

LEDILEGE CUCCO PORTO

**AMPLIAÇÃO DO ÍNDICE SEMI-EMPÍRICO TOPOLÓGICO PARA
ALQUILBENZENOS E SUA APLICAÇÃO EM ESTUDOS DE
QSPR / QSRR**

Florianópolis, 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LEDILEGE CUCCO PORTO

**AMPLIAÇÃO DO ÍNDICE SEMI-EMPÍRICO TOPOLÓGICO PARA
ALQUILBENZENOS E SUA APLICAÇÃO EM ESTUDOS DE
QSPR / QSRR**

Relatório final apresentado à disciplina 5510-Estágio Supervisionado, do Curso de Química, da Universidade Federal de Santa Catarina, semestre 2004/2, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Professora Orientadora: Vilma Edite
Fonseca Heinzen

Florianópolis, 2004

Aos meus pais Valmarino e Berluze, que me completam, com carinho e palavras, e que sempre se dedicaram incentivando-me para que eu tivesse um futuro promissor...

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter permitido a realização deste sonho.

Aos meus pais Valmarino e Berluze e ao meu irmão Ledinério, que apesar da distância estão sempre presentes, e me estimularam nesta caminhada.

A Prof. Vilma Edite Fonseca Heinzen, a Prof. Berenice Junkes e ao Prof. Rosendo Augusto Yunes, pelo carinho e atenção, e pela contribuição em meu crescimento profissional.

Aos colegas de laboratório Marcelo e Anna Célia, pelas sugestões e pelo companheirismo.

Aos meus tios Veronice e Antônio e às minhas primas Kellen e Débora, pelo carinho e por terem sido minha segunda família aqui.

Aos amigos e colegas cultivados durante o curso, principalmente a Elisângela, Fernanda, Kerstin, Karen, Sílvia, Cesar e Maikon, pela generosa amizade e carinho que se consolidou durante todo o curso.

Aos professores de Química de Universidade Federal de Santa Catarina.

Aos amigos da Moradia Estudantil da Universidade Federal de Santa Catarina, em especial à Cristiane, Edinéia, Fabrícia, Juliana, Karina e tantos outros que não caberiam aqui.

"Para aprender a pensar é preciso primeiro aprender a dançar. Quem dança com as idéias descobre que pensar é alegria. Se pensar lhe dá tristeza é porque você só sabe marchar como soldado em ordem unida. Saltar sobre o vazio, pular de pico em pico. Não ter medo da queda. Foi assim que se construiu a ciência: não pela prudência dos que marcham, mas pela ousadia dos que sonham. Todo conhecimento começa com o sonho. O conhecimento nada mais é que a aventura pelo mar desconhecido, em busca da terra sonhada."
(Rubens Alves)

RESUMO

Neste estudo o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}) foi desenvolvido e otimizado com o objetivo de prever a retenção cromatográfica de alquilbenzenos em fase estacionária de baixa polaridade (esqualano a 100°C), através de um modelo de correlação.

Estudos de correlação quantitativa entre a estrutura molecular e a retenção cromatográfica (QSRR) de alquilbenzenos lineares, ramificados, substituídos na posição *orto*, *meta* e *para*, trissubstituídos e tetrassubstituídos, foram feitos utilizando o I_{ET} como único descritor, cujo desenvolvimento foi baseado no comportamento geral da retenção cromatográfica.

O prognóstico do índice de retenção cromatográfico foi testado para outras fases estacionárias, incluindo SE-30 (baixa polaridade) e Carbowax 20M (alta polaridade). Os melhores modelos de correlação foram obtidos para as fases de baixa polaridade, sendo que para fases polares outros tipos de interações ocorrem entre soluto e fase estacionária, porém as forças intermoleculares do tipo dispersivas e indutivas são predominantes.

A capacidade preditiva dos modelos foi avaliada, através de análise estatística, utilizando como parâmetros o coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2), desvio padrão (SD), bem como análise de validação interna, através do procedimento da validação cruzada (r^2_{CV}), e análise de validação externa do modelo.

O I_{ET} também foi aplicado para o prognóstico de outras propriedades físico-químicas, dependentes das interações intermoleculares, como temperatura de ebulição, volume de van der Waals, refratividade molar, coeficiente de partição octanol-água ($\log P$) e volume molar, bem como para atividade tóxica, descrita em termos de coeficientes de adsorção no solo, através dos valores de K_{OM} e pC_{20} . A qualidade estatística obtida para cada um dos modelos foi considerada muito boa, inclusive para $\log P$, onde geralmente o erro experimental é maior do que para outras propriedades físico-químicas.

Os modelos obtidos apresentaram bons níveis de precisão e exatidão para a classe de compostos estudada, gerando assim boas perspectivas de aperfeiçoamento e ampliação em estudos de QSAR / QSPR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: 3-metilhexano representado na forma de grafo molecular.....	13
Figura 2: Correlação entre os índices de retenção experimentais e a posição do grupo fenil na cadeia carbônica contendo de 10 (■), 11 (●), 12 (▲) e 13 (▼) átomos de carbono.....	30
Figura 3: Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais e calculados para 122 alquilbenzenos.....	31
Figura 4: Regressão linear simples para índices de retenção experimentais em função dos calculados, para um grupo teste de validação externa constituído por 12 alquilbenzenos.....	36
Figura 5: Correlações lineares simples entre os índices de retenção experimentais (IR_{EXP}) e calculados (IR_{CALC}) para 34 alquilbenzenos em: (a) esqualano, (b) SE-30 e (c) carbowax 20M.....	38
Figura 6: Correlação linear simples entre o coeficiente de adsorção no solo (ρC_{20}) experimental e calculado para uma série homóloga de alquilbenzenos em água dura (300 mg/L de $CaCO_3$).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de C_i para átomos de carbono primários, secundários, terciários, quaternários e átomos de carbono dos alquilbenzenos lineares, ramificados, substituídos na posição orto, meta e para, trissubstituídos e tetrassubstituídos.....	26
Tabela 2: Valores de índices de retenção experimentais em esqualano a 100°C, índices de retenção calculados, $\Delta IR (IR_{EXP} - IR_{CALC})$ e valores de I_{ET} para 122 alquilbenzenos.....	31
Tabela 3: Índices de retenção experimentais, calculados, $\Delta IR (IR_{EXP} - IR_{CALC})$ e valores de I_{ET} para um grupo externo de 12 alquilbenzenos.....	36
Tabela 4: Equações lineares das correlações quantitativas entre estrutura e propriedade (QSPR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}).....	40
Tabela 5: Equações lineares simples das correlações quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}).....	42

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 Correlação Quantitativa entre Estrutura molecular e Propriedade – QSPR	10
2.2 Descritores moleculares	11
2.2.1 Descritores Topológicos	12
2.2.2 Conceito de Grafo Molecular	12
2.3 Correlação Quantitativa entre Estrutura química e Retenção Cromatográfica – QSRR	13
2.3.1 Interações intermoleculares	14
2.3.2 Índice de Retenção Cromatográfico	16
2.4 Teoria e desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico	17
2.5 Classe de compostos estudada	19
3 OBJETIVOS.....	21
4 METODOLOGIA	22
4.1 Índice de retenção de Kováts	22
4.2 Cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}).....	23
4.3 Análise de regressão e validação dos modelos de QSRR	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1 Aplicação do Índice Semi-Empírico Topológico.	37
5.1.1 Fases estacionárias com diferentes polaridades.....	37
5.1.2 Estudos de QSPR e QSAR	39
6 CONCLUSÃO	43
7 BIBLIOGRAFIA	44

1 INTRODUÇÃO

Um dos desafios para os químicos é a capacidade de poder prever as propriedades das substâncias antes de elas terem sido sintetizadas.

A correlação entre a estrutura química e as propriedades moleculares, tais como retenção cromatográfica e atividade biológica, são importantes na predição de propriedades químicas além de auxiliar na otimização da síntese de novos compostos.

Modelos matemáticos têm sido propostos como um método alternativo na caracterização e identificação de compostos orgânicos, havendo um crescente progresso nesta área, devido aos avanços computacionais e estatísticos, bem como o aprimoramento de dados experimentais.

A retenção cromatográfica tem um papel importante em estudos de correlação quantitativa entre estrutura química e propriedade, QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships), devido a sua importância para a química analítica, identificando e quantificando diferentes compostos.

Nos últimos anos o uso de descritores topológicos tem representado uma importante ferramenta em estudos de QSPR. Diversos descritores foram desenvolvidos com o intuito de quantificar características estruturais, identificando diferenças nas moléculas, visando otimizar os valores para determinadas propriedades físico-químicas e, por meio deles, fundamentar o planejamento de novas substâncias de interesse biológico.

O Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}), baseado no comportamento geral da retenção cromatográfica, tem encontrado considerado sucesso na previsão de algumas propriedades físicas, químicas e biológicas de uma variada classe de compostos orgânicos, podendo ser utilizado para auxiliar na identificação destes compostos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Correlação Quantitativa entre Estrutura molecular e Propriedade – QSPR

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

Métodos para a obtenção de correlações quantitativas entre estrutura molecular e atividade QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships)¹ e/ou propriedades (QSPR) baseiam-se no fato de que a estrutura de uma molécula, quer nos aspectos estéreos ou eletrônicos, deve conter as informações responsáveis por suas propriedades físicas, químicas ou biológicas. Estas informações podem ser representadas de forma quantitativa por parâmetros numéricos para a atividade e/ou propriedade. A possível correlação entre a estrutura molecular e a atividade e/ou propriedade que se quer otimizar deve ser expressa em termos de relações matemáticas simples que permitam ao mesmo tempo fazer previsões de atividade/propriedade para sistemas análogos e, principalmente, permitam a interpretação do processo em termos químicos.²

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 entre os descritores e a propriedade que se quer otimizar.^{2,3}

Os modelos de QSPR são modelos matemáticos capazes de prognosticar variáveis contínuas, como ponto de ebulição, concentrações de odor, atividade antiviral, toxicidade, ou classificar qualitativamente variáveis discretas, como por exemplo, doce/amargo, tóxico/não tóxico, carcinogênico/não carcinogênico.³

As etapas para o desenvolvimento de um modelo de QSPR são: obtenção da fonte de dados experimentais, seleção de descritores moleculares, obtenção do modelo de QSPR e análise estatística, prognósticos, teste dos prognósticos e a forma final do modelo de QSPR.⁴

O modelo desenvolvido deve auxiliar na previsão de compostos hipotéticos ou ainda na pesquisa de novos compostos que apresentem propriedades consideradas relevantes.⁵

2.2 Descritores moleculares

Descritores moleculares são termos que caracterizam um aspecto específico de uma molécula. Podem ser classificados como topológicos, eletrônicos, geométricos ou ainda combinados.⁶

Os descritores geométricos possibilitam a diferenciação de moléculas semelhantes, tendo como exemplo destes descritores, momentos de inércia, volume molar, área de superfície molecular, área total, etc.⁵

Já os descritores eletrônicos, calculados através da química quântica, expressam em princípio as propriedades eletrônicas das moléculas e suas interações, onde está incluída a energia total (ET), energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO), energia do orbital desocupado de mais baixa energia (LUMO), polarizabilidade, momento de dipolo (μ), etc.⁵

Tanto os descritores geométricos quanto os descritores eletrônicos são calculados por métodos químico-quânticos semi-empíricos, bastante desenvolvidos nos últimos anos.⁵

Os descritores que reúnem informações tanto eletrônicas quanto geométricas são denominados de descritores combinados, como o descritor eletrotológico que fornece informações sobre o ambiente topológico de cada átomo e sobre as interações eletrônicas devido à presença de outros átomos na molécula.⁵

Há também os índices topológicos, obtidos a partir da estrutura bidimensional de uma molécula que refletem a conectividade entre os átomos, caracterizando o tamanho e a forma molecular. Esta classe de descritores será objeto do presente estudo.⁵

Os índices mais comuns são os de Wiener, Randic, Balaban, e os índices de conectividade molecular, os índices Kaapa e os índices do estado eletrotológico desenvolvidos por Kier e Hall.

2.2.1 Descritores Topológicos

Sabe-se que a topologia molecular determina propriedades moleculares, características químico-quânticas, termodinâmicas e algumas atividades biológicas. Sendo assim, muitos descritores topológicos foram sugeridos nas últimas décadas.⁷

Os descritores topológicos têm encontrado considerável sucesso na previsão de uma grande variedade de propriedades físicas, químicas ou biológicas. Propriedades tais como calor de vaporização, ponto de ebulição, refratividade molar, coeficiente de partição, tempo de retenção cromatográfica, etc., têm sido correlacionadas com descritores derivados dos índices topológicos. Estes índices também vêm sendo empregados na obtenção de correlação com diferentes atividades biológicas.²

A análise topológica de uma molécula começa pela adoção de uma representação apropriada para esta estrutura. Esta representação é baseada no esqueleto molecular, o qual contém a rede de ligações químicas, incluindo os átomos e as conexões entre eles, que é chamada de grafo molecular.^{2,8}

O termo índice topológico indica a caracterização da molécula por um simples número, ou seja, um objeto tridimensional (molécula) é descrito por um objeto unidimensional (índice topológico), e apesar da análise topológica ignorar considerações estruturais importantes, ela tem se mostrado eficiente na predição de uma variedade de propriedades químicas.^{2,4}

2.2.2 Conceito de Grafo Molecular

Grafo é um conceito preferencialmente topológico e tem sido útil em estudos de correlação estrutura-propriedade e estrutura-atividade. Tal representação é constituída de vértices, representada pelos átomos, e linhas representadas pelas ligações. Para simplificar sua manipulação representam-se os grafos omitindo-se os átomos de hidrogênio e suas ligações, representando-se apenas o esqueleto molecular. O comprimento e o ângulo de uma linha não importam.⁹

A figura 1 mostra a estrutura esquelética do 3- metilhexano.

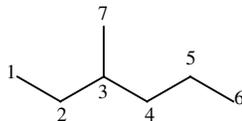


Figura 1: 3-metilhexano representado na forma de grafo molecular.

2.3 Correlação Quantitativa entre Estrutura química e Retenção Cromatográfica – QSRR

Estudos de QSRR (Quantitative Structure-Retention Relationships) têm basicamente duas aplicações importantes, a previsão da retenção cromatográfica e o auxílio na explicação do comportamento da retenção soluto-fase estacionária dentro da coluna.¹⁰

O objetivo de estudos de QSRR é prever o comportamento da retenção baseado em propriedades dos analitos, o que envolve considerar seus principais descritores e correlacioná-los com os dados de retenção, sendo possível investigar como a forma de uma molécula afeta a retenção cromatográfica. Um das vantagens que a cromatografia tem sobre outros sistemas é que todas as variáveis podem ser mantidas constantes ou controladas, e assim a estrutura do analito é a única variável independente no sistema, podendo prontamente render dados precisos e reprodutíveis.¹¹

O comportamento das moléculas em um dado sistema por cromatografia gasosa resulta de interações entre estas moléculas e a fase estacionária, e estas interações dependem da natureza do composto e da fase. A força destas interações bem como a sua natureza pode ser descrita através das características estruturais.¹⁰

Com a alteração de certas condições cromatográficas, tais como temperatura e fase estacionária, ocorrem mudanças na retenção dos compostos analisados. Estas mudanças podem ser tratadas como fontes de informação a respeito da habilidade destes compostos estarem envolvidos em diferentes tipos de interações intermoleculares.¹⁰

2.3.1 Interações intermoleculares

As forças intermoleculares (soluto-fase estacionária) surgem de uma atração eletrostática entre nuvens de elétrons e núcleos atômicos. São fracas, se comparadas às ligações covalentes ou iônicas, e são geralmente classificadas em duas categorias distintas. A primeira corresponde às forças direcionais de indução e de dispersão (forças de van der Waals), que são as não específicas. Ao segundo grupo pertencem a ligação de hidrogênio e as forças de transferência de carga ou forças receptoras-doadoras de pares de elétrons. Este último grupo pertence às forças direcionadas específicas.^{12,13}

Interações não específicas (forças de van der Waals)

- 1- forças íon-dipolo;
- 2- forças dipolo-dipolo;
- 3- forças dipolo-dipolo induzido;
- 4- forças dipolo instantâneo-dipolo induzido (forças de dispersão de London)

Interações específicas

- 1- ligações de hidrogênio;
- 2- interações doadoras receptoras de pares de elétrons (interações DPE/RPE);¹²

A distribuição de um analito entre a fase móvel e estacionária depende das forças existentes entre as moléculas do analito e aquelas de cada fase (móvel e estacionária). A magnitude das forças que atuam entre o analito e a fase estacionária depende da natureza das forças que atuam entre cada molécula deste e da fase, de suas probabilidades de interação e da superfície de contato.⁹

Forças de orientação (dipolo-dipolo)

Ocorrem através de forças de van der Waals, que são interações fracas. É a medida das forças resultantes de campos elétricos gerados por moléculas a longa distância. São interações envolvendo moléculas que apresentam momento de dipolo

permanente, sendo conseqüentemente interações características de moléculas polares.^{5,9}

Forças de indução (dipolo-dipolo induzido)

São interações onde ocorrem atrações entre uma molécula possuindo um momento de dipolo permanente e uma molécula não polar. A presença de moléculas que tem dipolos permanentes pode distorcer a distribuição de carga elétrica em outras moléculas vizinhas, mesmo as que não possuem dipolos (apolares), através de uma polarização induzida. Estas forças são consideradas fracas e não dependem da temperatura.^{5,9,13}

Forças de dispersão (dipolo instantâneo-dipolo induzido)

Estas forças estão associadas com todos os íons e moléculas, mesmo em moléculas que não possuem momento de dipolo permanente existe uma força de atração, devido à formação de dipolos instantâneos. As forças deste tipo de interação são proporcionais ao número de elétrons da molécula. Assim, quanto maior a área superficial ou o volume molecular, maior as forças dispersivas. Estes dipolos instantâneos não podem orientar-se para um alinhamento de suas moléculas, mas eles podem induzir a polarização das moléculas adjacentes, resultando em forças atrativas. As forças de dispersão são predominantes entre os três tipos de interações de van der Waals, sendo consideradas fracas e também independentes da temperatura.^{5,13}

Ligações de Hidrogênio

As interações de hidrogênio são geralmente dez vezes mais fortes que as forças de interações intermoleculares não específicas, porém dez vezes mais fracas que as ligações covalentes simples. Ocorre entre átomos de hidrogênio ligados a elementos como o oxigênio, flúor ou nitrogênio, com átomos de O, N ou F de outras moléculas.^{5,13}

2.3.2 Índice de Retenção Cromatográfico

Após a introdução da cromatografia gasosa, a partir de 1950, tornou-se necessário o uso de um sistema uniforme de dados, para a comparação destes entre laboratórios. E então, Kováts, em 1958, introduziu o conceito de índice de retenção em cromatografia gás-líquida, onde a retenção cromatográfica da substância em estudo é relacionada com a retenção cromatográfica de uma série homóloga de n-alcenos, que são usados como padrão.⁵

Com este conceito, além de uniformizar informações a respeito da retenção cromatográfica, pode-se utilizá-lo para compreender relações existentes entre os índices de retenção e grandezas físico-químicas como temperatura de ebulição, peso molecular, número de átomos de carbono e outras.⁵

O índice de retenção de um soluto é um parâmetro importante no estudo de QSRR e QSAR. O valor do índice de retenção é determinado pelas características estruturais dos compostos analisados, pela posição dos grupos funcionais, posição da dupla ligação e por efeitos estéreo.^{14,15}

A retenção cromatográfica depende principalmente das interações entre o soluto e as moléculas da fase estacionária, da natureza da fase estacionária, da temperatura da coluna, da estrutura e da natureza química do composto, depende também do número de átomos de carbono, do grau de substituição e da posição destas substituições. As interações moleculares que governam a separação cromatográfica que devem ser consideradas são as de dispersão, indução, orientação e interações do tipo doador-receptor e ligações de hidrogênio. As forças associadas a estas interações podem estar relacionadas com o comportamento topológico, geométrico e eletrônico destas moléculas.³

Kováts introduziu uma equação que calcula o índice de retenção de qualquer composto, onde o índice de retenção I de um determinado analito, a uma determinada temperatura, pode ser calculado por:

$$I_{i(T)} = 100 + 100 \frac{\log t'_{R(i)} - \log t'_{R(z)}}{\log t'_{R(z+1)} - \log t'_{R(z)}} \quad (1)$$

Onde I_i é o índice de retenção do composto i , $t'_{R(i)}$ é o tempo de retenção ajustado do composto x e $t'_{R(z+1)}$ e $t'_{R(z)}$ são os tempos de retenção ajustados de hidrocarbonetos (n -alcanos) com o número de átomos de carbono $z+1$ e z que são, respectivamente, maior e menor do que o tempo de retenção ajustado do composto desconhecido.¹⁶

Em cromatografia gasosa, a propriedade medida é o tempo de retenção total, que é a soma do tempo de retenção ajustado e o tempo morto. O tempo morto é o tempo necessário que uma substância inerte leva para atravessar a coluna cromatográfica.¹⁶

O sistema de identificação a partir dos índices de retenção apresenta grandes vantagens sobre outros métodos, devido à facilidade de cálculo e principalmente por ele variar pouco e quase linearmente com a temperatura (para colunas pouco polares), de maneira que torna fácil a interpolação.¹⁶

2.4 Teoria e desenvolvimento do Índice Semi-Empírico Topológico

A correlação entre o índice de retenção cromatográfico e o número de átomos de carbono para n -alcanos obedece a uma escala linear, de acordo com a convenção de Kováts. Mas para alcanos ramificados, há um desvio da linearidade, já que para carbonos terciários e quaternários a retenção diminui devido o efeito estéreo causado pelos carbonos vizinhos.⁸

O método de Kováts fundamenta-se no princípio de que o índice de retenção de uma molécula deve-se a soma das contribuições de cada átomo de carbono (100 u.i. para cada), funcionando apenas para carbonos lineares, falhando para hidrocarbonetos ramificados. Para linearizar estas equações Heinzen e Yunes⁸ propuseram um método que considerasse a contribuição de todos os átomos presentes na molécula com índices numéricos. Sendo assim, em 1999, Heinzen, Yunes e Soares¹⁷ introduziram um novo índice, denominado de Índice Semi-

Empírico Topológico (I_{ET}), atribuindo valores numéricos aproximados de 100 u.i. para o átomo de carbono primário, de acordo com Kováts; 90 para átomos de carbono secundários; 80 para carbonos terciários e 70 para átomos de carbono quaternários. Para torná-los mais adequados para a consideração topológica estes valores foram divididos por 100 (valores de C_i da Tabela 1, pág. 26).¹⁷

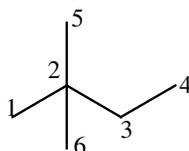
Este índice baseia-se na suposição de que a retenção de um átomo de carbono, que é causada pela sua interação com a fase estacionária e seu peso molecular, é diminuída pelos efeitos estéreos de seus vizinhos. A determinação do grau ou do valor do efeito estéreo presente em cada átomo de carbono depende também do tamanho do substituinte e não somente do seu grau de substituição (primário, secundário, terciário ou quaternário). Como as tendências dos desvios de linearidade são logarítmicas, é também necessário adicionar o valor do logaritmo do átomo(s) de carbono adjacente(s) de acordo com a sua característica como carbono primário, secundário, terciário ou quaternário.⁸

Através destas observações teóricas e dados experimentais obteve-se uma equação matemática para calcular o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}), que é expressa por:¹⁸

$$I_{ET} = \sum_i (C_i + \delta_i) \quad (2)$$

$$\delta_i = \log C_1 + \log C_2 + \log C_3 + \dots + \log C_i \quad (3)$$

Onde C_i é o valor de cada átomo i da molécula e δ_i é a soma do logaritmo de cada átomo de carbono vizinho. A molécula do 2,2-dimetilpropano, é um exemplo de cálculo para o I_{ET} :



$$C_1 = \text{-CH}_3 = C_1 + \log C_2 = 1,0 + \log 0,7$$

$$C_2 = \text{>C<} = C_2 + \log C_1 + \log C_3 + \log C_5 + \log C_6 = 0,7 + \log 0,9 + 3(\log 1,0)$$

$$C_3 = \text{-CH}_2\text{-} = C_3 + \log C_4 + \log C_2 = 0,9 + \log 1,0 + \log 0,7$$

$$C_4 = \text{-CH}_3 = C_4 + \log C_3 = 1,0 + \log 0,9$$

$$C_5 = \text{-CH}_3 = C_5 + \log C_2 = 1,0 + \log 0,7$$

$$C_6 = -\text{CH}_3 = C_6 + \log C_2 = 1,0 + \log 0,7$$

$$I_{ET} = 4,8889$$

O índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}), mostrou ser eficiente no prognóstico da retenção cromatográfica de uma série de compostos. Foi primeiramente empregado para prognosticar o índice de retenção de alcanos ramificados¹⁹, e depois aperfeiçoado, resultando numa QSRR para alcanos ramificados e alcenos lineares, incluindo isômeros *cis* e *trans* de alcenos lineares¹⁷.

Este índice foi posteriormente ampliado para estimar também a retenção cromatográfica de ésteres²⁰, álcoois²¹, aldeídos e cetonas^{22,23}, em fases estacionárias de baixa polaridade, onde foram empregadas as mesmas considerações gerais observadas no desenvolvimento do I_{ET} para alcanos e alcenos.

2.5 Classe de compostos estudada

Os compostos aromáticos provêm de dois grandes reservatórios de matéria orgânica existentes na Terra, o carvão e o petróleo. Do alcatrão da hulha, obtêm-se por destilação fracionada diversos compostos aromáticos como benzeno, tolueno, xilenos, etc. O petróleo constitui, atualmente, a principal fonte das enormes quantidades de benzeno, tolueno e xilenos necessários para a produção de produtos químicos e combustíveis.²⁴

Os alquilbenzenos são introduzidos na natureza pela degradação de detergentes sulfonados de alquilbenzeno linear (LAS, do inglês "linear alkylbenzene sulphonate"). São úteis como marcadores de esgoto e também no rastreamento do transporte de contaminantes de suas fontes, devido à sua estabilidade em sedimentos. Além disso são também empregados como indicadores de poluição ambiental por produtos do petróleo. Embora haja teoricamente milhares de alquilbenzenos, aqueles aos quais o homem apresenta a maior chance de estar exposto, incluem o tolueno (metilbenzeno) e o etilbenzeno.²⁵

Os vazamentos de postos de combustíveis em águas subterrâneas, problema que vem se agravando com o crescente aumento populacional e das atividades industriais, vêm contribuindo para o aumento dos problemas ambientais. Os BTXs

(benzeno, tolueno e xilenos), são compostos que apresentam elevado grau de toxicidade, e são os principais componentes da gasolina.²⁶

A entrada de hidrocarbonetos no meio ambiente está associada aos processos de descargas industriais, principalmente refinarias de petróleo, e de esgotos industriais, conduzindo à contaminação dos ambientes naturais. Os LAS estão entre os grupos mais estudados de produtos químicos tóxicos ao meio ambiente e constituem também um dos mais importantes surfactantes de consumo atual.²⁷

Nos últimos anos, a biodegradação dos alquilbenzenos lineares foi amplamente pesquisada por diversos autores assim como inúmeros trabalhos foram publicados a fim de investigar o seu impacto no meio ambiente.

A biodegradabilidade dos alquilbenzenos está relacionada ao grau de alquilação, sendo que a taxa de biodegradação diminui com o aumento crescente de substituintes alquil. Alguns isômeros são mais suscetíveis a biodegradação do que outros, e esta é controlada pela posição dos substituintes alquil no anel aromático. Alguns estudos revelam que em águas contaminadas por derramamentos de óleo, as espécies 1,2,3-trimetilbenzeno e 1,2,3,4-tetrametilbenzeno foram mais resistentes a biodegradação do que outros alquilbenzenos tri e tetrassubstituídos.²⁸

Como exemplo destes compostos, pode-se citar a utilização do tolueno para a fabricação de tintas, vernizes, lacas, diluentes, adesivos e explosivos, e ainda como agente de extração nas indústrias química e farmacêutica. Os Xilenos, podem ser usados na fabricação de resinas sintéticas, tintas, vernizes e lacas, e ainda na composição de diluentes. O *Orto*-xileno é usado na fabricação de plastificantes para PVC (policloreto de vinila), resinas de poliéster insaturadas, usadas em compósitos de fibra de vidro com aplicações em barcos, placas de circuitos internos de computadores e na indústria de tintas e resinas alquílicas. Enquanto o *Para*-xileno é utilizado como matéria-prima na produção de DMT (Dimetil tereftalato) e PTA (ácido tereftálico).²⁹

Muitos estudos de QSPR para prever a retenção cromatográfica e outras propriedades de alquilbenzenos foram realizados nos últimos anos.^{30,31,32}

Para fins de estudos de QSPR, os alquilbenzenos foram selecionados devido a sua importância para a indústria petroquímica, e como poluentes ambientais.

3 OBJETIVOS

Ampliar o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}) para prognosticar a retenção cromatográfica, em fases estacionárias de baixa polaridade, de alquilbenzenos, a fim de estabelecer correlação quantitativa entre estrutura molecular e retenção cromatográfica (QSRR).

Aplicar o I_{ET} para outras propriedades físico-químicas e biológicas, que dependam das forças de interações intermoleculares.

Verificar a habilidade de previsão dos modelos obtidos através de testes que medem a estabilidade externa e interna do modelo.

4 METODOLOGIA

4.1 Índice de retenção de Kováts

Foram obtidos os índices de retenção de 122 alquilbenzenos que possuem de 7 a 19 átomos de carbono, subdivididos em alquilbenzenos lineares, ramificados, substituídos na posição *orto*, *meta* e *para*, trissubstituídos e tetrassubstituídos. Os valores de índices de retenção foram extraídos da literatura em diferentes fases estacionárias de baixa polaridade e em várias temperaturas, incluindo esqualano (100°C; 96°C; 95,4-140°C)^{33,34,35}, OV-101 (100°C)³⁶, DB-1³⁷ e SE-30³⁸.

Em artigos recentemente publicados de alquilbenzenos, mostrou-se que a melhor reprodutibilidade interlaboratorial de dados de retenção foi obtida em fases estacionárias de baixa polaridade: esqualano e polisiloxanos substituídos. Entretanto, devido à baixa estabilidade de temperatura do esqualano e demora em análise de alquilbenzenos com mais de nove átomos de carbono, os polisiloxanos substituídos não polares OV-101 e o SE-30 são preferíveis.¹⁵

Os valores de índices de retenção foram todos extrapolados para a fase estacionária esqualano (100°C), com o objetivo de uniformizar os dados de retenção para uma única fase estacionária apolar, de acordo com as seguintes equações:

$$IR_{\text{squalano } 100^{\circ}\text{C}} = 3,90359 + 0,99797 \cdot IR_{\text{squalano } 96^{\circ}\text{C}} \quad (4)$$

$$IR_{\text{squalano } 95,4-140^{\circ}\text{C}} = 42,68448 + 0,96753 \cdot IR_{\text{squalano } 100^{\circ}\text{C}} \quad (5)$$

$$IR_{\text{OV-101}} = 7,99691 + 0,99877 \cdot IR_{\text{squalano } 100^{\circ}\text{C}} \quad (6)$$

$$IR_{\text{squalano } 100^{\circ}\text{C}} = 2,19091 + 0,95624 \cdot IR_{\text{DB-1}} \quad (7)$$

$$IR_{\text{SE-30}} = 14,4789 + 0,98284 \cdot IR_{\text{squalano } 100^{\circ}\text{C}} \quad (8)$$

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

As mesmas considerações para o desenvolvimento do método semi-empírico topológico empregado na previsão de índices de retenção de alcanos e alcenos^{17,39}, foram empregadas para este grupo de compostos.

Os valores de C_i atribuídos aos átomos das moléculas foram baseados nos resultados do comportamento cromatográfico experimental destas moléculas, bem como em suposições teóricas.

Primeiramente as moléculas são representadas por grafos moleculares, e a contribuição dos átomos de carbono e do fragmento (=C<) para a retenção cromatográfica de alquilbenzenos é representada por um único símbolo C_i . Assim o I_{ET} para alquilbenzenos pode ser calculado através da equação 2:

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

Sendo C_i , neste caso, o valor atribuído ao fragmento (=C<) ou a cada átomo i da molécula, e δ_i é a soma do logaritmo dos valores de cada átomo de carbono adjacentes ao átomo i .

Os valores atribuídos ao fragmento (=C<) e aos átomos de carbono C_i para alquilbenzenos foram obtidos segundo as etapas descritas abaixo:

- ✓ Os alquilbenzenos foram agrupados em alquilbenzenos lineares, ramificados, substituídos na posição *orto*, *meta* e *para*, trissubstituídos e tetrassubstituídos.
- ✓ I_{ET} 's "aproximados" (I_{ET} apr), para o benzeno e alquilbenzenos lineares, foram calculados através da equação obtida previamente para alcanos lineares contendo de 4 a 12 átomos de carbono¹⁷, empregando o índice de Kováts.
[$IR_{EXP} = -47,34694 + (123,68584 \cdot I_{ET} \text{ apr})$, $r = 1,00$, $SD = 1,07 \cdot 10^{-13}$, $n = 9$]
- ✓ Através do I_{ET} aproximado para o benzeno, foi calculado o valor de C_i do fragmento (=CH-).
- ✓ Os valores de C_i para os átomos de carbono primários (-CH₃) e secundários (-CH₂-), previamente atribuídos por Heinzen e Yunes¹⁷, o valor do fragmento (=CH-) calculado anteriormente, e os valores de I_{ET} aproximado, foram

empregados na equação 2 para a determinação do valor do fragmento (=C<) substituído, dos alquilbenzenos lineares.

- ✓ Para os outros grupos classificados, o I_{ET} aproximado foi calculado através da equação obtida para os alquilbenzenos lineares.

$$[I_{R_{EXP}} = -47,01474 + (123,67663 \cdot I_{ET \text{ apr}}), r = 0,99997, SD = 3,066, n = 13]$$

- ✓ O cálculo para o fragmento (=C<) dos alquilbenzenos ramificados foi feito de maneira análoga aos alquilbenzenos lineares, e os valores de C_i dos átomos de carbono terciários (-CH<) e quaternários (>C<), previamente atribuídos por Heinzen e Yunes¹⁷ foram considerados.
- ✓ Os alquilbenzenos dissubstituídos foram agrupados segundo a posição das ramificações, em *orto*, *meta* e *para*. O valor de C_i de cada carbono substituído foi calculado com relação ao tipo de substituinte. Estes valores foram estimados de acordo com o comportamento cromatográfico observado, com o objetivo de diferenciar valores de I_{ET} entre os isômeros.
- ✓ Para alquilbenzenos trissubstituídos e tetrassubstituídos, os valores de C_i foram obtidos levando em consideração a posição de uma substituição em relação à outra, usando os mesmos valores calculados previamente para os alquilbenzenos dissubstituídos nas posições *orto*, *meta* e *para*.

4.3 Análise de regressão e validação dos modelos de QSRR

Foi empregada na obtenção dos modelos de QSRR a técnica de regressão linear simples, através do programa computacional Origin⁴⁰. Os parâmetros estatísticos, coeficiente de correlação (r), desvio padrão (SD) e coeficiente de determinação (r^2) foram empregados para testar as equações de regressão. Para testar a validade dos modelos obtidos, bem como o potencial de previsão, o modelo de validação cruzada (r^2_{CV})⁴¹ foi utilizado. Este segue o esquema “leave-one-out” e foi executado pelo programa computacional Bilin⁴². Além disso, para provar a validade e estabilidade dos modelos, foi usado o método de “validação externa”.

Validação Interna

O método de validação cruzada é considerado um teste de validação interno do modelo de correlação, e as etapas envolvidas consistem em: remover uma (“leave-one-out”) ou mais amostras i do conjunto de calibração e construir o modelo, depois se usa o modelo para prever os dados removidos \hat{C}_i e calcula-se o r^2_{CV} definido pela fórmula:

$$r^2_{CV} = \frac{\sum (C_i - \hat{C}_i)^2}{\sum (C_i - C)^2} \quad (9)$$

Onde C_i e \hat{C}_i são os valores experimentais e previstos respectivamente, e C é o valor médio de C_i .⁴¹

Validação externa

Um grupo de compostos externos, que não se encontra no conjunto original de dados da construção do modelo, é usado como teste na validação externa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de C_i empregados no cálculo do Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}) estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de C_i para átomos de carbono primários, secundários, terciários, quaternários e átomos de carbono dos alquilbenzenos lineares, ramificados, substituídos na posição *orto*, *meta* e *para*, trissubstituídos e tetrassubstituídos.

Fragmento	Posição fragmento	C_i
-CH ₃	-	1,0
-CH ₂ -	-	0,9
-CH<	-	0,8
>C<	-	0,7
=CH-	-	0,9683
=C< ^a	<i>monosubstituído</i>	0,9263
	<i>orto</i>	0,9535
	<i>meta</i>	0,9176
	<i>para</i>	0,9173
=C< ^b	<i>monosubstituído</i>	0,8927
	<i>orto</i>	0,8767
	<i>meta</i>	0,8564
	<i>para</i>	0,8774
=C< ^c	<i>monosubstituído</i>	0,8401
	<i>orto</i>	0,7700
	<i>meta</i>	0,8062
	<i>para</i>	0,8237
=C< ^d	<i>monosubstituído</i>	0,8045
=C< ^e	<i>monosubstituído</i>	0,7576
=C< ^f	2	0,6275
	3	0,5407
	4	0,4959
	5	0,4738
	6	0,4564

Fragmento	Posição fragmento	C_i
=C< ^g	<i>monosubstituído</i>	0,7788
	<i>meta</i>	0,7181
	<i>para</i>	0,7624
=C< ^h	<i>monosubstituído</i>	0,8019
	<i>orto</i>	0,7357
	<i>meta</i>	0,7304
	<i>para</i>	0,7836

a = metil; b = etil, c = cadeia de 3-10 átomos de carbono; d = cadeia de 11-13 átomos de carbono; e = ramificação posição α , β e γ (até 6 átomos de carbono); f = ramificação na posição α (10-13 átomos de carbono); g = carbono quaternário; h = isopropil.

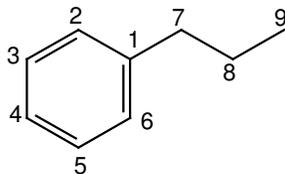
Foram atribuídos valores específicos para os átomos de carbono das moléculas, baseados na teoria aplicada ao desenvolvimento do I_{ET}, levando em consideração o comportamento geral cromatográfico dos compostos medidos em esqualano a 100°C, e em considerações teóricas.

Em fases estacionárias não polares, dois importantes tipos de interações contribuem para a retenção cromatográfica destes compostos: forças de indução e de dispersão. Forças de dispersão estão relacionadas com o fator estéreo, tamanho molecular e ramificação da cadeia, já as forças de indução estão relacionadas com o momento de dipolo permanente.

Para o fragmento substituído (=C<) de uma série de alquilbenzenos lineares com substituintes de 1 a 13 átomos de carbono, foram atribuídos valores distintos para o fragmento com substituinte metil, etil, para substituinte de 3-10 átomos de carbono e para substituinte de 11-13 átomos de carbono, sendo considerados valores médios.

Tanto para alquilbenzenos com substituintes pequenos como metil e etil, quanto para substituintes maiores que 10 átomos de carbono, foi observado que os valores do fragmento se distinguem dos demais, por esta razão valores diferentes para estes grupos foram considerados.

A molécula do composto n-propilbenzeno é um exemplo de cálculo para o I_{ET}, através da equação 2, empregando os valores de C_i listados na Tabela 1:



$$C_1 = =\mathbf{C}< = C_1 + \log C_2 + \log C_6 + \log C_7 = 0,8401 + 2(\log 0,9683) + \log 0,9$$

$$C_2 = =\mathbf{CH}- = C_2 + \log C_1 + \log C_3 = 0,9683 + \log 0,8401 + \log 0,9683$$

$$C_3 = =\mathbf{CH}- = C_3 + \log C_2 + \log C_4 = 0,9683 + 2(\log 0,9683)$$

$$C_4 = =\mathbf{CH}- = C_4 + \log C_3 + \log C_5 = 0,9683 + 2(\log 0,9683)$$

$$C_5 = =\mathbf{CH}- = C_5 + \log C_4 + \log C_6 = 0,9683 + 2(\log 0,9683)$$

$$C_6 = =\mathbf{CH}- = C_6 + \log C_5 + \log C_1 = 0,9683 + \log 0,9683 + \log 0,8401$$

$$C_7 = -\mathbf{CH}_2- = C_7 + \log C_1 + \log C_8 = 0,9 + \log 0,8401 + \log 0,9$$

$$C_8 = -\mathbf{CH}_2- = C_8 + \log C_7 + \log C_9 = 0,9 + \log 0,9 + \log 1,0$$

$$C_9 = -\mathbf{CH}_3 = C_9 + \log C_8 = 1,0 + \log 0,9$$

$$I_{ET} = 7,9317$$

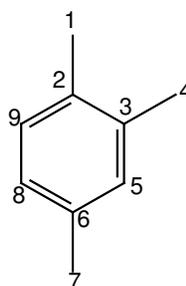
Valores diferenciados de C_i foram considerados para alquilbenzenos ramificados, pois de um modo geral, a retenção destes compostos diminui, devido efeitos de diminuição da área superficial. Quando ocorre ramificação, a forma da molécula se aproxima a de uma esfera, e a superfície é reduzida a um mínimo, reduzindo as forças intermoleculares entre o soluto e a fase estacionária, diminuindo assim a retenção destes compostos comparados aos seus isômeros lineares.

Foram atribuídos também valores distintos para os fragmentos ($=\mathbf{C}<$) de alquilbenzenos substituídos na posição *orto*, *meta* e *para*, de modo que se pudesse diferenciar os isômeros. Além disso, foram obtidos valores diferentes para substituintes metil, etil, para cadeias de 3-10 átomos de carbono, bem como para cadeias ramificadas, devido ao maior efeito estéreo produzido por estas, que é refletido no comportamento cromatográfico.

Os alquilbenzenos substituídos na posição *meta*, apresentam menor contribuição para a retenção cromatográfica do que seus isômeros *orto* e *para*. Isto pode ser interpretado através da análise do momento dipolar e da superfície molecular destes compostos. O momento dipolar decresce para os compostos *orto*, *meta* e *para* substituídos, respectivamente, sendo assim, compostos *orto* ficam mais retidos na coluna cromatográfica. Porém quando a área de superfície de interação da molécula com a fase estacionária, relacionada às interações dispersivas, passa a predominar no

comportamento cromatográfico observado, os valores de índices de retenção do isômero *para* são maiores.

Para compostos trissubstituídos e tetrassubstituídos, foram empregados os mesmos valores calculados para alquilbenzenos dissustituídos, e foram considerados de acordo com a posição de uma substituição em relação à outra. Segue abaixo um exemplo de cálculo para o 1,2,4-trimetilbenzeno. Para esta classe é importante observar a posição dos substituintes, neste caso o carbono 2 e 3 estão em posição *orto*, e o carbono 6 em posição *meta* com relação ao carbono 3 (substituente mais próximo).



$$C_1 = \text{-CH}_3 = C_1 + \log C_2 = 1, 0 + \log 0, 9535$$

$$C_2 = \text{=C<} = C_2 + \log C_1 + \log C_3 + \log C_9 = 0, 9535 + \log 1, 0 + \log 0, 9535 + \log 0, 9683$$

$$C_3 = \text{=C<} = C_3 + \log C_2 + \log C_4 + \log C_5 = 0, 9535 + \log 0, 9535 + \log 1, 0 + \log 0, 9683$$

$$C_4 = \text{-CH}_3 = C_4 + \log C_3 = 1, 0 + \log 0, 9535$$

$$C_5 = \text{=CH-} = C_5 + \log C_3 + \log C_6 = 0, 9683 + \log 0, 9535 + \log 0, 9176$$

$$C_6 = \text{=C<} = C_6 + \log C_5 + \log C_7 + \log C_8 = 0, 9176 + \log 1, 0 + 2(\log 0, 9683)$$

$$C_7 = \text{-CH}_3 = C_7 + \log C_6 = 1, 0 + \log 0, 9176$$

$$C_8 = \text{=CH-} = C_8 + \log C_6 + \log C_9 = 0, 9683 + \log 0, 9176 + \log 0, 9683$$

$$C_9 = \text{=CH-} = C_9 + \log C_2 + \log C_8 = 0, 9683 + \log 0, 9535 + \log 0, 9683$$

$$I_{ET} = 8,4094$$

Analisando o comportamento experimental das moléculas, foi verificada uma tendência interessante, em relação à posição do grupo fenil na cadeia carbônica constituída de 10-13 átomos de carbono. Na medida em que este se desloca para o centro da cadeia, os índices de retenção dos alquilbenzenos diminuem, apresentando uma tendência logarítmica, conforme Figura 2. Este comportamento

reflete a importância do efeito estéreo, no processo de retenção cromatográfica em fases estacionárias de baixa polaridade.

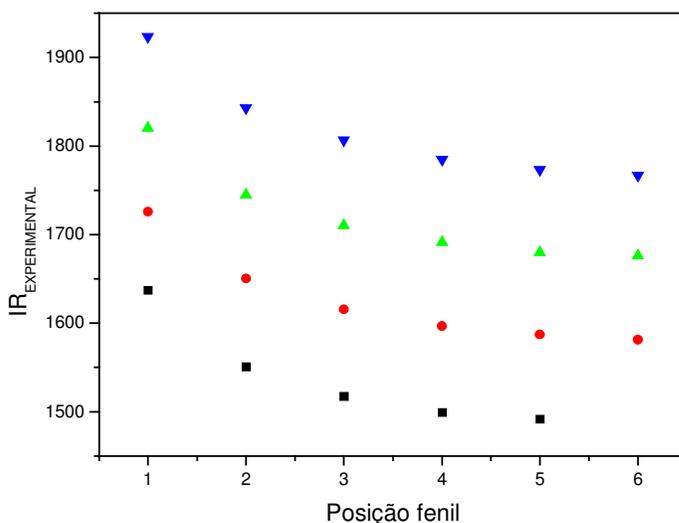


Figura 2: Correlação entre os índices de retenção experimentais e a posição do grupo fenil na cadeia carbônica contendo 10 (■), 11 (●), 12 (▲) e 13 (▼) átomos de carbono.

Empregando os valores de C_i estabelecidos para cada fragmento, foi então calculado o I_{ET} , para 122 alquilbenzenos (Tabela 2). Uma regressão linear simples entre os valores de índice de retenção experimental e o I_{ET} foi obtida, conforme a equação:

$$IR_{CALC} = -39,73809 + 123,08245 \cdot I_{ET} \quad (10)$$

O coeficiente de correlação r apresentou um valor de 0,9998, com um desvio padrão de 5,522. O coeficiente de validação cruzada r_{cv}^2 (1,00) utilizando o método "leave-one-out", em comparação com o coeficiente de determinação r^2 (0,9996) indica a estabilidade do modelo. O valor médio para o erro foi de 4,09 u.i, sendo próximo ao valor médio experimental que é de 4,0 u.i⁴³. Os compostos com erros residuais acima de dez unidades são compostos onde provavelmente o fator estéreo se sobressai devido às conformações das moléculas, que possuem um papel relevante nas interações soluto-fase estacionária. Sendo assim, o modelo proposto apresentou uma correlação extremamente satisfatória.

A partir dos dados experimentais para os índices de retenção e dos valores calculados através da equação 10, obteve-se uma correlação linear simples para os alquilbenzenos em estudo. Os parâmetros estatísticos refletem uma boa capacidade preditiva do I_{ET} . A Figura 3 mostra a relação entre o índice de retenção experimental e o estimado:

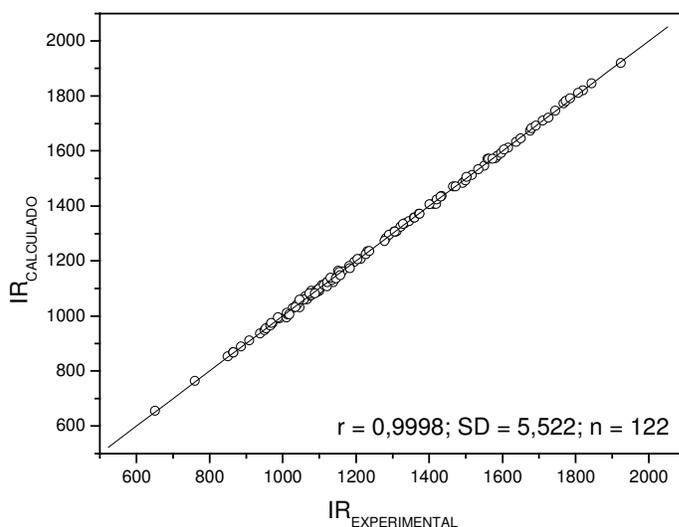


Figura 3: Regressão linear simples entre os índices de retenção experimentais e calculados para 122 alquilbenzenos.

Tabela 2: Valores de índices de retenção experimentais em esqualano a 100°C, índices de retenção calculados, ΔIR ($IR_{EXP} - IR_{CALC}$) e valores de I_{ET} para 122 alquilbenzenos.

Composto	IR experimental	IR calculado	ΔIR	I_{ET}
1 Benzeno	650,5	654,71	-4,2054	5,6421
2 Metilbenzeno	760,1	763,77	-3,6688	6,5282
3 Etilbenzeno	850,0	853,23	-3,2251	7,255
4 iso-Propilbenzeno	908,4	911,09	-2,6861	7,7251
5 n-Propilbenzeno	938,0	936,51	1,4850	7,9317
6 terc-Butilbenzeno	971,7	973,86	-2,1582	8,2351
7 sec-Butilbenzeno	990,2	992,35	-2,1452	8,3853
8 iso-Butilbenzeno	991,3	992,35	-1,0452	8,3853
9 n-Butilbenzeno	1036,8	1036,0	0,77286	8,7402
10 n-Pentilbenzeno	1133,0	1135,5	-2,5270	9,5486
11 1,4-Dimetilbenzeno	864,6	867,49	-2,8903	7,3709

	Composto	IR experimental	IR calculado	ΔIR	I_{ET}
12	1,3-Dimetilbenzeno	864,8	867,67	-2,8750	7,3724
13	1,2-Dimetilbenzeno	886,0	888,82	-2,8205	7,5442
14	1-Metil-3-etilbenzeno	949,7	948,59	1,1106	8,0298
15	1-Metil-4-etilbenzeno	954,3	955,03	-0,72658	8,0821
16	1-Metil-2-etilbenzeno	966,0	965,41	0,58526	8,1665
17	1-Metil-3-iso-propilbenzeno	1009,9	994,83	15,069	8,4055
18	1,3-Dietilbenzeno	1027,4	1029,5	-2,0915	8,6871
19	1-Metil-4-n-propilbenzeno	1040,2	1037,7	2,4620	8,7541
20	1,4-Dietilbenzeno	1040,5	1042,6	-2,0505	8,7932
21	1-Metil-2-n-propilbenzeno	1045,6	1031,0	14,619	8,6992
22	1-Etil-4-n-propilbenzeno	1126,4	1125,3	1,1381	9,4652
23	1-Metil-4-n-butilbenzeno	1138,8	1137,3	1,5499	9,5626
24	1,3-diiso-Propilbenzeno	1120,5	1122,0	-1,4879	9,4386
25	1,4-diiso-Propilbenzeno	1154,1	1155,6	-1,4894	9,7116
26	1,3,5-Trimetilbenzeno	969,0	974,17	-5,1659	8,2376
27	1,2,4-Trimetilbenzeno	987,0	995,31	-8,3115	8,4094
28	1,2,3-Trimetilbenzeno	1012,9	1005,9	7,0158	8,4953
29	1,4-Dimetil-2-etilbenzeno	1062,2	1071,9	-9,7057	9,0317
30	1,2-Dimetil-4-etilbenzeno	1072,7	1076,2	-3,5259	9,0668
31	1,2,4,5-Tetrametilbenzeno	1107,1	1112,4	-5,2875	9,3606
32	1,2,3,5-Tetrametilbenzeno	1113,1	1112,4	0,71251	9,3606
33	1,2,3,4-Tetrametilbenzeno	1138,6	1123,0	15,640	9,4465
34	1,4-Dibutilbenzeno	1410,8	1407,0	3,8024	11,7542
35	1,4-Dipropilbenzeno	1212,5	1208,0	4,5267	10,1372
36	1,4-disec-Butilbenzeno	1304,3	1306,7	-2,4347	10,9396
37	1,4-diiso-Butilbenzeno	1307,7	1306,7	0,96532	10,9396
38	n-Hexilbenzeno	1231,0	1235,0	-4,0392	10,3571
39	1-Propil-4-butilbenzeno	1311,0	1307,5	3,5145	10,9457
40	1-Propil-4-pentilbenzeno	1418,9	1407,0	11,902	11,7542
41	sec-Pentilbenzeno	1078,2	1091,8	-13,645	9,1937
42	1,3-Dipropilbenzeno	1195,5	1196,8	-1,2851	10,0463
43	1-Etil-4-n-butilbenzeno	1227,1	1224,8	2,3259	10,2737
44	1-Metil-4-n-pentilbenzeno	1236,3	1236,8	-0,46231	10,3711
45	1-Etil-4-n-pentilbenzeno	1322,1	1324,3	-2,1862	11,0822

	Composto	IR experimental	IR calculado	ΔIR	I_{ET}
46	1-Metil-4-n-hexilbenzeno	1333,4	1336,3	-2,8745	11,1796
47	1,4-Diterc-butilbenzeno	1281,3	1282,2	-0,86742	10,74
48	1-iso-Butil-4-tert-butilbenzeno	1290,6	1294,5	-3,8511	10,8398
49	1-sec-Butil-4-tert-butilbenzeno	1290,7	1294,5	-3,7511	10,8398
50	1-iso-Butil-4-sec-butilbenzeno	1305,8	1306,7	-0,93468	10,9396
51	1-n-Butil-4-tert-butilbenzeno	1345,3	1344,6	0,71747	11,2471
52	1-n-Butil-4-sec-butilbenzeno	1358,4	1356,9	1,5338	11,3469
53	1-n-Butil-4-iso-butilbenzeno	1359,6	1356,9	2,7338	11,3469
54	1-Etil-4-n-hexilbenzeno	1421,1	1423,8	-2,6984	11,8907
55	1-Metil-4-heptilbenzeno	1433,9	1435,8	-1,8743	11,988
56	1-iso-Propil-4-n-propilbenzeno	1181,9	1181,8	0,11862	9,9244
57	1,3-Dimetil-4-etilbenzeno	1066,3	1061,3	4,9671	8,9458
58	1,3-Dimetil-5-terc-butilbenzeno	1150,8	1163,9	-13,097	9,7791
59	1-Metil-4-isopropilbenzeno	1011,8	1011,5	0,25396	8,5413
60	1-Metil-2-isopropilbenzeno	1017,6	1006,2	11,408	8,4978
61	1,2-Dietilbenzeno	1039,9	1042,0	-2,1089	8,7888
62	1-Metil-3-n-propilbenzeno	1034,6	1032,2	2,3638	8,7094
63	terc-Pentilbenzeno	1071,2	1073,4	-2,1704	9,0436
64	iso-Pentilbenzeno	1100,1	1091,8	8,2550	9,1937
65	1-Metil-3-terc-butilbenzeno	1057,9	1059,9	-1,9682	8,9339
66	1-Metil-4-terc-butylbenzeno	1076,4	1074,8	1,5650	9,0555
67	1-Metil-2-terc-butylbenzeno	1092,6	1094,4	-1,7682	9,2142
68	1-Metil-4-sec-butylbenzeno	1092,7	1087,1	5,5813	9,1553
69	1-Etil-3-iso-propilbenzeno	1078,2	1075,7	2,4542	9,0629
70	1-Etil-2-iso-propilbenzeno	1081,5	1082,8	-1,2862	9,1201
71	1-Etil-4-iso-propilbenzeno	1099,0	1099,1	-0,069970	9,2524
72	1-Etil-3-n-propilbenzeno	1112,7	1113,1	-0,43829	9,3667
73	1-Etil-2-n-propilbenzeno	1120,8	1107,6	13,225	9,3215
74	1,2-diiso-Propilbenzeno	1121,9	1123,6	-1,6634	9,4514
75	1-Etil-4-terc-butilbenzeno	1162,5	1162,4	0,14103	9,7666
76	1-Metil-3-n-butilbenzeno	1134,1	1131,7	2,3639	9,5178
77	1-Butilhexilbenzeno	1491,4	1483,0	8,4482	12,3713
78	1-Propilheptilbenzeno	1499,1	1492,9	6,1662	12,4524
79	1-Etiloctilbenzeno	1517,2	1512,3	4,8807	12,6099

	Composto	IR experimental	IR calculado	ΔIR	I_{ET}
80	1-Metilnonilbenzeno	1550,7	1546,9	3,8315	12,8906
81	n-Decilbenzeno	1637,3	1633,1	4,2122	13,5911
82	1-Pentilhexilbenzeno	1581,3	1574,3	7,0456	13,1131
83	1-Butilheptilbenzeno	1587,0	1582,5	4,5483	13,1797
84	1-Propiloctilbenzeno	1596,6	1592,4	4,1663	13,2608
85	1-Etilnonilbenzeno	1615,4	1611,8	3,5809	13,4183
86	1-Metildecilbenzeno	1650,1	1646,4	3,7316	13,699
87	1-Pentilheptilbenzeno	1676,0	1673,8	2,2335	13,9216
88	1-Butiloctilbenzeno	1679,8	1682,0	-2,1638	13,9882
89	1-Propilnonilbenzeno	1691,3	1691,9	-0,64582	14,0693
90	1-Etildecilbenzeno	1710,4	1711,3	-0,93131	14,2268
91	1-Metilundecilbenzeno	1744,8	1745,9	-1,0806	14,5075
92	n-Dodecilbenzeno	1820,4	1820,8	-0,37622	15,116
93	1-Pentiloctilbenzeno	1766,8	1773,3	-6,4787	14,7301
94	1-Butilnonilbenzeno	1773,5	1781,5	-7,9760	14,7967
95	1-Propildecilbenzeno	1785,0	1791,5	-6,4580	14,8778
96	1-Etilundecilbenzeno	1807,0	1810,8	-3,8435	15,0353
97	1-Metildodecilbenzeno	1843,3	1845,4	-2,0927	15,316
98	n-Tridecilbenzeno	1923,6	1920,3	3,3116	15,9245
99	1,3-Dimetil-5-etilbenzeno	1046,1	1058,8	-12,734	8,9255
100	1,3-Dimetil-2-etilbenzeno	1073,5	1082,5	-8,9785	9,1176
101	1,2-Dimetil-3-etilbenzeno	1087,7	1082,5	5,2215	9,1176
102	1,3-Dimetil-5-propilbenzeno	1130,9	1138,7	-7,8271	9,5746
103	1,4-Dimetil-2-propilbenzeno	1145,2	1137,5	7,7283	9,5644
104	1,2-Dimetil-4-propilbenzeno	1154,8	1159,9	-5,0727	9,7464
105	1,3-Dimetil-2-propilbenzeno	1157,6	1148,0	9,5555	9,6503
106	1,2-Dipropilbenzeno	1183,2	1173,1	10,059	9,8542
107	1-Etil-2-butilbenzeno	1204,3	1207,1	-2,7748	10,1299
108	1-Propil-2-butilbenzeno	1278,1	1272,6	5,4592	10,6626
109	1,2-Dibutilbenzeno	1371,9	1372,2	-0,25300	11,4711
110	1-Propil-2-pentilbenzeno	1373,8	1372,2	1,6470	11,4711
111	1-Etil-2-hexilbenzeno	1400,5	1406,1	-5,5991	11,7469
112	1-Butil-2-pentilbenzeno	1465,5	1471,7	-6,1652	12,2796
113	1-Propil-2-hexilbenzeno	1471,9	1471,7	0,23484	12,2796

Composto	IR experimental	IR calculado	ΔIR	I_{ET}
114 1-Etil-2-heptilbenzeno	1502,5	1505,6	-3,1113	12,5554
115 1,2-Dipentilbenzeno	1559,8	1571,2	-11,377	13,0881
116 1-Butil-2-hexilbenzeno	1563,2	1571,2	-7,9773	13,0881
117 1-Propil-2-heptilbenzeno	1572,7	1571,2	1,5227	13,0881
118 1-Etil-2-octilbenzeno	1604,4	1605,1	-0,72346	13,3639
119 n-Heptilbenzeno	1328,1	1334,6	-6,4513	11,1656
120 n-Octilbenzeno	1431,1	1434,1	-2,9635	11,9741
121 n-Nonilbenzeno	1534,3	1533,6	0,72436	12,7826
122 n-Undecilbenzeno	1725,7	1721,3	4,4359	14,3075

✓ Validação Externa

Um bom modelo de QSRR deve apresentar uma boa habilidade de previsão tanto para qualquer amostra interna, quanto para amostras externas.

Um modelo de QSRR foi obtido utilizando 110 alquilbenzenos como conjunto de treinamento, os quais foram aleatoriamente escolhidos do conjunto original de 122 compostos. Este modelo foi usado para prever a retenção cromatográfica dos 12 compostos restantes, considerados como grupo de previsão externa.

A equação obtida para os 110 alquilbenzenos a partir da regressão linear simples entre os valores de índice de retenção experimental e o I_{ET} e seus respectivos parâmetros estatísticos são reportados abaixo:

$$IR_{CALC} = -39,25079 + 123,04124 \cdot I_{ET} \quad (11)$$

$$r = 0,9998; SD = 5,720; n = 110$$

Para verificar a aplicabilidade do modelo, a equação obtida foi utilizada para estimar os índices de retenção dos 12 alquilbenzenos teste (Tabela 3). Os parâmetros estatísticos encontrados na correlação entre os índices de retenção experimentais e calculados foram de excelente qualidade, sendo o valor de $r = 0,99994$, com um desvio padrão de 3,470, de acordo com a Figura 4.

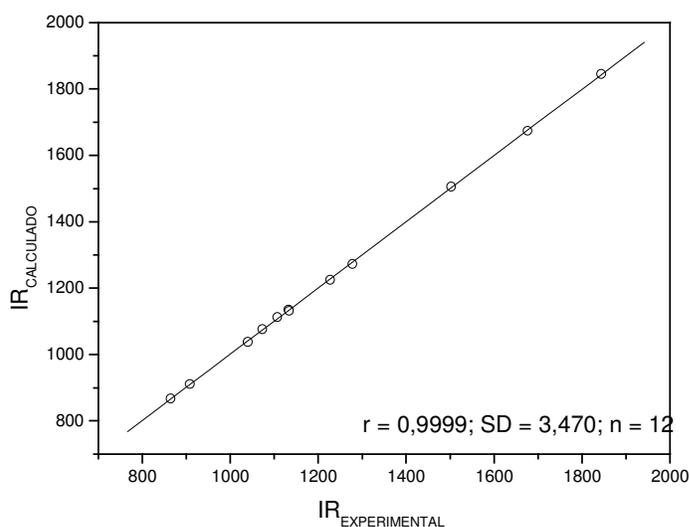


Figura 4: Regressão linear simples para índices de retenção experimentais em função dos calculados, para um grupo teste de validação externa constituído por 12 alquilbenzenos.

Tabela 3: Índices de retenção experimentais e calculados, ΔIR ($IR_{EXP} - IR_{CALC}$) e valores de I_{ET} para um grupo externo de 12 alquilbenzenos.

COMPOSTO	IR	IR	ΔIR	I_{ET}
	EXPERIMENTAL	CALCULADO		
iso-Propilbenzeno	908,4	911,26	-2,8597	7,7251
n-Pentilbenzeno	1133	1135,6	-2,6265	9,5486
1,4-Dimetilbenzeno	864,6	867,68	-3,0783	7,3709
1-Metil-4-n-propilbenzeno	1040,2	1037,9	2,3302	8,7541
1,2-Dimetil-4-etilbenzeno	1072,7	1076,3	-3,6450	9,0668
1,2,4,5-Tetrametilbenzeno	1107,1	1112,5	-5,3947	9,3606
1-Etil-4-n-butilbenzeno	1227,1	1224,8	2,2558	10,2737
1-Metil-3-n-butilbenzeno	1134,1	1131,8	2,2632	9,5178
1-Pentilheptilbenzeno	1676	1673,7	2,3115	13,9216
1-Metildodecilbenzeno	1843,3	1845,3	-1,9580	15,316
1-Propil-2-butilbenzeno	1278,1	1272,7	5,4049	10,6626
1-Etil-2-heptilbenzeno	1502,5	1505,6	-3,0887	12,5554

O modelo obtido apresentou uma boa capacidade de predição, com parâmetros estatísticos satisfatórios, além de boa concordância entre os dados experimentais e calculados, comprovado através da estimativa com sucesso do

índice de retenção de 12 alquilbenzenos teste, que possuem estruturas similares às estruturas dos compostos usados para a elaboração do modelo.

5.1 Aplicação do Índice Semi-Empírico Topológico.

5.1.1 Fases estacionárias com diferentes polaridades

O I_{ET} foi desenvolvido para fases estacionárias apolares e de baixa polaridade, onde predominantemente as forças de interações intermoleculares dispersivas e indutivas, ocorrem entre o analito e a fase estacionária.

A contribuição da fase estacionária para a retenção cromatográfica pode ser refletida pela polaridade, que é considerada como sua propriedade mais representativa.

Foram obtidas correlações entre o I_{ET} e os índices de retenção para 34 alquilbenzenos em três fases estacionárias, esqualano³³, SE-30³⁸ e Carbowax 20M³³, reportadas da literatura, com polaridades distintas de acordo com a escala de retenção (constante de McReynolds⁴⁴), que para esqualano (apolar) é zero, para SE-30 é 6,80, e para a fase Carbowax 20 M, é 71,91.

As equações obtidas para o cálculo do índice de retenção, juntamente com seus parâmetros estatísticos, estão reportadas abaixo para as fases esqualano, SE-30 e Carbowax 20M, respectivamente:

$$\begin{aligned} IR_{CALC}(\text{esqualano}) &= -43,54594 + 123,42097 \cdot I_{ET} & (12) \\ r &= 0,9983; SD = 6,680; n = 34 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} IR_{CALC}(\text{SE-30}) &= -43,65792 + 123,06321 \cdot I_{ET} & (13) \\ r &= 0,9974; SD = 8,296; n = 34 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} IR_{CALC}(\text{Carbowax 20M}) &= 303,19239 + 114,08664 \cdot I_{ET} & (14) \\ r &= 0,97306; SD = 25,083; n = 34 \end{aligned}$$

Os gráficos das correlações entre o I_{ET} e os índices de retenção experimentais para as três fases estacionárias, estão apresentados na Figura 5.

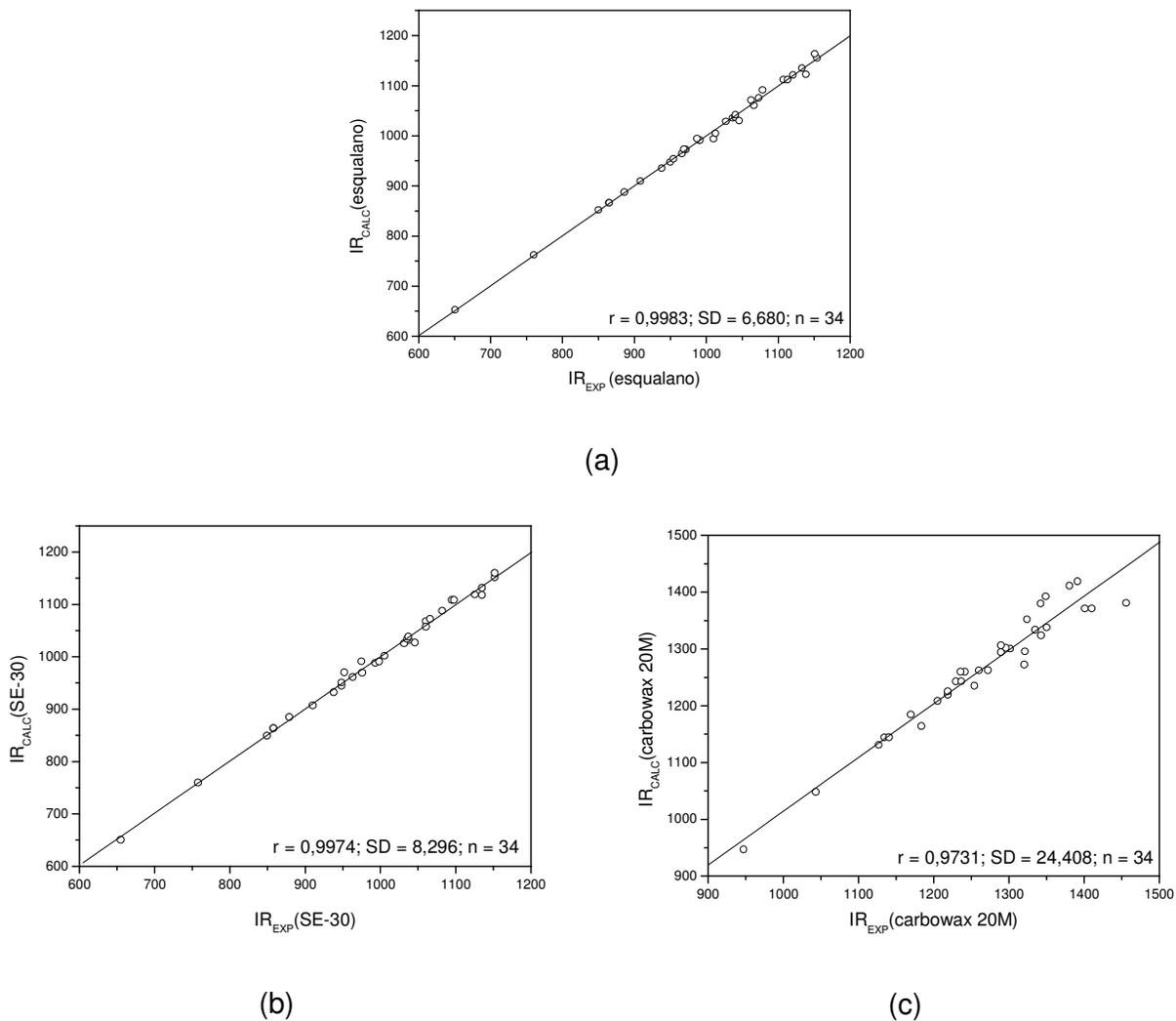


Figura 5: Correlações lineares simples entre os índices de retenção experimentais (IR_{EXP}) e calculados (IR_{CALC}) para 34 alquilbenzenos em (a) esqualano, (b) SE-30 e (c) carbowax 20M.

Pode-se observar que em fase estacionária de alta polaridade (Carbowax) outros tipos de interações, além das forças dispersivas e indutivas, ocorrem entre o soluto e a fase estacionária. Porém, pode-se afirmar que os efeitos dispersivos e indutivos representam um papel mais importante do que o efeito polar no processo de retenção cromatográfica destes compostos.

5.1.2 Estudos de QSPR e QSAR

Foram selecionadas algumas propriedades físicas e químicas representativas e algumas atividades biológicas dos alquilbenzenos estudados.

As propriedades físicas e químicas utilizadas neste estudo, (parâmetros muito usados em estudos de QSPR e QSAR) são: temperatura de ebulição (T_b), coeficiente de partição ($\log P$), volume de van der Waals (V_w), refratividade molar (R_M) e volume molar (V_M). Os valores destas propriedades foram obtidos das referências 33, 36 e 45.

A temperatura de ebulição foi a propriedade que apresentou o melhor modelo de correlação. Ela é uma das principais propriedades físicas empregadas para identificação de compostos, sendo fortemente dependente de interações intermoleculares, e bastante influenciada pelo peso molecular. Os pontos de ebulição correlacionam-se bem com índices topológicos, visto que são diferentes para compostos isoméricos com mesma fórmula molecular, assim como muitas propriedades termodinâmicas.^{5,3}

A correlação linear simples entre o I_{ET} e o volume de van der Waals também apresentou parâmetros estatísticos satisfatórios. Esta propriedade está relacionada com o volume de uma determinada estrutura molecular; este parâmetro pode ser definido como sendo o volume impenetrável por outra molécula, obedecendo a lei da ação das massas.⁴⁶

A refratividade molar expressa uma propriedade físico-química de caráter constitutivo-aditiva, sendo, portanto, extremamente dependente da estrutura química do composto. A refratividade molar pode estar diretamente relacionada ao ajuste da molécula a seu sítio receptor.⁴⁶

Outra propriedade usada neste estudo foi o coeficiente de partição ($\log P$), que é definido como sendo a razão entre as concentrações que se estabelecem nas condições de equilíbrio de uma substância química, quando dissolvida em sistema constituído por uma fase orgânica e uma fase aquosa, e está associado à mudança de energia livre provocada pela substância sobre o equilíbrio termodinâmico do sistema.⁴⁶

O log de P está relacionado com a lipofilicidade molecular e é um dos fatores relacionados aos processos de transporte através das membranas celulares.⁵

O coeficiente de partição é um parâmetro em que a variabilidade nos valores dos dados experimentais, obtidos por diferentes fontes, é geralmente alta, até mesmo para compostos com alta solubilidade em água.⁴⁷

Por este motivo, pode não ser possível que se consiga uma correlação com parâmetros estatísticos excelentes, diferentemente de outras propriedades onde os valores experimentais podem ser obtidos com maior exatidão.

Outro parâmetro estrutural molecular freqüentemente calculado em estudos de QSAR e QSRR é o volume molar, sendo definido como o volume ocupado por 1 mol de qualquer gás em determinadas condições de temperatura e pressão.⁴⁸

Na Tabela 4 estão apresentados os modelos (equações) de QSPR obtidos para estimar as propriedades indicadas, empregando o I_{ET}.

Tabela 4: Equações lineares das correlações quantitativas entre estrutura e propriedade (QSPR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}).

Propriedades	Equações de regressão	Parâmetros Estatísticos
T _b (°C) ^a	= -94,25964 + 31,63074. I _{ET}	r = 0,9980; SD = 2,12; n = 25; r ² _{CV} = 0,995
V _W (mL/M) ^b	= -29,67963 + 13,67127. I _{ET}	r = 0,9889; SD = 2,23; n = 25; r ² _{CV} = 0,974
R _M (mL/M) ^c	= -9,71389 + 6,23848. I _{ET}	r = 0,9774; SD = 1,47; n = 25; r ² _{CV} = 0,948
log P ^d	= -1,25788 + 0,62145. I _{ET}	r = 0,9384; SD = 0,316; n = 39; r ² _{CV} = 0,869
V _M (mL/M) ^e	= -29,12323 + 20,89148. I _{ET}	r = 0,9049; SD = 9,2118; n = 33; r ² _{CV} = 0,796

a= temperatura de ebulição, b = volume de van der Waals, c = refratividade molar, d = coeficiente de partição octanol-água, e = volume molar.

A habilidade de previsão do I_{ET} também foi testada para duas atividades biológicas reportadas da literatura. As atividades investigadas neste estudo, são obtidas em termos de adsorção em solo.

Uma das propriedades em estudo, foi a medida da adsorção no solo de estação de tratamento de esgoto, expressa em termos de valores de pC_{20} ⁴⁹.

O fator pC_{20} é uma função linear do número de átomos de carbono. O conhecimento da adsorção no solo e os fatores que afetam este processo são importantes para a avaliação do comportamento ambiental e para a proteção da água e do solo. A extensão da adsorção de LAS (linear alkylbenzene sulphonate) às partículas do solo influencia fatores como biodisponibilidade e toxicidade. O estudo foi realizado em água deionizada e em água dura (300 mg/L de $CaCO_3$), sendo que a dureza da água aumenta a tendência de adsorção do surfactante.⁴⁹

Outra propriedade utilizada neste estudo, foi o coeficiente de adsorção no solo K_{OM} ⁴⁷ através do qual, pode ser estimado o grau de poluição de alguns alquilbenzenos.

O destino ambiental de poluentes orgânicos depende fortemente da distribuição destes entre diferentes compartimentos ambientais. Milhares de substâncias químicas são atualmente introduzidas no meio ambiente, mas os recursos humanos e materiais são insuficientes para estimar estas quantidades experimentalmente. Por isto é necessário desenvolver modelos quantitativos com precisão e rapidez para prever coeficientes de distribuição ambientais e toxicidade de poluentes orgânicos.⁴⁷

As equações lineares simples obtidas para estimar as atividades em estudo, empregando o I_{ET} estão apresentadas na Tabela 5.

A Figura 6 mostra a relação entre os valores calculados e experimentais para o coeficiente de adsorção no solo, pC_{20} , em água dura, para uma série homóloga de 5 alquilbenzenos contendo de 10 a 14 átomos de carbono.

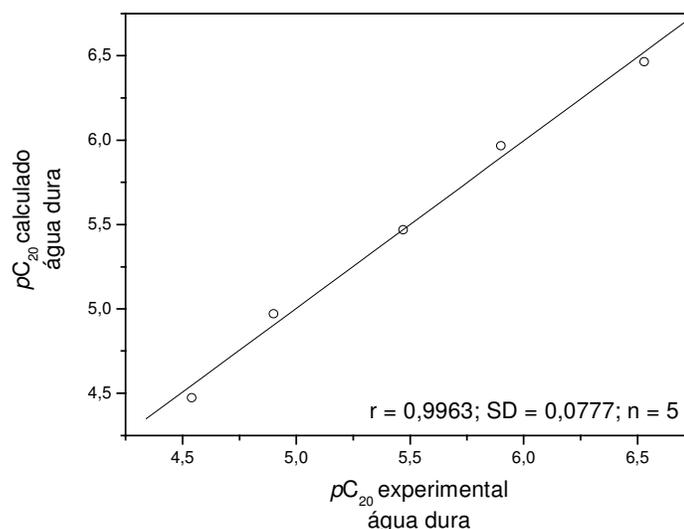


Figura 6: Correlação linear simples entre o coeficiente de adsorção em solo (pC_{20}) experimental e calculado para uma série homóloga de alquilbenzenos em água dura (300 mg/L de $CaCO_3$).

Tabela 5: Equações lineares das correlações quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR) e respectivos parâmetros estatísticos, empregando o Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}).

Propriedades	Equações de regressão	Parâmetros estatísticos
pC_{20}^a	$= -0,91169 + 0,61597 \cdot I_{ET}$	$r = 0,9963$; $SD = 0,0777$; $n = 5$; $r^2_{CV} = 0,970$
pC_{20}^b	$= -0,56173 + 0,47868 \cdot I_{ET}$	$r = 0,9802$; $SD = 0,143$; $n = 5$; $r^2_{CV} = 0,841$
K_{OM}^c	$= -0,07725 + 0,35363 \cdot I_{ET}$	$r = 0,8512$; $SD = 0,232$; $n = 7$; $r^2_{CV} = 0,441$

a = coeficiente de adsorção em solo de tratamento de esgoto, água dura (300 mg/L de $CaCO_3$), b = coeficiente de adsorção em solo de tratamento de esgoto, água deionizada, c = coeficiente de adsorção no solo.

Levando-se em consideração que para atividade biológica o erro experimental encontrado, geralmente possui uma faixa de 10 a 15%, os modelos de correlação obtidos para a predição destas propriedades podem ser considerados de excelente qualidade.

6 CONCLUSÃO

O Índice Semi-Empírico Topológico (I_{ET}) foi desenvolvido para alquilbenzenos lineares, ramificados, substituídos na posição *orto*, *meta* e *para*, trissubstituídos e tetrassubstituídos, onde o modelo obtido, em fase estacionária de baixa polaridade, apresenta parâmetros estatísticos de boa qualidade. O estudo de correlação quantitativa entre a estrutura molecular e a retenção cromatográfica (QSRR), gerou um modelo capaz de descrever com boa aproximação o índice de retenção cromatográfico destes compostos. A correlação linear simples obtida entre o I_{ET} e os índices de retenção experimentais apresentou bons níveis de precisão e exatidão, confirmados através dos valores de coeficiente de correlação e de testes de validação interna e externa do modelo.

As correlações feitas aplicando o I_{ET} para fases estacionárias de diferentes polaridades, indicam que as interações existentes entre o soluto e a fase estacionária são predominantemente interações do tipo dispersivas e indutivas, representando um papel mais relevante do que o efeito polar no processo de retenção cromatográfica destes compostos, sendo que as melhores correlações foram obtidas para fases estacionárias de baixa polaridade.

Para outras propriedades que também dependem das interações intermoleculares, o I_{ET} apresentou uma boa capacidade preditiva, bem como para as atividades que descrevem a toxicidade dos compostos utilizados para a elaboração do modelo.

A qualidade dos resultados obtidos neste estudo, para o prognóstico da retenção cromatográfica e de diferentes propriedades e atividade empregando o I_{ET} como descritor molecular, podem ser considerados importantes para a ampliação de estudos de QSPR / QSAR para outros grupos de compostos.

7 BIBLIOGRAFIA

- 1- GAUDIO, A. C. Modelos clássicos de estudo quantitativo das relações entre estrutura química e atividade biológica. **Química Nova**, v. 19, p. 278-289, 1996.
- 2- NEVES, P. J. DAS; COSTA, J. B. N. DA ; NDIYAE, P. M. TOP: Um programa de cálculo de descritores topológicos para uso em correlações entre estrutura e atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 6, p. 709-713, 1998.
- 3- AMBONI, R. D. M. C. **Estudo da correlação quantitativa entre estrutura e propriedade (QSPR) usando descritores topológicos para compostos carbonílicos alifáticos**. 2001. 92f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis.
- 4- MIHALIC, Z.; TRINAJSTIC, N. A graph-theoretical approach to structure property relationships. **J. Chem. Educ.**, v. 69, p. 701-12, 1992.
- 5- JUNKES, B. S. **Índice semi-empírico topológico: desenvolvimento e aplicação de um novo descritor molecular em estudos de correlação quantitativa estrutura-propriedade (QSPR)**. 2003. 156f. Tese (Doutorado em Química Analítica), UFSC, Florianópolis.
- 6- SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendação da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.
- 7- CALIXTO, F. S.; RASO, A. G.; RASO, J. G. Heats of formation-gas chromatographic retention relationships for aliphatic hydrocarbons and alkylbenzenes. **Journal of Chromatography**, v. 322, p. 35-42, 1985.
- 8- HEINZEN, V. E. F. **Estudo da relação entre estrutura e retenção cromatográfica através de índices topológicos**. 1994. 140f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis.
- 9- HANSEN, P. J.; JURIS, P. C. Chemical applications of graph theory. **J Chem. Educ.**, v. 65, n. 7, p. 574-580, 1988.
- 10- SOARES, M. F. **Aplicação da relação entre estrutura e retenção cromatográfica (QSRR) empregando diferentes descritores para cumarinas, acetofenonas e triterpenos. Estudo de um novo índice para alcanos e alcenos**. 2000. 154f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis.

- 11- SIMPSON, D., A. **Mechanisms of retention porous graphitic carbon : chromatographic and computational chemistry studies**. Tese (PhD). Universidade of Nottingham – School of Pharmaceutical Sciences, 2000.
- 12- REICHARDT, C. **Solvents and solvent effects in organic chemistry**, 2. ed., Weinheim: VCH, 1988, p. 9.
- 13- MINATTI, E., Forças intermoleculares. **QMCWEB**- Revista eletrônica do departamento de química –UFSC, Florianópolis 2004. Disponível em: < http://quark.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/forcas_intermoleculares.html >. Acesso em: 21 set. 2004.
- 14- ZHANG, R.; et al. Application of artificial neural networks for prediction of the retention indices of alkylbenzenes. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 45, p. 113-120, 1999.
- 15- MATISOVÁ, E.; et al. Identification of alkylbenzenes up to C₁₂ by capillary gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography**, v. 475, p. 113-123, 1989.
- 16- CIOLA, R. **Introdução à cromatografia em fase gasosa**. São Paulo: E. Blücher, p. 164, 1973.
- 17- HEINZEN, V. E. F.; SOARES, M. F.; YUNES, R. A. Semi-empirical topological method for prediction of the chromatographic retention of *cis*- and *trans*-alkene isomers and alkanes. **J. Chromatogr. A.**, v. 849, p. 495-506, 1999.
- 18- JUNKES, B. S.; et al. Semi-Empirical topological index: a novel molecular descriptor for quantitative structure-retention relationship studies. Internet Electron. **J. Molec. Des.**, v. 2, p. 33-49, 2003. Disponível em: <<http://www.biochempress.com>>. Acesso em: 23 set. 2004.
- 19- JUNKES, B. S.; et al. Quantitative structure-retention relationships (QSRR), using the optimum semi-empirical topological index, for methyl branched alkanes produced by insects. **Chromatographia**, v. 55, p. 707-714, 2002.
- 20- AMBONI, R. D. M. C.; et al. Semi-empirical topological method for prediction of the chromatographic retention of esters. **J. Mol. Estruct. (Theochem.)**, v. 579, p. 53-62, 2002.
- 21- JUNKES, B. S.; et al. Prediction of chromatographic retention of saturated alcohols on stationary phases of different polarity applying the novel semi-empirical topological index, **Anal. Chem. Acta**, v. 477, p. 29-39, 2003.
- 22- JUNKES, B. S.; et al. Application of novel semi-empirical topological index in the QSRR of aliphatic ketones and aldehydes on stationary phases of different polarity. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 15, p. 183-189, 2004.
- 23- AMBONI, R. D. M. C.; et al. Quantitative structure-property relationship study of chromatographic retention indices and normal boiling points for oxo

- compounds using the semi-empirical topological method. **J. Mol. Estruct. (Theochem.)**, v. 586, p. 71-80, 2002.
- 24- MORRISOM, R. T.; BOYD, R. N. **Química Orgânica**, 11. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p. 764-767, 1994.
- 25- LABUNSKA, I.; STRINGER, R.; BRIGDEN, K. **Poluição por metais e compostos orgânicos associada à umidade da Bayer em Belford Roxo, Rio de Janeiro, Brasil 2000**, Exeter: Laboratórios de Pesquisa do Greenpeace, Universidade de Exeter, 2000.
- 26- TIBURTIUS, E. R. L., PERALTA-ZAMORA, P.; LEAL, E. S. Contaminação de águas por BTXs e processos utilizados na remediação de sítios contaminados. **Química Nova**, v.27, n. 3, p.441-446, 2004.
- 27- BRANDT, K. K.; et al. Microbial community-level toxicity testing of linear alkylbenzene sulfonates in aquatic microcosms. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 49, n. 2, p. 229-241, 2004.
- 28- HUANG, H.; et al. The effect of biodegradation on polycyclic aromatic hydrocarbons in reservoir oils the Liaohe basin NE China. **Organic Chemistry**, v. 35, n. 11-12, p. 1619-1634, 2004.
- 29- GALP ENERGIA. Disponível em: <<http://www.galpennergia.com>>. Acesso em: 19 set. 2004.
- 30- HEINZEN, V. E. F.; YUNES, R. A. Using topological indices of gas chromatographic retention indices of linear alkylbenzene isomers. **J. Chromatogr. A.**, v. 719, p. 462-467, 1996.
- 31- YAN, A.; HU, Z. Linear and non-linear modeling for the investigation of gas chromatography retention indices of alkylbenzenes on Cit.A-4, SE-30 and Carbowax 20M. **Anal. Chem. Acta**, v. 433, n. 1, p. 145-154, 2001.
- 32- YAN, A.; et al. Use of artificial neural networks to predict the gas chromatographic retention index data of alkylbenzenes on carbowax-20M. **Computers & Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 171-179, 2000.
- 33- BERMEJO, J.; et al. Utilization of Physico-Chemical Properties and Structural Parameters for Calculating Retention Indices of Alkylbenzenes. **Journal of Chromatographic Science**, v. 22, p. 252-255, 1984.
- 34- MACÁK, J.; et al. Dependence of retention indices of alkylbenzenes on their molecular structure. **Journal of Chromatography A**, v. 234, p. 285-302, 1982.
- 35- BONCHEV, D.; et al. Application of topological indices to gas chromatographic data: calculation of the retention indices of isomeric alkylbenzenes. **Journal of Chromatography A**, v. 176, n. 2, p. 149-156, 1979.

- 36- GERASIMENKO, V. A.; NABIVACH, V. M. Relationships between gas chromatographic retention indices and molecular structure of aromatic hydrocarbons. **J. Chromatogr. A**, v. 498, p. 357-366, 1990.
- 37- 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. A**, v. 589, p. 231-239, 1992.
- 38- ZHANG, X.; LU, P. Unified equation between Kováts indices on different stationary phases for select types of compounds. **J. Chromatogr. A**, v. 731, p. 187-199, 1996.
- 39- JUNKES, B. S.; et al. Use of a semi-empirical topological method to predict the chromatographic retention of branched alkenes. **Chromatographia**, v. 55, p. 75-81, 2002.
- 40- MICROCAL Origin, version 5.0, serial number G43S5-9478-7055154.
- 41- FERREIRA, M. M. C.; et al. Quimiometria I: Calibração multivariada, um tutorial. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 724-731, 1999.
- 42- KUBINYI, H. **QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches**. Edited by: Mannhold, R., Krosgaard-Larsen, P., Timmerman, H., v. 1, Weinheim: VCH, 1993. 240p.
- 43- KATRITZKY, A. R.; et al. QSPR Correlation and predictions of GC retention index for methyl-branched hydrocarbons produced by insects. **Anal. Chem.** v. 72, p. 101-109, 2000.
- 44- TARJÁN, G.; et al. Thirtieth anniversary of the retention index according to Kováts in gas-liquid chromatography. **J. Chromatography**, v. 472, p. 1-92, 1989.
- 45- HANSCH, C; LEO, A.; HOEKMAN, D. **Exploring QSAR: hydrophobic, electronic, and steric constants**. Washington: ACS Professional Reference Book, 1995.
- 46- TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch, **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.
- 47- SABLJIC, A. Nonempirical modeling of environmental distribution and toxicity of major organic pollutants. **QSAR in Environmental Toxicity**, v. 2, p. 309-332, 1987.
- 48- KALISZAN, R. **Quantitative Structure-Chromatographic Retention Relationships**, New York: John Wiley & Sons, v. 93, p. 87, 1987.
- 49- GARCÍA, M. T.; et al. Structure-activity relationships for association of linear alkylbenzene sulfonates with activated sludge. **Chemosphere**, v. 49, p. 27.