

MODELACIÓN DEL ÍNDICE DE RETENCIÓN EN IMINAS USANDO DESCRIPTORES TOPS-MODE

*Julio A. Rojas-Vargas, Alejandro Speck-Planche, América García-López, 
Jorge Acevedo-Martínez*

jarojas@cnt.uo.edu.cu; jacevedo@cnt.uo.edu.cu

Facultad Ciencias Naturales, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

● Resumen

En el presente trabajo se realizó un estudio cuantitativo de relación estructura-índice de retención cromatográfico (QSRR) de una familia de iminas, obteniéndose un modelo matemático, basado en regresión lineal múltiple (RLM). El presente modelo exhibió coeficientes $r=0,9820$, $r_2=0,9643$, $s=0,4511$, $F(4,37)=249,66$ y $q_2=0,956$, lo que demostró su aceptable calidad estadística y permitió compararlo con otro ya reportado en la literatura.

Para la generación del modelo fueron usados los descriptores TOPS-MODE, descriptores de naturaleza topológica sub-estructural; los cuales permitieron el cálculo de las contribuciones de diversos fragmentos al índice de retención, dando una idea más clara de la influencia relativa de dichos fragmentos en los procesos de partición en una columna cromatográfica.

Palabras clave: índice de retención, QSAR, QSRR, TOPS-MODE.

● Abstract

In the present work a study in quantitative structure-chromatographic retention index relationship (QSRR) in a family of imines, was realized. The model was obtained by means of Multiple Linear Regression (MLR). It exhibited coefficients $r = 0,9820$, $r_2 = 0,9643$, $s = 0,4511$, $F(4,37) = 249,66$ and $q_2 = 0,956$, showing its acceptable statistical quality and it was compared with another model reported in the literature. For the generation of the present model TOPSMODE descriptors were used. Those are descriptors of topological sub-structural nature which permitted the calculation of contribution of different fragments to the retention index, giving a more clear idea of the relative influence of the above fragments in processes of partition in a chromatographic column.

Keywords: retention index, QSAR, QSRR, TOPS-MODE.

● Introducción

La cromatografía gaseosa (CG) es una de las más poderosas herramientas en la Química Analítica. El índice de retención cromatográfico es un parámetro usado en todas las variantes de las técnicas cromatográficas principalmente en la CG para la identificación de casi todos los compuestos bajo condiciones definidas. Esta propiedad ha sido sumamente empleada en estudios cuantitativos, los que se denominan Estudios Cuantitativos de Relación Estructura- Retención Cromatográfica (del inglés QSRR).

Las iminas conocidas también como aniles o bases de schiff son compuestos orgánicos que poseen en su estructura el grupo azometino ($>C=N-$), y tienen un gran interés en la industria farmacéutica, en la química y en la medicina. En el departamento de Química de la Universidad de Oriente se han obtenido modelos QSRR para diferentes familias de compuestos orgánicos /1, 2/. Sin embargo, una desventaja de los descriptores empleados en dichos modelos es que tienen naturaleza global, por tanto, no permiten determinar la influencia relativa de

ciertos grupos funcionales y/o fragmentos de moléculas en las interacciones intermoleculares, las que tienen un carácter local.

El índice de retención fue propuesto por primera vez por Kováts en 1958 /3/ como un parámetro para identificar solutos a partir de los cromatogramas

$$RI = 100 \cdot i \frac{t_{R,x} - t_{R,n}}{t_{R,n+i} - t_{R,n(n)}} + 100 \cdot n$$

donde RI es el índice de retención, n el número de átomos de carbono en el n-alcano marcado, $t_{R,x}$, $t_{R,n}$ y $t_{R,n+i}$ el tiempo de retención del analito, el alcano marcado con n átomos de carbono (eluye antes), y el alcano con (n+i) átomos de carbono (eluye después del analito), respectivamente. El valor del índice de retención se expresa en unidades de índice (ui). Los estudios de relación estructura-retención han sido de gran interés con el objetivo de predicción de los Índices de Retención, en la literatura se pueden encontrar un gran número de reportes de esta temática pudiéndose ver en la revisión efectuada por Heberger en 2007 /5/.

La metodología TOPS-MODE (TOPological Substructural MOlecular DEsign) es un enfoque teórico desarrollado en los últimos diez años por Estrada y colaboradores /6-9/ con aplicaciones en QSAR, QSPR y Diseño de drogas. Los descriptores TOPS-MODE tienen su fundamentación en el cálculo de momentos espectrales de enlace y de la ponderación de los mismos, los cuales han permitido la consideración de características moleculares hidrofóbicas, electrónicas y estéricas.

El enfoque TOPS-MODE en los últimos años ha sido intensamente estudiado y aplicado tanto en el mundo académico como en la industria. En todos estos casos el software MODESLAB /10/ ha servido como plataforma computacional para la realización de estos estudios. A pesar que los descriptores TOPS-MODE tienen naturaleza topológica y describen la estructura molecular de una manera global, permiten encontrar la contribución de cualquier fragmento en la estructura molecular o la propiedad en estudio.

obtenidos en condiciones isotérmicas. Está basado sobre el uso de la serie homóloga de n-alcanos como patrones de referencia, eligiendo los que eluyen inmediatamente antes y después del componente problema. Posteriormente, van der Dool y Kratz /4/ desarrollaron una ecuación para regímenes de programación lineal de temperatura:

Parte experimental

En el presente trabajo se realizó un estudio de la relación estructura-índice de retención cromatográfica de un grupo de compuestos orgánicos (iminas) empleando descriptores los 195 descriptores, que pueden ser calculados por el programa MODESLAB, mediante el uso de la técnica de regresión lineal múltiple (RLM). El grupo de análisis está integrado por 49 compuestos pertenecientes a la familia de las iminas o aniles (tabla 1) y los valores de índices de retención fueron obtenidos de literatura /1/.

Materiales

Computadora *Intel Pentium Dual Core*, con 2GHz de aceleración y 2 GHz de RAM sobre el sistema Windows XP.

Métodos

Generación de las estructuras y cálculo de los descriptores.

Las estructuras de los compuestos fueron representadas usando el software *Chemdraw Ultra 8.044* /11/, a partir del cual fueron extraídos los correspondientes códigos SMILES, que luego se almacenaron en un fichero **.txt*. Este fichero fue usado como *input* para el software *Modeslab 1.522* /10/, que fue empleado para el cálculo de los descriptores TOPS-MODE.

Selección y tratamiento de la muestra.

Validación del modelo

El grupo de compuestos fue dividido en dos subgrupos tomando como referencia la literatura /1/, la cual plantea el uso de 42 compuestos (86 % de

la muestra) como serie de entrenamiento para la obtención del modelo, y 7 compuestos (14 % de la muestra, compuestos 5, 7, 20, 31, 38, 40 y 41) utilizados como grupo de validación.

La muestra fue sometida a un procedimiento de regresión lineal múltiple (RLM) usando regresión por etapa de todas las variables hacia delante (del inglés *forward stepwise*) mediante el programa estadístico *SATISTICA 7.045 /12/* y el programa *BuildQSAR 1.046 /13/*, teniendo en cuenta para la selección del modelo su capacidad predictiva, así como, los valores de los índices estadísticos (coeficientes de regresión, desviación estándar, etcetera), los valores de los residuales y de los errores relativos de la predicción.

Determinación de los índices de retención

Los valores experimentales de los índices de retención fueron los reportados por Acevedo y col. /1/ mediante la inyección conjunta de los alcanos normales y el compuesto a estudiar, en régimen de programación lineal de temperatura.

● Resultados y discusión

Una vez transformados los valores de los índices de retención (RI) por su división por 100 y determinados los valores de los descriptores TOPS-MODE, se efectuó un análisis de RLM, obteniéndose como mejor ecuación la siguiente:

$$RI = 0,229\ 86 (\pm 0,009\ 437) \mu(\text{Van})^2 + 4,963\ 57 (\pm 0,145\ 92) \mu(\text{Ab-pi2H})^1 - 0,695\ 06$$

$$(\pm 0,073\ 345) \mu(\text{Dip})^1 + 0,000\ 75 (\pm 0,000\ 98) \mu(\text{Mol})^3 - 4,383\ 95 (\pm 0,787\ 6)$$

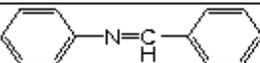
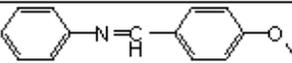
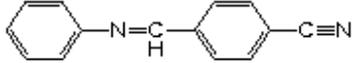
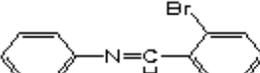
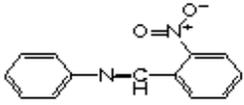
$$n=42 \quad r = 0,9820 \quad r^2 = 0,9643 \quad s = 0,4511 \quad F_{(4,37)} = 249,66 \quad q^2 = 0,956$$

donde n es el número de compuestos de la serie de entrenamiento, r² el coeficiente de correlación, s la desviación estándar de la regresión, F el radio de Fisher, q² el coeficiente de correlación de la validación cruzada (cross-validation). El modelo obtenido no presentó *outliers* estadísticos, teniendo en cuenta los

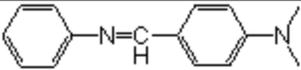
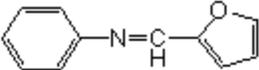
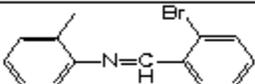
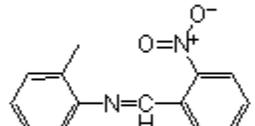
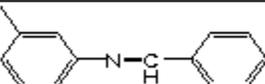
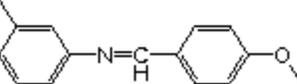
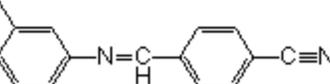
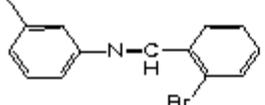
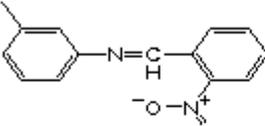
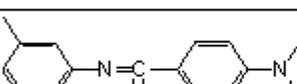
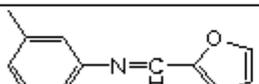
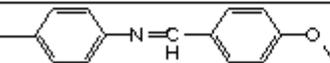
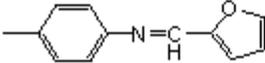
criterios de exclusión de distancia de malahanobis, análisis de residuales y distancia de cook.

En la tabla 1 pueden verse los valores de los índices de retención, tanto para la serie de entrenamiento, como para la de validación.

TABLA 1. ESTRUCTURA DE LOS ANILES ESTUDIADOS, VALORES DE RI EXPERIMENTALES Y PREDICHOS, ΔRI Y POR CIENTO DE ERROR

No.	Estructura	RI _{exp}	RI _{pred}	ΔRI	% Error
1		1 646	1 665	19	1,14
2		1 938	1 936	2	0,10
3		1 980	1 992	12	0,61
4		1 906	1 914	8	0,41
5		1 993	19,839 644 5	9	0,45

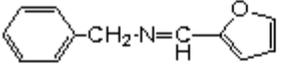
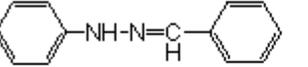
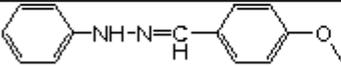
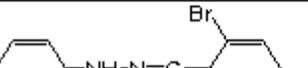
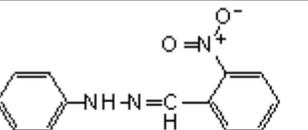
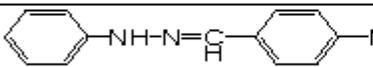
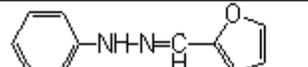
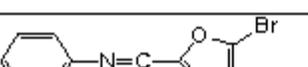
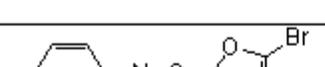
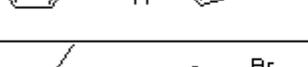
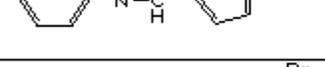
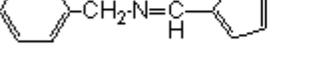
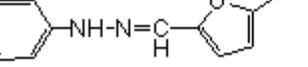
(continuación tabla 1)

6		2 200	2 198	2	0,10
7		1 471	1 459	12	0,80
8		1 982	2 058	76	3,84
9		2 071	2 095	24	1,18
10		1 702	1 771	69	4,08
11		2 060	2 043	17	0,83
12		2 083	2 099	16	0,75
13		2 022	2 021	1	0,06
14		2 092	2 091	1	0,07
15		2 333	2 305	28	1,21
16		1 600	1 566	34	2,13
17		2 062	2 043	19	0,93
18		1 600	1 566	34	2,13

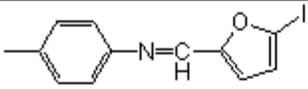
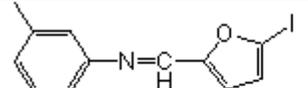
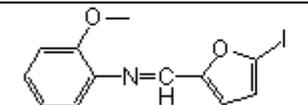
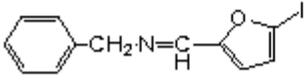
(continuación tabla 1)

19		1 829	1 941	112	6,13
20		2 124	2 213	89	4,17
21		2 177	2 268	91	4,2
22		2 181	2 190	9	0,42
23		2 187	2 260	73	3,34
24		2 421	2 474	53	2,20
25		1 702	1 735	33	1,96
26		1 723	1 715	8	0,48
27		2 011	1 986	25	1,24
28		2 045	2 042	3	0,15
29		1 987	1 964	23	1,17
30		2 068	2 034	34	1,66
31		2 269	2 248	21	0,93

(continuación tabla 1)

32		1 531	1 542	11	0,70
33		1 897	1 926	29	1,54
34		2 200	2 198	2	0,10
35		2 180	2 175	5	0,21
36		2 359	2 245	114	4,82
37		2 505	2 459	46	1,82
38		1 732	1 721	11	0,65
39		1 712	1 693	19	1,09
40		1 841	1 833	8	0,43
41		1 812	1 833	21	1,15
42		1 925	1 838	87	4,54
43		1 780	1 743	37	2,06
44		1 941	1 955	14	0,71
45		1 860	1 874	14	0,73

(continuación tabla 1)

46		2 000	2 013	13	0,65
47		1 968	2 013	45	2,29
48		2 099	2 018	81	3,86
49		1 910	1 924	14	0,71

Los altos valores de r , r^2 y F , junto al parámetro q^2 , así como el pequeño valor del estadígrafo p , que indica la significación estadística de cada término (tabla 2 y 3) incluido en el modelo, demuestran la calidad de este.

TABLA 2. SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE CADA TÉRMINO DE LA ECUACIÓN OBTENIDA

Términos	p-valor
$\mu(\text{Van})^2$	$2,223 \cdot 10^{-24}$
$\mu(\text{Ab-pi}2\text{H})^1$	$2,731 \cdot 10^{-14}$
$\mu(\text{Dip})^1$	$1,946 \cdot 10^{-11}$
$\mu(\text{Mol})^3$	$3,876 \cdot 10^{-9}$
Intercepto	$2,429 \cdot 10^{-6}$

El descriptor $\mu(\text{Van})^2$ representa el momento espectral de orden 2 ponderado por los radios de Van der Waals de los átomos que forman los enlaces. Un aumento de este implica la concentración de regiones, donde los efectos estéricos en la molécula pueden jugar un papel importante en las interacciones en el sentido de aumentar la concentración de regiones de gran accesibilidad en la molécula, lo que dará una mayor probabilidad de interacción entre las moléculas y la fase estacionaria, con el consiguiente aumento del índice de retención.

El descriptor $\mu(\text{Ab-pi}2\text{H})^1$ es el momento espectral de orden 1 ponderado por el término dipolaridad/polarizabilidad de Abraham de la molécula. Este término ha sido determinado en cromatografía gas-líquido con el uso de fases estacionarias polares aprovechando que las moléculas tienen grupos polares teniendo lugar interacciones de tipo dipolo-dipolo entre las moléculas y la fase estacionaria. Sin embargo, la fase usada para la determinación de los índices de retención es de baja polaridad, por tanto el aumento del descriptor $\mu(\text{Ab-pi}2\text{H})^1$ provocará un aumento de la concentración de las regiones donde la relación dipolaridad/polarizabilidad es grande, es decir, que ciertos grupos polares aporten el dipolo en las interacciones dipolo-dipolo inducido entre las moléculas y la fase estacionaria, aumentando el índice de retención.

Aunque la fase estacionaria es de baja polaridad, no significa que en ella no puedan formarse dipolos temporales, los cuales podrían (en menor medida) inducir dipolos en regiones fácilmente polarizables de las moléculas, o viceversa. Esto, en conjunto con el volumen de dichas regiones, puede contribuir también a que se favorezcan las interacciones dipolo-dipolo inducido donde sean los pocos dipolos de la molécula que induzcan dipolos en la fase estacionaria, lo cual viene codificado por el descriptor $\mu(\text{Mol})^3$ que representa el momento espectral de orden 3 ponderado por la refractividad molar, y este es directamente proporcional al índice de retención.

Sin embargo, las características de las regiones de distintos tamaños en la molécula en términos de polaridad deben variar dentro de ciertos límites. Una disminución en la polaridad de los enlaces de las regiones de diversos tamaños en las moléculas trae consigo un aumento en la regiones hidrofóbicas, lo que posibilita las interacciones por fuerzas de Van der Waals entre éstas y la fase estacionaria, aumentando el índice de retención. Estas características vienen

codificadas por el descriptor $\mu(\text{Dip})^1$ que es el momento espectral de orden 1 ponderado por el momento dipolar.

El valor máximo de la correlación entre las variables se encuentra en 0,571.

En la tabla 3 se presentan los valores de las variables del modelo para cada compuesto estudiado.

TABLA 3. VALORES DE LAS VARIABLES DEL MODELO PARA LOS COMPUESTO ESTUDIADOS

SERIE DE ENTRENAMIENTO				
No	$\mu(\text{Dip})^1$	$\mu(\text{Mol})^3$	$\mu(\text{Van})^2$	$\mu(\text{Ab-}\pi^2\text{f})^1$
1	2,45	789,983 796	77,397 183	0,877
2	4,17	874,159 301	90,653 983	1,038
3	7,2	960,795 857	89,353 55	1,622
4	3,93	1647,060 12	85,344 572	1,089
6	3,65	995,346 992	99,318 872	1,073
8	4,61	1694,339 78	94,041 461	1,065
9	6,3	951,579 729	103,662 517	1,043
10	3,6	837,950 338	85,880 65	0,853
11	5,32	922,125 842	99,137 45	1,014
12	8,35	1 008,762 4	97,837 017	1,598
13	5,08	1 695,026 67	93,828 039	1,065
14	6,3	952,266 614	103,449 094	1,043
15	4,8	1 043,313 53	107,802 339	1,049
16	3,6	631,816 628	79,763 317	0,753
17	5,32	922,125 842	99,137 45	1,014
18	3,6	631,816 628	79,763 317	0,753
19	4,17	873,823 246	90,867 406	1,038
22	5,65	1 730,89 957	98,814 794	1,25
23	6,87	988,139 522	108,435 85	1,228
24	5,37	1 079,186 44	112,789 094	1,234
25	4,17	667,689 537	84,750 072	0,938
26	3,6	842,926 351	82,875 35	0,877
27	5,32	927,101 856	96,132 15	1,038
28	8,35	1 013,738 41	94,831 717	1,622
29	5,08	1 700,002 68	90,822 739	1,089
30	6,3	957,242 628	100,443 794	1,067
31	4,8	1 048,289 55	104,797 039	1,073
32	3,13	636,792 642	76,758 017	0,777
33	2,45	824,715 866	81,945 85	1,188
34	4,17	908,891 37	95,202 65	1,349
35	3,93	1 681,792 19	89,893 239	1,4
36	5,15	939,032142	99,514 294	1,378

(continuación tabla 3)

37	3,65	1 030,079 06	103,867 539	1,384
39	3,93	1 279,149 8	79,105 283	0,989
42	4,61	1 326,429 46	87,802 172	0,965
43	5,08	1 332,092 36	84,583 45	0,989
44	3,93	1 313,881 87	83,653 95	1,3
45	3,74	3 069,380 85	79,752 25	1,026
46	4,42	3 117,347 39	88,235 717	1,002
47	4,42	3 117,347 39	88,235 717	1,002
48	4,42	3 116,660 51	88,449 139	1,002
49	4,89	3 122,323 41	85,230 417	1,026
SERIE DE PREDICCIÓN				
5	5,15	904,300 072	94,965 628	1,067
7	2,45	583,850 087	71,279 85	0,777
20	5,89	957,998 751	104,124 206	1,199
21	8,92	1 044,635 31	102,823 772	1,783
38	2,45	618,582 156	75,828 517	1,088
40	5,08	1 327,116 34	87,588 75	0,965
41	4,61	1 327,116 34	87,588 75	0,965

En la figura 1 puede verse la graficación de los valores predichos vs observados y en la figura 2 los valores de residuales vs residuales borrados, reafirmando ambas gráficas la calidad del modelo obtenido.

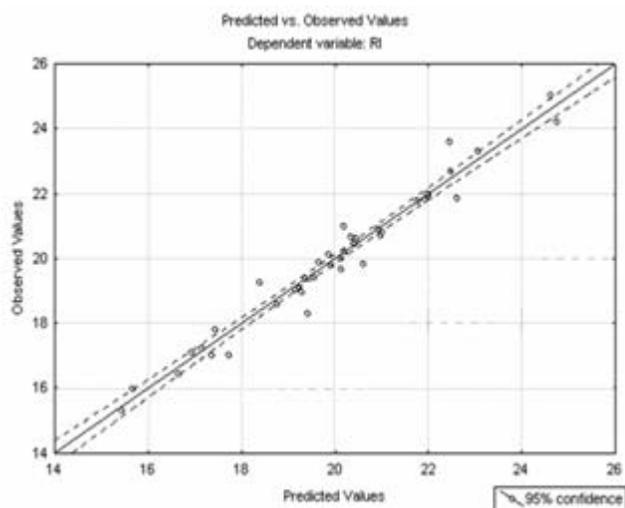


Fig. 1 Valores RI observados vs Predichos.

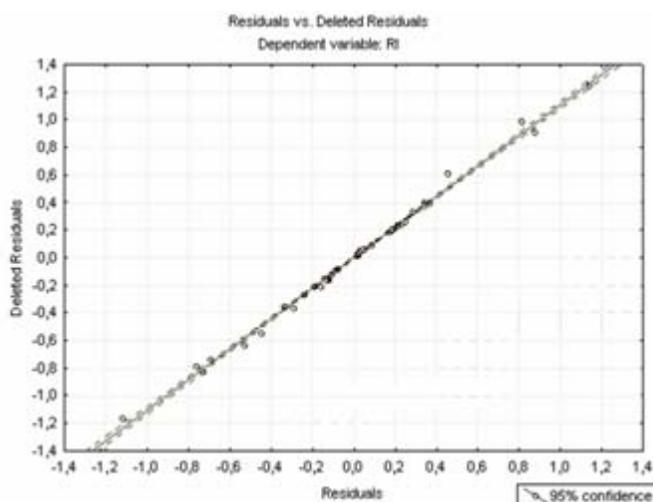


Fig. 2 Residuales vs Residuales borrados.

La serie de predicción mostró resultados muy buenos, estando el por ciento de error relativo promedio en 1,67, y el valor promedio de los residuales fue de 34 ui. Un nuevo índice, usado como criterio de validación y calidad estadística del modelo es el $r^2_{m(test)} = 0,844$; el cual es calculado para la serie de predicción con intercepto en cero,

y para que sea un modelo aceptable el mismo debe de estar por encima de 0,5, lo que reafirma la calidad predictiva del modelo obtenido.

El modelo obtenido fue comparado con el reportado por Acevedo y col. /1/ observándose resultados bastante similares, lo cual se puede ver en forma resumida en la tabla 4.

TABLA 4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON LOS REPORTADOS POR ACEVEDO Y COL. /1/

Modelo	N	No. Var	R²	Q²	F	s	p	r²_{m(test)}	% error
Reportado	42	6	0,974	0,970	215,26	0,374	0,000	-	1,10
Este trabajo	42	4	0,964	0,956	249,66	0,451	0,000	0,844	1,69

En la literatura no aparece el empleo de los descriptores TOPS-MODE en estudios de relación retención-estructura, constituyendo este el primer modelo obtenido empleando este tipo de descriptores.

Análisis de la contribución de fragmentos al índice de retención

La ventaja principal de los descriptores TOPS-MODE sobre otros descriptores grafo teóricos, es que aunque los descriptores TOPS-MODE describen, como cualquier otro, la estructura molecular de una manera global, su naturaleza sub-estructural permite

encontrar en la estructura molecular, la contribución de cualquier fragmento a la propiedad bajo estudio, lo cual viene dado porque ellos pueden expresarse como combinación lineal del número de veces en que aparece un fragmento en la molécula.

Con el objetivo de dar una idea del funcionamiento de la metodología QSPR usando descriptores TOPS-MODE, fueron calculadas las contribuciones de doce fragmentos (figura 3), y en la tabla 4 se muestran los valores de contribución al índice de retención para dichos fragmentos.

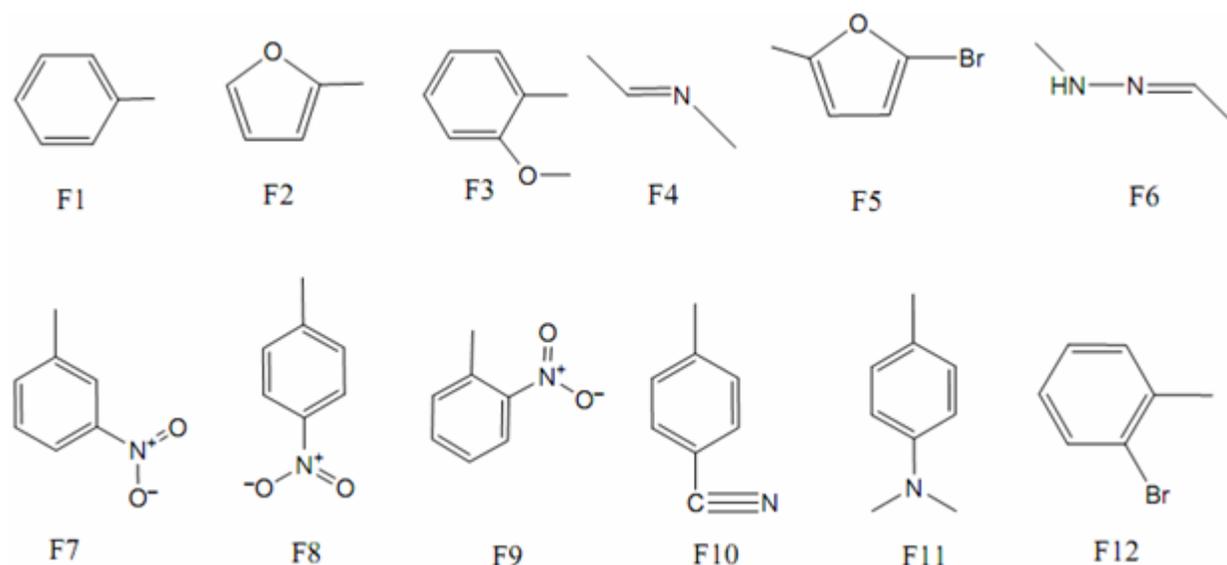


Fig.3 Fragmentos estudiados por el método de TOPS-MODE.

En la tabla 5 se presentan los valores de la contribución de cada fragmento al valor del índice de retención, observándose que la mayor

contribución la poseen los fragmentos: 3, 7, 8, 9 y 11, correspondiendo al 11 la mayor contribución.

TABLA 5. VALORES DE LA CONTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES FRAGMENTOS ESTUDIADOS

Fragmentos	Contribución	Fragmentos	Contribución	Fragmentos	Contribución
F1	9,997	F5	10,624	F9	13,188
F2	7,953	F6	6,513	F10	13,270
F3	12,760	F7	13,466	F11	15,329
F4	3,818	F8	13,139	F12	12,817

De la tabla de contribución de los diferentes fragmentos puede notarse, que no puede concluirse qué tipo de sustituyente presenta una mayor contribución, aunque el grupo nitro tanto en posición orto, meta y para, y el grupo ciano en posición para, presentan una mayor contribución, pero en forma aparente contradictoria, el grupo N,N-dimetilamino en posición para fue el sustituyente que presentó una mayor contribución, de ahí la primera aseveración que no puede concluirse qué naturaleza de sustituyente pueda contribuir más al índice de retención; aunque pudiera *a priori* pensarse que grupos que puedan polarizar más la molécula, contribuyen más al índice de retención, dado que en este caso se está trabajando con una fase

estacionaria no polar, que puede formar dipolos temporales, lo cual contribuiría más a la interacción soluto-fase estacionaria.

Conclusiones

1. Se obtuvo un modelo con una buena calidad estadística comparable con los reportados en literatura y capaz de predecir el índice de retención cromatográfico, en una familia de iminas.

2. Se calcularon las contribuciones de varios fragmentos al índice de retención, lo que pudiera permitir de una forma más clara, tener una idea de la influencia relativa de éstos en los procesos de partición en cromatografía gaseosa,

con este tipo de fase estacionaria. La generación y cuantificación de dichos fragmentos pudiera servir para la mejor comprensión de los fenómenos de partición en sistemas bifásicos.



Bibliografía

1. ACEVEDO MARTINEZ, J.; J. C. ESCALONA ARRANZ; A. VILLAR ROJAS. "Quantitative Study of the Structure-Retention Index Relationships in the Imine Family". *Journ. Chromatogr. A*, 2006, 1102, 238-244.
2. ACEVEDO MARTÍNEZ, Jorge. "Estudio cuantitativo estructura retención en una serie de compuestos oxigenados neutros". *Revista Cubana. Química*. Vol. 22(2), 2010.
3. KOVATS, E. "Gas Chromatography Characterization of Organic Compounds. I-Retention Indexes of Aliphatic Halides, Alcohols, Aldehydes and Ketones". *Helv. Chim. Acta* 1958, 41,1915.
4. VAN DEN DOOL, H.; P. D. KRATZ. "A Generalization of the Retention System Including Linear Temperature Programmed Gas-Liquid Partition Chromatography". *J. Chromatogr. A*. 1963, 11, 463.
5. HÉBERGER, K., "Quantitative Structure-(Chromatographic) Retention Relationship". *J. Chromatogr. A* 1158 273-305, 2007.
6. ESTRADA, E. "Edge Adjacency Relationships and a Novel Topological Index Related to Molecular Volume". *J. Chem. Inf. and Comput. Sci.* 1995, 35, 31-33.
7. _____. "Edge Adjacency Relationships in Molecular Graphs Containing Heteroatoms: A New Topological Index Related to Molar Volume". *J. Chem. Inf. and Comput. Sci.* 1995, 35, 701-707.
8. _____. "Three-Dimensional Molecular Descriptor Bases on Electron Charge Density Weighted Graphs". *J. Chem. Inf. and Comput. Sci.* 1995, 35, 707-708.
9. ESTRADA, E.; A. RAMIREZ. "Edge Adjacency Relationships and Molecular Topographic Descriptors. Definition and QSAR Applications". *J. Chem. Inf. and Comput. Sci.* 1996, 36, 837-843.
10. GUTIÉRREZ, Y.; E. ESTRADA. "MODESLAB 1.5 (Molecular DEScriptors LABORatory) for Windows". Universidad de Santiago de Compostela. Spain, 2002.
11. CHEMDRAW Ultra 8.044 Corp., C. ChemDraw Ultra (Chemical Structure Drawing Standard). Version 8.0; 2004.
12. STATISTICA 7.045 STATISTICA (Data Analysis Software System). Version 7. StatSoft, Inc.: 2004.
13. BARBOSA DE OLIVEIRA, D. "BuildQSAR 1.046, Physics Department-CCE". Federal University of Espírito Santo, 2000.