, M., NOVIC, M. J. Prediction of gas-chromatographic retention indices using topological descriptors. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 39, p. 59-67, 1999.
93. AL-HAJ, M. A., KALISZAN, R., BUSZEWSKI, B. Quantitative structure-retention relationships with model analytes as a means of an objective evaluation of chromatographic columns. J. Chromatogr. Sci., v. 39, p. 29-38, 2001.
94. HAKEN, J. K., SRISUKH, D. Gas chromatography of homologous esters. XV. Molecular retention indices of aliphatic esters. J. Chromatogr., v. 219, p. 45-52, 1981.
95. HAKEN, J. K. Retention plots of aliphatic esters. J. Chromatogr., v. 235, p. 513-516, 1982.
96. KORHONEN, I. O. O. Gas-liquid chromatographic analyses. 3. Glass-capillary gas-chromatography of chloromethyl monochloro esters of aliphatic C₃₋₁₂ normal carboxylic-acids. J. Chromatogr., v. 219, p. 306-311, 1981.
97. KOMÁREK, K., HORNOVA, L. CHURACEK, J. Glass-capillary gas-chromatography of homologous series of esters - separation of homologous series of esters of halogenated carboxylic-acids on a glass-capillary column

with the nonpolar stationary silicone phase – OV-101. J. Chromatogr., v. 244, p. 142-147, 1982.

98. SAURA-CALIXTO, F., GARCÍA-RASO, A. Correlations between Van der Waals' volume and retention index general equation applicable to different homologous series. Chromatographia, v. 14, p. 596-598, 1981.
99. SAURA-CALIXTO, F., GARCÍA-RASO, A. Capillary gas chromatography of esters. Correlations between structure and retention index. Chromatographia, v. 14, p. 143-147, 1981.
100. SAURA-CALIXTO, F., GARCÍA-RASO, A., Raso, M. A. Study of the application of magnitudes of energy and charge of molecular orbitals to GC retention-esters. J. Chromatogr. Sci., v. 22, p. 22-26, 1984.
101. YAN, A., ZHANG, R. LIU, M., HOOPER, M. A., ZHAO, Z. Large artificial neural networks applied to the prediction of retention indices of acyclic and cyclic alkanes, alkenes, esters, ketones and ethers. Computer Chem., v. 22, p. 405-412, 1998.
102. ESTRADA, E., GUTIERREZ, Y. Modeling chromatographic parameters by a novel graph theoretical sub-structural approach. J. Chromatogr. A, v. 858, p. 187-199, 1999.
103. GASSIOT-MATAS, M., FIRPO-PAMIES, G. Relationships between gas-chromatographic retention index and molecular-structure. J. Chromatogr., v. 187, p. 1-19, 1980.
104. PATTE, F., ETCHETO, M., LAFFORD, P. Solubility factors for 240 solutes and 207 stationary phases in gas-liquid-chromatography. Anal. Chem., v. 54, p. 2239-2247, 1982.
105. SAURA-CALIXTO, F., GARCÍA-RASO, A. Influence of Van der Waals' volume of ethers, esters, carbonyls and alcohols on retention in gas chromatography stationary phases of different polarity. Chromatographia, v.15, p. 771-775, 1982.
106. TAMURA, H., KIHARA, SH., SUGISAWA, H. A new identification method for aliphatic compounds using linear equations of the GC retention index value. Agricult. Biol. Chem., v. 54, p. 3171-3176, 1990.

107. VIDAL, J. P., ESTREGUIL, S., CANTAGREL, R. Quantitative-analysis of cognac carbonyl compounds at the ppb level by GC-MS of their o-(pentafluorobenzylamine) derivatives. Chromatographia, v.36, p. 183-186, 1993.
108. KÖRTVÉLYESI, T., GÖRGÉNYI, M., HÉBERGER, K. Correlation between retention indices and quantum chemical descriptors of ketones and aldehydes on stationary phases of different polarity. Anal. Chim. Acta, v. 428, p. 73-82, 2001.
109. STONE, A. J. The theory of intermolecular forces. New York: Oxford University Press Inc., 1996, 264 p.
110. KÖRTVÉLYESI, T., GÖRGÉNYI, M., SERES, L. Correlation of retention indices with Van der Waals' volumes and surface areas: alkanes and azo compounds. Chromatographia, v. 41, p. 282-286, 1995.
111. IVANCIUC, O., IVANCIUC, T., BALABAN, A. T. Quantitative structure-property relationship study of normal boiling points for halogen-/ oxygen-/ sulfur-containing organic compounds using the CODESSA program. Tetrahedron, v. 54, p. 9129-9142, 1998.
112. BALABAN, A. T. KIER, L. B. JOSHI, N., HALL, L. H. Correlations between chemical structure and normal boiling points of halogenated alkanes C-1-C-4. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 32, p. 233-237, 1992.
113. BALABAN, A. T., BASAK, S. C., COLBURN, T., GRUNWALD, G. D. Correlations between structure and normal boiling points of haloalkanes C-1-C-4 using neural networks. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 34, p. 1118-1121, 1994.
114. BALABAN, A. T., JOSHI, N., KIER, L. B. Correlations between chemical structure and normal boiling points of acyclic ethers, peroxides, acetals, and their sulfur analogs. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 32, p. 237-244, 1992.
115. BALABAN, A. T., MILLS, D., BASAK, S. C. Correlation between structure and normal boiling points of acyclic carbonyl compounds. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 39, p. 758-764, 1999.
116. CHEN, Y. Study on quantitative structure-property relationship of boiling points of aliphatic aldehydes and alkanones with topological indices of atomic ordinal number. Chinese Journal of Organic Chemistry, v. 21, p. 242-246,

2001.

117. WIENER, H. Structural determination of paraffin boiling points. J. Am. Chem. Soc., v. 69, p. 17-20, 1947.
118. BASAK, S. C., GUTE, B. D., GRUNWALD, G. D. Estimation of the normal boiling points of haloalkanes using molecular similarity. Croat. Chem. Acta, v. 69, p. 1159-1173, 1996.
119. LE, T. D., WEERS, J. G. Group contribution-additivity and quantum-mechanical models for predicting the molar refractions, indexes of refraction, and boiling points of fluorochemicals. J. Phys. Chem., v. 99, p. 13909-13916, 1995.
120. LOHNINGER, H. Evaluation of neural networks based on radial basis functions and their application to the prediction of boiling points from structural parameters. J. Chem. Inf. Comput. Sci., v. 33, p. 736-744, 1993.
121. HEINZEN, V. E. F. Estudo da relação entre estrutura e retenção cromatográfica através de índices topológicos. Florianópolis: Departamento de Química, UFSC, 1994. 140 p. (Tese, Doutorado em Química Analítica).
122. The Sadtler Standard Gas Chromatography Retention Index, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia, PA, USA, 1985.
123. HEINZEN, V. E. F., SOARES, M. F., YUNES, R. A. Semi-empirical topological method for the prediction of the chromatographic retention of cis- and trans-alkene isomers and alkanes. J. Chromatogr. A, v. 849, p. 495-506, 1999.
124. JUNKES, B. S., AMBONI, R. D. M. C., HEINZEN, V. E. F., YUNES, R. A. A semi-empirical topological method applied for the prediction of the chromatographic retention of branched alkenes. Chromatographia, aceito em julho de 2001.
125. JUNKES, B. S., AMBONI, R. D. M. C., HEINZEN, V. E. F., YUNES, R. A. Quantitative structure retention relationships (QSRR) using the optimal semi-empirical topological index for methyl branched alkanes produced by insects. Chromatographia, enviado em agosto de 2001.
126. SAURA-CALIXTO, F., BERMEJO, J. Métodos para análisis de aromas por cromatografía de gases. Anal. Bromatol., v. XXXI, p. 379-390, 1979.
127. MURESAN, S., BOLOGA, C., MRACEC, M., CHIRIAC, A., JASTORFF, B., SIMON, Z., NARÁY-SZABÓ, G. Comparative QSAR study with electronic and steric parameters for cAMP derivatives with large substituents in positions 2, 6, and 8. THEOCHEM, v. 342, p. 161-171, 1995.

128. WAGENER, M., SADOWSKI, J., GASTEIGER, J. Autocorrelation of molecular surface properties for modeling corticosteroid binding globulin and cytosolic – A receptor activity by neural networks. J. Am. Chem. Soc., v. 117, p. 7769-7775, 1995.
129. HÉBERGER, K., GÖRGENYI, M. Principal component analysis of Kováts indices for carbonyl compounds in capillary gas chromatography. J. Chromatogr. A, v. 845, p. 21-31, 1999.
130. WEAST, R. C., ASTLE, M. J. Handbook of data on organic compounds; Boca Raton: CRC Press, 1985.
131. DAUBERT, T. E., DANNER, R. P., Eds. Design Institute for Physical Property data (DIPR). Physical and thermodynamic properties of pure chemicals: Data Compilation; New York: Hemisphere, 1989, v. 1-4.
132. SCHNABEL, K. –O., BELITZ, H. –D., RANSON, C. v. Z. Untersuchungen zur struktur-aktivitäts-beziehung bei geruchsstoffen. 1. Mitteilung: Wahrnehmungsschwellenwerte und geruchsqualitäten von gesättigten aliphatischen und alicyclischen verbindungen mit sauerstoff-funktion. Lebensm. –Unters. –Forsch., v. 187, p. 215-223, 1988.
133. WOLD, S., ERIKSSON, L. Validation Tools. In: H. van de Waterbeemd. Chemometric Methods in Molecular Design. Weinheim; New York; Basel; Cambridge; Tokyo: VCH, 1995. 359 p. p. 309-318 (Capítulo 5.1).
134. GEORGAKOPOULOS, C. G. TSIKA, O. G., KIBURIS, J. C. Prediction of gas chromatographic retention times of anabolic steroids. Anal. Chem., v. 63, p. 2025-2028, 1991.
135. BERMEJO, J., GUILLEN, M. D. A study of Kováts retention indices of aliphatic saturated esters and their relation to the polarity of the stationary phase. J. Chromatogr., v. 318, p. 128-194, 1985.
136. SIMPSON, G. I. C., JACKSON, Y. A. Predictive strategies for determining retention indices of some allylic alcohols and their esters by gas chromatography. J. Chromatogr. A, v. 719, p. 462-467, 1996.
137. ASHES, J. R., HAKEN, J. K. Gas chromatography of homologous esters. V. Retention of aliphatic esters on non-polar, donor and acceptor stationary phases. J. Chromatogr., v. 60, p. 33-44, 1971.
138. LIDE, D. R. Handbook of chemistry and physics, 72^a Edição. USA: CRC Press, 1991.

139. ASHES, J. R., HAKEN, J. K. Gas chromatography of homologous esters. VI. Structure-retention increments of aliphatic esters. J. Chromatogr., v. 101, p. 103-123, 1974.
140. SOJÁK, L., OSTROVSKY, I. Propyl effect and retention-structure correlation as a means of gas chromatographic identification. J. Chromatogr., v. 406, p. 43-49, 1987.
141. MORRISON, R. T., BOYD, R. N. Organic Chemistry, 3ª Edição. Boston: Allyn and Bacon, Inc., 1975, Capítulo 19.