

ESTUDIO RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-RETENCION DE UNA
SERIE DE COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES: USANDO MÉTODOS
MECÁNICO – CUÁNTICO

STEFHANIE BLANCO ACENDRA

JENNIFER HERNANDEZ MANCERA

Investigadores



UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
PROGRAMA DE QUIMICA

CARTAGENA DE INDIAS, 2014.

ESTUDIO RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-RETENCION DE UNA
SERIE DE COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES: USANDO MÉTODOS
MECÁNICO – CUÁNTICO

TÉSIS DE GRADO

STEFHANIE BLANCO ACENDRA

JENNIFER HERNANDEZ MANCERA

Investigadores



UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

PROGRAMA DE QUIMICA, 2014.



Tesis de Grado: ESTUDIO QSRR DE UNA SERIE DE COMPUESTOS
ORGÁNICOS VOLÁTILES: USANDO MÉTODOS
MECÁNICO – CUÁNTICO

Autores: STEFHANIE BLANCO ACENDRA
JENNIFER HERNANDEZ MANCERA

Directores: RICARDO VIVAS REYES
JUAN CARLOS DROSOS

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

AGRADECIMIENTOS

A Dios el cual ha sido mi guía y me ha bendecido en todo este tiempo permitiéndome llegar a ser una profesional.

A toda mi familia de Ávila, por estar presentes en todos los momentos de mi vida brindándome de sus alegrías y apoyo incondicional.

A mi madre por ser esa mujer luchadora y ejemplo de un hogar que sola logro construir, enseñándome que en la vida hay que seguir adelante contando siempre con la voluntad de Dios y lo que uno se proponga y a mi hermana por demostrarme que no hay límites cuando uno quiere lograr lo que se propone ser.

A mis directores Dr. Ricardo Vivas Reyes por brindarme sus conocimientos y apoyarme durante toda la carrera y Dr. Juan Drosos por compartir su sabiduría y dedicarle de su tiempo a la realización de este trabajo de grado que para mí ha sido una gran experiencia.

A mi compañera de trabajo Jennifer Hernández Mancera por ser como mi segunda hermana y acompañarme durante la realización de este trabajo de grado

Por ultimo a todos los profesores que hicieron parte de mi formación académica.

Stephanie Blanco Acendra

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerza y fe para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder la dignidad.

A mi familia, especialmente a mi madre por ayudarme con mi hijo mientras yo realizaba mis estudios profesionales y por los muy buenos consejos que me hacían fortalecer mis deseos de superación, igualmente a mi hijo por entender el sacrificio que estábamos haciendo y gracias a él lo logre.

A mis directores Dr. Ricardo Vivas Reyes y Dr. Juan Drosos quienes me han brindado su apoyo y acompañado de principio a fin durante la realización de este trabajo por el camino correcto.

A mi compañera de trabajo Stephanie Blanco Acendra por ser mi apoyo incondicional para terminar este trabajo y ser como una hermana.

A mi novio por no dejarme desfallecer en los momentos más difíciles, comprenderme y creer en mí.

Por ultimo a los profesores que me ayudaron y apoyaron en una buena formación académica.

Jennifer Hernández Mancera

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN.....	12
INTRODUCCIÓN.....	13
1. MARCO TEORICO.....	15
1.1 COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES.....	15
1.2 CROMATOGRAFÍA DE GASES.....	16
1.3 QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	17
1.4 TÉCNICAS CUÁNTICAS.....	18
1.5 METODOS TEORICOS.....	18
1.6 DESCRIPTORES MOLECULARES.....	19
1.7 DESCRIPTORES BASADOS EN ÍNDICES TOPOLÓGICOS.....	20
1.7.1 INDICE DE CONECTIVIDAD.....	20
1.7.2 INDICE DE FORMA.....	21
1.8 DESCRIPTORES DE PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.....	22
1.8.1 POLARIZABILIDAD.....	23
1.8.2 COEFICIENTE DE PARTICION.....	23
1.8.3 REFRACTIVIDAD MOLAR.....	24
1.8.4 MOMENTO DIPOLAR.....	25
1.8.5 PESO MOLECULAR.....	25
1.9 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE.....	26
1.10 VALIDACIÓN CRUZADA.....	26
1.11 RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA –RETENCIÓN.....	27

2. METODOLOGIA.....	29
2.1 SELECCIÓN DE MOLÉCULAS.	29
2.2 MODELADO Y OPTIMIZACIÓN DE LAS MOLÉCULAS.....	31
2.3 SELECCIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS DESCRIPTORES.....	31
2.4 CONSTRUCCIÓN Y OBTENCIÓN DEL MODELO.....	32
2.5 VALIDACIÓN DEL MODELO	33
3. ANÁLISIS DE RESULTADOS	34
3.1 ANÁLISIS DE DESCRIPTORES RESPECTO A LOS NIVELES DE CÁLCULOS.....	34
3.2 MODELO QSRR Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA LOS DESCRIPTORES MOLECULARES	37
3.3 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS MODELOS.....	47
4. CONCLUSIONES.....	49
REFERENCIAS.....	50
ANEXOS.....	54

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades de los compuestos orgánicos volátiles.....	30
Tabla 2. . Lista de los 14 descriptores iniciales para métodos teóricos.....	32
Tabla 3. Correlaciones de los descriptores vs t_R en cada nivel de cálculo.....	34
Tabla 4. Correlaciones de los descriptores vs t_R	34
Tabla 5. Matriz de correlación de descriptores.....	35
Tabla 6. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en PM3.....	37
Tabla 7. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en PM6.....	38
Tabla 8. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en M06-2x.....	39
Tabla 9. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en B3LYP.	40
Tabla 10. Promedio del porcentaje de error en la predicción del tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad.....	41
Tabla 11. Outliers tiempos de retención de los COVS.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Valores de los tiempos de retención experimentales (min) Vs predicción de tiempo de retención.....	43
Figura 2. Tendencias comparativas de los niveles de cálculo empleados.....	45
Figura 3. Grafica de tiempos de retención Vs tiempo de retención predichos.....	46

ABREVIATURAS

COVs	Compuestos Orgánicos Volátiles
GC	Cromatografía de gases
QSRR	Relaciones Cuantitativas Estructura-Retención
ppb	Partes por billón
ppt	Partes por trillón
t_R	Tiempo de retención
QC	Química computacional
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
α	Polarizabilidad
μ	Momento dipolar
Log P	Coefficiente de partición
MW	Peso molecular
MR	Refractividad molar
E	Energía estérica
HOMO	Energía del orbital molecular ocupado de más alta energía
LUMO	Energía del orbital molecular desocupado de más baja energía
0x	Índice de conectividad 0
1x	Índice de conectividad 1
2x	Índice de conectividad 2

1K	Índice de forma 1
2K	Índice de forma 2
3K	Índice de forma 3
RLM	Regresión Lineal Múltiple
VC	Validación Cruzada
LOO	Leave-One-Out
PB	Punto de ebullición

RESUMEN

Los compuestos orgánicos volátiles (COVs) son moléculas importantes desde el punto de vista ambiental. En este trabajo de grado se hizo un estudio QSRR sobre un conjunto de 57 COVs. Para la obtención de los diferentes descriptores se usaron aproximaciones de teoría tales como PM3, PM6, M06-2X y B3LYP para la evaluación y predicción de los tiempos de retención. Una buena relación lineal entre el tiempo de retención y descriptores electrónicos o topológicos fue encontrada por el análisis de regresión lineal. A través de estos cálculos se determinó que la polarizabilidad (α) y la temperatura de ebullición (P_b) de estas moléculas mostraron una buena correlación para la descripción del fenómeno cromatográfico en estudio ($r^2 = 0.9625$). De acuerdo con los resultados, se obtuvo un muy buen modelo para la predicción del índice de retención de los COVs.

INTRODUCCIÓN

Los Compuestos Orgánicos Volátiles (COVs) son considerados como compuestos de vital importancia en la química ambiental y atmosférica siendo los COVs trascendentales para medir la calidad del aire. Dada la importancia que han adquirido hoy en día las cuestiones medio ambientales se han utilizado y diseñado diversas técnicas analíticas e instrumentales para medir su presencia.

Entre las técnicas más importantes de análisis químico se encuentra la cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, haciendo posible la identificación y separación de una serie de COVs [1]. Los COVs son sustancias químicas orgánicas cuya base es el carbono (1-20 átomos aproximadamente), a estos compuestos se les conoce por su presencia en el aire debido a su rápida evaporación a la atmosfera. La importancia de los COVs es que forman parte del material particulado en áreas urbanas y son precursores en los procesos de oxidación fotoquímica. Por otra parte, tenemos que numerosos COVs pueden estimular sensaciones olfativas, ocasionando molestias y disgustos en los individuos, manifestándose igualmente sus efectos tóxicos en la salud humana [1-4].

La cromatografía de gases es la técnica analítica de separación que quizás haya experimentado uno de los mayores desarrollos y avances desde sus inicios en los últimos 50 años. Actualmente se emplea como técnica de rutina y control en una gran variedad de áreas [1]. Además, sus utilidades han ido ampliándose a medida que se ha mejorado la instrumentación disponible (columnas capilares, integradores computarizados, sistemas de gradiente de temperatura, nuevos detectores, etc.). Esta técnica cromatográfica es la que ofrece mejor poder de resolución, sensibilidad y tiempos de análisis cortos para los COVs empleando un sistema de desorción térmica acoplado a cromatografía de gases y detección por espectrometría de masas [5].

Con el propósito de mejorar el rendimiento de separación de las muestras a analizar, otros enfoques suplementarios han sido utilizados con el fin de obtener tiempos de retención teóricos; Sin embargo, es un trabajo difícil determinar experimentalmente los tiempos de retención para todos los compuestos de una clase específica. Por lo tanto, los métodos teóricos de relaciones cuantitativas estructura-retención (QSRR) proporcionan un modo

eficaz para predecir los datos de retención a partir de un conjunto de propiedades moleculares. Estos estudios QSRR han sido ampliamente aplicados en cromatografía gaseosa, en compuestos de diferentes tipos. Esta técnica correlaciona la variación de la variable dependiente (t_R) con la variación de un conjunto de descriptores con el propósito de dar una explicación lógica desde el punto de vista químico al conjunto de elementos en estudio [6].

Utilizando las herramientas que nos ofrecen la química cuántica y computacional, se han desarrollado modelos computacionales que apoyados en técnicas estadísticas logran establecer una relación cuantitativa estructura-retención en el presente estudio se hizo uso de una gran variedad de COVs (57) y diferentes rangos de tiempos de retención. En esta tesis utilizamos como método de validación para los modelos teóricos la validación cruzada, que nos ayuda a establecer las relaciones existentes entre las diferentes series de descriptores como constitucionales, electrónicos, topológicos y geométricos; teniendo en cuenta como condición principal que los descriptores codifiquen diversos aspectos de las estructuras moleculares que afectan a la cromatografía. La predicción del mejor modelo se realizó con base a los resultados obtenidos de los parámetros respecto a los coeficientes de correlación y validación

1. MARCO TEÓRICO

1.1. COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES

Los compuestos orgánicos volátiles (COVs) son muy volátiles a dicha temperatura. Casi una cuarta parte de los COVs emitidos a la atmósfera son de origen antropogénico provenientes del uso de disolventes, tanto en el sector industrial (producción de energía eléctrica por combustión), como en el doméstico aunque algunos de ellos también son diseminados a la atmósfera debido a la actividad geológica de la tierra. El resto de los COVs emitidos tienen origen natural (vegetación y animales salvajes) presentándose en bajas concentraciones en partes por billón y partes por trillón (ppb-ppt).

Los COVs agrupan una gran variedad de compuestos químicos, entre los que se incluyen los hidrocarburos alifáticos, aromáticos y clorados; aldehídos, cetonas, ésteres y alcoholes. Los COVs pueden tener efectos directos o indirectos sobre la salud y el medio ambiente: efectos adversos y deterioro de la salud. El principal problema ambiental es que contribuye a la formación del smog fotoquímico y al desequilibrio del efecto invernadero, además son precursores del ozono troposférico [7].

Por las razones expuestas anteriormente es indispensable la caracterización de este tipo de compuestos y para esto es necesario recurrir a técnicas como la cromatografía, siendo este un método físico de separación en el que los componentes a separar se distribuyen en dos fases, una de las cuales constituye una fase estacionaria de gran desarrollo superficial y la otra un fluido que pasa a través o a lo largo del lecho estacionario (fase móvil). En todo proceso cromatográfico la fase móvil es la que provoca un movimiento de las distintas especies para que abandonen el medio soporte, y la fase estacionaria la que suministra el efecto retardador, selectivo para cada componente, que condiciona que cada uno de ellos se desplace con distinta velocidad [8].

1.2. CROMATOGRAFÍA DE GASES

Se precisa la utilización de técnicas de gran sensibilidad, donde se destaca la cromatografía de gases con detectores muy específicos (captura electrónica, fotoionización, espectrometría de masa), junto con columnas capilares muy selectivas para la separación de los diversos compuestos y un sistema de inyección que permite concentrar la muestra antes de su análisis en el cromatógrafo de gases [1].

En GC la muestra se volatiliza y se inyecta en la cabeza de la columna cromatográfica [9] utilizando como fase móvil un gas portador inerte, que eluye los componentes de una mezcla a través de una columna la cual contiene una fase estacionaria inmovilizada. Este tipo de cromatografía siempre es en columna, ya que es la única manera de que la fase móvil gaseosa se mantenga fluyendo, confinada dentro del sistema; estas pueden estar rellenas con la fase estacionaria, o bien la fase estacionaria puede depositarse sobre las paredes de un tubo. Este tipo de columnas se conocen como columnas capilares y proporcionan la mayor capacidad de separación [10]. A diferencia de la mayoría de los otros tipos de cromatografía no existe interacción entre la fase móvil y las moléculas del analito [9]. Existen dos tipos de cromatografía de gases: la cromatografía gas - sólido (GSC) y la cromatografía gas-líquido (GLC).

La GSC se basa en una fase estacionaria sólida donde se produce la retención de los analitos como consecuencia de la adsorción física [11]; en este tipo de cromatografía la retención de las moléculas está determinada por: la naturaleza química y los poros geométricos del adsorbente, el peso molecular de las moléculas, su estructura geométrica y electrónica, la temperatura de la columna [12]. La GLC es un método generalizado para la separación y determinación de componentes químicos de mezclas complejas basándose en la distribución del analito entre una fase móvil gaseosa y una fase estacionaria líquida inmovilizada sobre la superficie de un soporte sólido inerte por adsorción o por enlace químico. La velocidad de migración de un analito a través de la columna está determinado por su relación de distribución entre la fase líquida inmovilizada y la fase gaseosa.

Como parámetro cuantitativo a medir se encuentra el tiempo de retención (t_R), es el tiempo que tarda cada sustancia en abandonar el sistema cromatográfico; es decir, el tiempo

transcurrido entre el instante que se introduce la muestra y el instante que se detecta la señal propia del componente en su máxima intensidad. Esta retención se ejerce en función de las características moleculares de cada compuesto además de su dependencia de variables tales como temperatura de la columna, velocidad de flujo y composición de la fase estacionaria [11].

El avance que ha tenido en los últimos años las técnicas cromatográficas ha permitido un gran avance en la detención de diferentes tipos de compuestos. En el caso de la desorción térmica acoplada a cromatografía de gases y espectrometría de masas es la técnica más avanzada para el análisis de muestra de COVs debido a la posibilidad de automatizar todo el sistema y permite la detección, identificación y cuantificación de los contaminantes en el aire. Esta técnica ofrece un amplio rango de valores con respecto a las concentraciones de analito que pueden ser detectadas (ppb y ppt), puede ahorrar tiempo debido a la preparación de la muestra y además asegura la calidad de captación [13].

1.3. QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional es una rama de la química teórica apoyada en el modelado molecular representando las moléculas en tres dimensiones permitiendo así investigar sus estructuras mediante diversas herramientas, esto incluye métodos matemáticos y algoritmos combinados con las leyes fundamentales de la física, de manera que puedan determinarse sus propiedades y entender o explicar los comportamientos observados experimentalmente; en sentido más amplio desde descripciones electrónicas hasta estudios sobre la naturaleza del enlace químico, pasando por la interpretación, caracterización y predicción de sus propiedades geométricas (distancias y ángulos de enlaces), funciones de onda (orbitales naturales, coeficiente, mapas de contorno de orbitales moleculares), y energía (potencial de ionización, afinidad electrónica, energía electrónica, energía de interacción), entre otras características estructurales [14].

En ningún caso, la aplicación de la química computacional sustituye la experimentación en el laboratorio, pero sirve como una herramienta versátil para estudiar aspectos

fundamentales de la materia. La mayoría de los tratamientos teóricos en QC están basados en el método auto-consistente (SCF) de Hartree-Fock (HF) como una función de onda [15].

1.4. TÉCNICAS CUÁNTICAS

Las técnicas computacionales que ofrecen más confianza y rigurosidad son las basadas en la Mecánica Cuántica. Estos métodos permiten obtener de forma fiable propiedades tales como la geometría o la energía de sistemas químicos, y dado que consideran los electrones explícitamente, pueden cuantificar las propiedades relacionadas con estos (parámetros espectroscópicos, distribución de cargas, momento dipolar, etc.). Sin embargo, estas ventajas se obtienen a cambio de unos requerimientos computacionales muy elevados y por lo tanto, solo se pueden aplicar a sistemas constituidos por pocos átomos.

La Mecánica Cuántica postula la existencia de una función de onda (o función de estado), simbolizada por Ψ , que contiene toda la información posible del sistema. Para obtener esta función es necesario resolver la ecuación de Schrödinger:

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \quad \text{Ec 1}$$

Donde \mathbf{H} es el operador hamiltoniano que incluye la energía cinética y potencial de núcleos y electrones, \mathbf{E} la energía del sistema. A pesar de su aparente simplicidad, la resolución analítica de esta ecuación solo es posible para sistemas de tipo hidrogenoide [16].

1.5. MÉTODOS TEÓRICOS

Los métodos semiempíricos utilizan muchas aproximaciones e informaciones adicionales, y aunque no tiene una base teórica rigurosa reproducen propiedades químicas importantes con una precisión comparable, en aquellos sistemas para los que han sido parametrizados y con menor esfuerzo computacional en los que cabría destacar parametrization method 3 (PM3) y parametrization method 6 (PM6) [17].

La aproximación de la teoría funcional de la densidad se basa en los teoremas de Hohenberg-Kohn que demuestran la existencia de un funcional de la densidad electrónica determinando la energía del estado fundamental, si bien, no determinan la forma del funcional. Además, la densidad electrónica puede ser representada como la suma de N densidades de orbitales monoelectrónicos, haciendo que los cálculos DFT puedan ser fácilmente aplicables. A partir de estas ideas se calcula con la ayuda de funcionales como B3LYP y M06-2X la energía electrónica como la suma de varios términos que son función de la densidad electrónica, ρ [18].

1.6. DESCRIPTORES MOLECULARES

El descriptor molecular es el resultado final de una lógica y un procedimiento matemático que transforma la información química codificada dentro de una representación simbólica de una molécula en un número útil de los resultados experimentales. El término "útil", significa que el número puede dar una visión más clara de la interpretación de las propiedades moleculares o es capaz de tomar parte en un modelo para la predicción de algunas propiedades interesantes de otras moléculas. El campo de descriptores moleculares es fuertemente interdisciplinario e involucra una masa de diferentes teorías, por ende estos pueden ser tanto teóricos como experimentales, resultado de la cuantificación de una propiedad o de un procedimiento matemático y lógico que caracterice a una molécula [19].

En el cálculo y selección de descriptores existe básicamente una relación entre su eficacia y la eficiencia. La eficacia se entiende como la capacidad de un descriptor en términos de diferenciar entre distintas moléculas, mientras que la eficiencia hace referencia a la velocidad de cálculo asociada al descriptor, generalmente se requiere un conocimiento de álgebra, teoría de la información, química computacional, teorías de la reactividad orgánica y fisicoquímica, aunque a diferentes niveles. [20]

1.7. DESCRIPTORES BASADOS EN ÍNDICES TOPOLÓGICOS

La topología molecular ha sido ampliamente utilizada como descriptor para caracterizar una estructura química y poderla incluir en modelos matemáticos cuantitativos [21]. Se distinguen índices topo-estructurales (que codifican sólo la información de adyacencia y distancia), índices topo-químicos (que además incluyen propiedades químicas de los átomos implicados) y los basados en teoría de la información. En general, estos índices contienen información relacionada con la forma molecular, el grado de ramificación, tamaño molecular y la flexibilidad estructural, entre los que encontramos índices de forma y conectividad [20].

1.7.1. ÍNDICE DE CONECTIVIDAD

Los índices de conectividad son descriptores numéricos que nos proporcionan información sobre la molécula, sus átomos constituyentes, los enlaces entre ellos, el ensamblaje topológico. Estos son índices de familia, de manera que para una misma molécula existan varios índices de conectividad con distinto orden y tipo.

El Índice de conectividad de orden cero (Kier-Hall) consiste en un subgrafo el cual radica en un vértice aislado de tipo atómico que no presenta ningún enlace entre los átomos, sin ejes. Por lo tanto 0x es igual a la suma del inverso de la raíz cuadrada de las valencias de todos los vértices del grafo y se define como

$${}^0x = \sum_{i=1}^{m+1} (\delta_i)^{-1/2} \quad \text{Ec 2}$$

Donde;

$m + 1$ es el tipo de vértice, siendo m el orden del subgrafo.

δ_i Representa la valencia, donde hay solo un tipo de vértice.

El índice de conectividad de orden uno (Kier-Hall) engloba todos los enlaces del grafo. Es la suma de todos los ejes del grafo, medidos como el inverso de la raíz cuadrada del

producto de las valencias de los vértices implicados en el enlace. Hay solo un tipo de eje y por tanto un solo tipo de subgrafo de orden uno, se expresa como

$${}^1x = \prod_{s=1}^n (\delta_i \delta_j)_s^{-1/2} \quad \text{Ec 3}$$

Donde n es el número de enlaces del grafo, y cada enlace viene determinado por los vértices i y j .

El índice de conectividad de segundo orden (Kier-Hall) describe la presencia de ramificación o ciclación y engloban los subgrafos que contienen pares de conexiones, es decir, ejes adyacentes de un único tipo, el tipo path. Cada término contiene el inverso de la raíz cuadrada del producto de las valencias del grafo para los tres vértices (i , j y k) que definen cada subgrafo de orden dos, es decir [22]

$${}^2x = \prod_{s=1}^n (\delta_i \delta_j \delta_k)_s^{-1/2} \quad \text{Ec 4}$$

1.7.2. ÍNDICE DE FORMA

Los índices de forma kappa están diseñados para caracterizar los aspectos de la forma molecular mediante la comparación de una molécula respecto al máximo de formas posibles para el número de átomos. Al igual que los índices de conectividad molecular, hay índices de forma con diverso orden (primero, segundo y tercero).

El índice kappa de primer orden cuantifica el número de ciclos en la muestra química y se define como:

$${}^1k = \frac{2^1 P_{\max} \cdot {}^1 P_{\min}}{({}^1 P)^2} \quad \text{Ec 5}$$

Donde P_{\max} es el número de bordes (o caminos de una longitud) en el gráfico completamente conectado; P_{\min} es el número de enlaces en la molécula lineal; y P es el número de enlaces en la molécula para la que se calcula el índice de forma, para una molécula que contiene A átomos, P_{\min} es igual a $(A-1)$ y P_{\max} es $A(A-1)/2$, ya que todos los pares de átomos están conectados. Por lo tanto se convierte en K :

$${}^1k = \frac{A(A-1)^2}{({}^1P)^2} \quad \text{Ec 6}$$

El segundo orden de índice kappa cuantifica el grado de linealidad o la imagen predominante determinada por el recuento de las trayectorias de dos enlaces, escrito P. el valor máximo corresponde a una forma en el que todos los átomos excepto uno son adyacentes al átomo central $P_{\max} = (A-1)(A-2)/2$, y el valor mínimo corresponde de nuevo a la molécula lineal $P_{\min} = (A-2)$ [23].

El índice de forma de segundo orden cuantifica el grado de linealidad o semejanza química de una muestra, se expresa como:

$${}^2k = \frac{2^2 P_{\max} \cdot P_{\min}}{({}^2P)^2} = \frac{(A-1)(A-2)^2}{({}^2P)^2} \quad \text{Ec 7}$$

El índice de forma kappa tercer orden (3k o k_3) cuantifica el grado de ramificación hacia el centro de la muestra química, viene dada por: [24]

$${}^3k = \frac{(A-3)(A-2)^2}{({}^3P)^2}; \text{ si } A \text{ es par, } (A>3) \quad \text{Ec 8}$$

$${}^3k = \frac{(A-1)(A-2)^2}{({}^3P)^2}; \text{ si } A \text{ es impar, } (A>3). \quad \text{Ec 9}$$

1.8. DESCRIPTORES DE PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Son aquellos como lo dice su nombre, que derivan de la determinación experimental de una determinada propiedad químico-física de la molécula. Estos descriptores son los más aplicados en técnicas QSRR. Se clasifican también tradicionalmente en varias categorías, según describan propiedades hidrofóbicas; log p, electrónicas; momento dipolar y estéricas; polarizabilidad, refractividad molar, peso molecular, energía del HOMO y LUMO, los cuales se incluyen también en los descriptores mecano-cuánticos además de entalpía de formación, potencial de ionización, energía electrónica y solvatación o propiedades estructurales (peso molecular, número de enlaces rotables, número de centros quirales) [19].

1.8.1. POLARIZABILIDAD

La polarizabilidad molecular es un tensor producido cuando la molécula no es perfectamente esférica, debido a la distorsión de la nube electrónica molecular; es decir, se describe como la medida de la deformidad del enlace cuando se encuentra en un campo eléctrico. La polarizabilidad de una molécula es calculada por la relación.

$$\alpha = \frac{\alpha_{XX} + \alpha_{YY} + \alpha_{ZZ}}{3} \quad \text{Ec 10}$$

Donde α_{XX} , α_{YY} y α_{ZZ} son las polarizabilidades de los componentes de los ejes principales obtenidos por la diagonalización del tensor polarización. Para propósitos prácticos, el efecto debido a la polarizabilidad anisotrópica es pequeño esto significa que la polarizabilidad es calculada simplemente como

$$\alpha = \frac{tr(\alpha)}{3} \quad \text{Ec 11}$$

Donde $tr(\alpha)$ es la traza de los elementos del tensor no diagonalizados (α).

La polarizabilidad molecular puede también ser aproximada simplemente sumando las contribuciones de las polarizabilidades atómicas sobre los átomos de la molécula [25].

1.8.2. COEFICIENTE DE PARTICIÓN

Un coeficiente de partición o coeficiente de distribución es una medida del equilibrio entre dos medios diferentes, tales como dos fases o dos líquidos inmiscibles diferentes. Por lo general se denota por K o P y se define como la relación de las concentraciones de un compuesto en un sistema de dos compartimentos en condiciones de equilibrio:

$$K \equiv P = \frac{[C]_1}{[C]_2} \quad \text{Ec 12}$$

Donde $[C]_1$ y $[C]_2$ son las concentraciones de soluto en los dos sistemas. Los coeficientes de partición son generalmente transformado en una forma logarítmica como

$$\log P = \log \frac{[C]_1}{[C]_2} = \log[C]_1 - \log[C]_2 \quad \text{Ec 13}$$

Los coeficientes de reparto son medidas adimensionales de la afinidad relativa de una molécula con respecto a las dos fases y dependen de la absorción, el transporte, y fenómenos de separación. En la mayoría de los casos, las dos fases son una fase orgánica y una fase acuosa, es decir, la división de un compuesto entre una lipídica y una fase acuosa [25].

1.8.3. REFRACTIVIDAD MOLAR

La refractividad molar se define como el volumen de la sustancia adsorbida por cada mol de dicha sustancia. En las unidades del SI, MR se expresa como m³/mol. MR es un descriptor molecular de un líquido, que contiene tanto información sobre el volumen y la polarizabilidad molecular, por lo general definido por la ecuación de Lorenz (también conocida como la ecuación de Clausius-Mosotti)

$$MR = \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} \cdot \frac{MW}{\rho} = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 2} \cdot V \quad \text{Ec 14}$$

Donde MW es el peso molecular, ρ la densidad del líquido, V el volumen molar y n_D el índice de refracción del líquido, y su cuadrado coincide con la constante dieléctrica ϵ .

La refractividad molar también es proporcional a polarizabilidad α , por el siguiente

$$MR = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot N_A \cdot \alpha \quad \text{Ec 15}$$

Donde N_A el número de Avogadro, igual a $6,02214179 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$, es decir, el número de moléculas en un mol de sustancia.

Las interacciones polares resultan de las interacciones de van der Waals descritas adecuadamente mediante la refractividad molar [25].

1.8.4. MOMENTO DIPOLAR

El momento dipolar μ (o momento dipolar eléctrico) es una cantidad vectorial que codifica el desplazamiento con respecto al centro de gravedad de cargas positivas y negativas en una molécula, que se define como

$$\mu = \sum_i q_i \cdot r_i \quad \text{Ec 16}$$

Donde q_i son cargas puntuales localizadas en las posiciones r_i . La unidad del SI para momento dipolar es medida en Coulomb por distancia en Anstrongs (\AA), esta combinación de unidades se conoce con el nombre de Debye.

Los elementos del vector μ se denominan componentes del momento dipolar:

$$\mu_x = \sum_i q_i \cdot x_i \quad \mu_y = \sum_i q_i \cdot y_i \quad \mu_z = \sum_i q_i \cdot z_i \quad \text{Ec 17}$$

Donde x, y, z son las coordenadas de las cargas. Las moléculas con momentos dipolares igual a cero se denominan no polares, y las que tienen momento dipolar diferente de cero se llaman polares. Una molécula con momento dipolar igual a cero tiene centro de simetría. [25].

1.8.5. PESO MOLECULAR

Entre los descriptores de tamaño, el peso molecular es el más sencillo y utilizado; este es un descriptor calculado como la sumatoria de los pesos atómicos de todos los átomos en una molécula. Se define como

$$MW = \sum_{i=1}^A m_i \quad \text{Ec 18}$$

Donde m es la masa atómica de cada átomo y va desde i hasta el átomo A^{th} de la molécula [25].

1.9. REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

Cuando se trabaja con modelos teóricos o, simplemente, queremos medir estadísticamente una relación empírica entre variables, es necesario tratar un modelo de regresión más complejo, aunque todavía lineal, donde el comportamiento de la variable a explicar (variable dependiente) es función de dos o más variables explicativas (variables independientes). La generalización del problema de la regresión simple a un número de K variables explicativas conduce al modelo de regresión lineal múltiple [26a].

Un modelo de regresión múltiple se expresa de manera general como:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_k X_{ik} + \varepsilon_i \quad \text{Ec 19}$$

Donde Y_i es la i -ésima observación de la variable aleatoria dependiente.

X_{i1}, \dots, X_{ik} Son las i -ésimas observaciones de las variables fijas independientes.

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ Son los llamados coeficientes de regresión.

ε_i Es la variable aleatoria error que se supone que tiene $E \varepsilon_i = 0$ y $V \varepsilon = \sigma^2$ y que los errores son no correlacionados [26b].

Para determinar si los modelos son realmente eficaces para predecir el fenómeno experimental, se usan varios parámetros estadísticos que permiten cuantificar y evaluar el grado de aproximación, como son: coeficiente de correlación múltiple (R^2), el cual mide el grado de asociación entre dos variables. Un modelo de predicción ideal presenta un valor alto de R^2 y el menor número de variables independientes en la ecuación [26c].

1.10. VALIDACIÓN CRUZADA

La validación cruzada es la técnica de validación más común que permite seleccionar modelos utilizando un conjunto de datos reservados, es decir, que no han sido usados para desarrollar el modelo. Una de las técnicas de validación cruzada es la Leave-One-Out

(técnica de LOO), donde cada dato es excluido, uno a la vez. En este caso, dado n datos, n modelos reducidos tienen que ser calculados. Esta técnica es particularmente importante ya que este esquema de eliminación es único y puede compararse con precisión la capacidad predictiva de los distintos modelos.

El número de modelos producidos por el procedimiento LOO es igual al número de muestras disponibles (n). En la técnica de validación cruzada, la Suma de los cuadrados de error de predicción (PRESS) es un índice estándar para medir la precisión de un método de modelado [25]. Sobre la base de PRESS y la estadística de SSQ (suma de los cuadrados de las desviaciones de los valores experimentales de sus medios), se puede calcular fácilmente Q^2 por la ecuación:

$$Q_{LOO}^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSQ} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_{exp} - y_{pred})^2}{\sum_{i=1}^n (y_{exp} - \bar{y})^2} \quad \text{Ec 20}$$

Donde y_{pred} es el valor de predicción, y_{exp} es un valor experimental actual. PRESS y SSQ son la sumatoria del y_{exp} corregido por la media \bar{y} [25].

1.11. RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA - RETENCIÓN

El método de regresión y modelado que establece la relación entre la estructura química y su valor de retención cromatográfico se le conoce como relación cuantitativa estructura-retención (QSRR) [6].

El propósito principal de la metodología QSRR es encontrar modelos matemáticos, en su mayoría sobre la base de descriptores moleculares [6], los cuales pueden proporcionar un modelo de predicción para los tiempos de retención con varios compuestos dependientes de la suposición de que las relaciones se determinen esencialmente por factores inherentes a la estructura molecular de los compuestos [27,28].

En el proceso de construcción para cualquier modelo QSRR, la selección adecuada de los descriptores moleculares es uno de los pasos más importantes, ya que éstos codifican en cierta medida, la información pertinente relacionada con el tiempo de retención (t_R) [29]. Así, en algunos casos más de mil descriptores, pueden ser utilizados para tratar de generar

modelos QSRR con buenas correlaciones en términos de parámetros estadísticos, sin embargo, el significado químico es carente debido a las correlaciones casuales. Es por ello que para el desarrollo del modelo QSRR el criterio principal es la selección apropiada de los descriptores moleculares siendo estos quienes pueden proporcionar la información que describe la interacción entre las moléculas y la fase estacionaria cromatográfica [30].

Las reglas que se utilizan para la selección de los descriptores deben conducir a construir modelos QSRR no sólo con buenos parámetros estadísticos, si no al mismo tiempo con capacidad de interpretación en términos de significado químico de las variables incluidas. [30].

2. METODOLOGÍA

2.1. SELECCIÓN DE MOLÉCULAS

Como objeto de estudio en este trabajo de grado se seleccionó un conjunto de 57 COVs, los cuales constituyen una serie heterogénea de compuestos que desde el punto de vista metodológico representan un reto debido a que su variedad estructural influye en las diferentes teorías de cálculo. Los valores experimentales de los tiempos de retención, punto de ebullición y peso molecular fueron tomados de la literatura 1, [ver Tabla 1]; los datos de los t_R fueron obtenidos por desorción térmica automática (ATD) acoplada a cromatografía de gases (GC) con columna capilar y detector de espectrometría de masas (MSD,) y un termo-Misión de seguimiento 2000 GC equipado con un ThermoQuest traza Finnigan MSD. La desorción térmica de los tubos de muestreo se llevó a cabo a 300°C con un flujo de 50ml min⁻¹ durante 10 min (desorción primaria), tiempo durante el cual los compuestos orgánicos volátiles eluidos fueron barridos desde el tubo a una trampa de cryofocusing (que contiene aprox. 15 mg de Tenax TA y 15 mg de Carbotrap) mantenida a -30°C, la aplicación de un flujo de split de 4ml min⁻¹. Tras la desorción primaria, la trampa de frío se calentó rápidamente desde -30°C a 300°C (desorción secundaria) y luego se mantuvo a esta temperatura durante 10 min. Durante la desorción secundaria, los COVs fueron sometidos a una fracción de flujo de 7 ml min⁻¹ y se inyectaron en la columna capilar (DB-626, 60m x 0.25mm x 1.4µm, proporcionada por J & W, Folsom, CA, EE.UU.) a través de una transferencia revestida se calienta a 200°C. La Temperatura del horno en la columna fue inicialmente 40°C durante 1 min, aumentado a 230°C a una velocidad de 6°C min⁻¹ y la mantiene a 230°C durante 5 min. El flujo del gas portador (helio 99,999 %, Air Liquide) en la columna analítica fue de aproximadamente 1 ml min⁻¹ (1,4 bar). Para el análisis de la amplia gama de COVs se diseñó un método multi- sorbente adecuado para la determinación de compuestos tanto polar y no polar. Todos los solventes son suficientemente hidrófobos para conservar la muestra en agua y pueden soportar temperaturas de desorción hasta 400°C.

Tabla 1. Propiedades de los compuestos orgánicos volátiles tomados de la literatura 1.

N°	COVs	Grupo funcional	t _R Experimental (min)	Pm (g/mol)	PB(°C)
1	1-Butanol	Alcoholes	13.11	74.12	118
3	1-Octanol		35.34	130.23	194
4	2-Butoxietanol		26.88	118.18	171
22	Etanol		21.64	46.07	79
27	Isobutanol		35.9	74.12	108
29	Isopropanol		11.42	60.10	82
48	Fenol		16.83	94.11	182
2	1-Metilnaftaleno	Hidrocarburos	24.16	142.20	245
5	2-Metilnaftaleno	Aromáticos	23.15	142.20	242
8	1,2,4-Trimetilbenceno		7.56	120.19	168
9	1,3,5-Trimetilbenceno		21.65	120.19	165
13	Benceno		24.25	78.11	80
24	Etilbenceno		12.12	106.17	137
37	m-Xileno		23.4	106.17	139
38	Naftaleno		10.16	128.17	218
45	o-Xileno		17.55	106.17	145
46	p-Diclorobenceno		7.84	147.00	174
50	Propylbenceno		11.74	120.19	159
51	p-Xileno		11.02	106.17	138
52	Estireno		11.54	104.15	145
56	Tolueno		21.97	92.14	111
12	Benzaldehído	Aldehídos	7.4	106.12	178
15	Butanal		10.48	72.11	75
25	Heptanal		19.45	114.19	150
26	Hexanal		21.2	100.16	131
47	Pentanal		17.59	86.13	103
49	Propanal		11.9	58.08	49
6	1,1,1-Tricloroetano	Hidrocarburos	24.88	133.41	74
7	1,1,2-Tricloroetano	Halogenados	8.16	133.41	114
18	Tetracloruro de carbono		32.9	153.82	77
19	Cloroformo		24.88	119.38	61
54	Tetracloroetileno		8.14	165.83	121
57	Tricloroetileno		13.77	131.39	87
10	Acetona	Cetonas	11.12	58.08	56
21	Ciclohexanona		15.53	98.14	155
34	Metililcetona		13.83	72.11	80
35	Metilisobutilcetona		19.73	100.16	117
11	Alfa-pineno	Hidrocarburos	31.4	136.24	157
14	Beta-pineno	Cíclicos	23.04	136.24	167
20	Ciclohexano		9.11	84.16	81
31	Limoneno		19.06	136.24	177
33	Metilciclohexano		18.56	98.19	101
16	Butil acetato	Esteres	19.63	116.16	126
23	Etanoato de etilo		26.22	88.11	77
32	Metilacetato		20.75	74.08	57
36	Metacrilato de etilo		25.24	100.12	100
17	Disulfuro de carbono	Sulfuro	13.78	76.13	46
28	Isocianatociclohexano	Isocianato	26.32	125.17	169
30	Isotiocianatociclohexano	Isotiocianato	7.5	141.23	219
41	N-Metilformamida	Amidas	22.71	59.07	183
42	N,N-Dimetilformamida		19.73	73.09	153
39	n-Decano	hidrocarburos	20.75	142.28	174
40	n-Hexano	Alifáticos	8.81	86.18	69
43	n-Nonano		17.22	128.26	150
44	n-Undecano		11.12	156.31	195
53	Tert-butilmetileter	Éter	15.97	88.15	55
55	Tetrahidrofurano		13.13	72.11	66

2.2. MODELADO Y OPTIMIZACIÓN

Las moléculas fueron digitalizadas con la ayuda del programa GAUSSVIEW 5.0 que permite seleccionar los grupos funcionales, átomos individuales, tipos de enlace y establecer conformaciones espaciales de las geometrías moleculares, las cuales son visualizadas y codificadas dentro del sistema computarizado creando archivo de entrada con las instrucciones de cálculo y la coordenadas atómicas [32].

La optimización inicial del conjunto de COVs se llevó a cabo usando el método semiempírico PM3 [33], la cual depende de la geometría inicial de las moléculas que fueron codificadas y quedaron registradas como input empleado en el software Gaussian 09 [6] utilizado para localizar la conformación más estable de las molécula. Con el propósito de determinar los puntos mínimos de energía global correspondientes a los estados conformacionales estables de las moléculas se realizan dinámicas energéticas en SCIGRESS EXPLORER [34] el cual fue parametrizado a una temperatura de simulación (320K), duración de la simulación (15s), campo de fuerza (CACHE MM3 augmented) [35] y periodo de equilibrio (5 ps); seguido se realizaron las optimizaciones finales a niveles de teoría de PM6 y de los funcionales B3LYP [36] y M062X[37] de base 6-31G**, [38] apropiada para átomos livianos y pesados, además agrega funciones de polarización sobre átomos principales o también a los hidrógenos; estableciendo la combinación como se aplica en el paquete de software Gaussian09 [6].

2.3 SELECCIÓN Y OBTENCIÓN DE LOS DESCRIPTORES.

La selección de los descriptores moleculares depende de las propiedades estructurales de las moléculas (COVs) y su comportamiento con la columna cromatográfica (DB-624,60m x 0.25mm x 1.4 μ m, provided by J &W, Folsom, CA, USA) reflejado en los datos experimentales de los t_R , siendo esta la base que nos permite establecer criterios cualitativos para poder elegir variables fisicoquímicas y de la mecánica cuántica que puedan estar relacionadas con el fenómeno cromatográfico, seleccionando así un conjunto de 14 descriptores (ver Tabla 2) los cuales son: momento dipolar, log P refractividad molar, polarizabilidad, índices de conectividad y de forma, los datos de estos descriptores se extrajeron de las optimizaciones finales a partir de los archivos (.chk) procesados mediante

el software project leader [39]; los cálculos de frecuencias se hacen necesarios para el descriptor de polarizabilidad ya que no están contenidos dentro del software.

Tabla 2. Lista de los 14 descriptores iniciales para métodos teóricos.

Nombre	abreviaturas	Relevancia
Polarizabilidad	α	Caracteriza las fuerzas intermoleculares.
Momento dipolar	μ	Mide la intensidad de la fuerza de atracción entre dos átomos.
Coefficiente de partición	$Log P$	Indica el carácter hidrófilo o hidrófobo de una sustancia.
Peso molecular	MW	Condiciona la selectividad en la retención.
Refractividad molar	MR	Mide la tendencia de la molécula a participar en interacciones de dispersión.
Índice de conectividad 0	0x	Representa subgrafos de vértice aislado de tipo atómico
Índice de conectividad 1	1x	Engloba todos los enlaces de la molécula.
Índice de conectividad 2	2x	describe la presencia de ramificación o ciclación
Índice de forma 1	1K	cuantifica el número de ciclos
Índice de forma 2	2K	cuantifica el grado de linealidad
Índice de forma 3	3K	cuantifica el grado de ramificación

2.4. CONSTRUCCIÓN Y OBTENCIÓN DEL MODELO

Se empleó una matriz de correlación con la ayuda del software variable dependiente (t_R) Vs descriptores, la cual nos muestra datos jerarquizados con los que se pudieron identificar las relaciones fuertes y débiles que existen entre los descriptores y los tiempos de retención. Una segunda matriz de correlación Descriptores Vs Descriptores se utilizó para establecer

qué tipo de descriptores figuraban como redundantes. Además se empleó un método de cálculo superior MP2 como una herramienta comparativa.

Para conocer el número de variables que pueden ser empleadas en la construcción del modelo se realizó una reducción heurística con la ayuda del software COHORT [40] logrando de este modo un ajuste; teniendo en cuenta el número de moléculas y la simplicidad del modelo usando como referencia el principio de Occam's razor aplicando así un mínimo de descriptores para la predicción del modelo, la cual es graficada con la ayuda de SigmaPlot 12.0 que hace fácil la visualización de la predicción del modelo más significativo [41].

2.5. VALIDACIÓN DEL MODELO

Un método heurístico fue utilizado para el pre-procesamiento de datos y construcción del modelo QSRR. El primer paso se inicia después de la generación de la serie completa de descriptores. Estos valores se recogieron en una matriz de datos con dimensiones (M x N), donde M es el número de moléculas y N es el número inicial de descriptores, e incluye una columna adicional que representa los valores experimentales de índice de retención. Se examinó cuantitativamente la relación entre los parámetros seleccionados inicialmente y el índice de retención, teniendo en cuenta los análisis de coeficientes de correlación obtenidos a partir de la evaluación estadística preliminar con los componentes de la matriz de datos.

El modelo fue calculado usando la técnica de validación cruzada leave-one-out (LOO). Esto se hizo con el propósito de calcular el número óptimo de componentes (NOC) usados para derivar el modelo no validado definido como el número que permite el valor más alto para el R^2 de validación cruzada. Así como el más bajo error de predicción (SEP).

La calidad del modelo se analizó estadísticamente teniendo en cuenta el coeficiente de correlación (R^2) y validación (R^2CV), el p-valor y el estadístico-F (F), con un 95% del nivel de confianza.

3. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

3.1. ANÁLISIS DE DESCRIPTORES RESPECTO A LOS NIVELES DE CÁLCULOS

Se establecieron 4 niveles de teoría entre los que encontramos cálculos de tipo semiempírico (PM3 y PM6) y DFT (B3LYP y M06-2X) para la evaluación de los 57 COVs clasificados según su grupo funcional (ver Tabla1). Con el conjunto de datos de los 9 descriptores se crearon correlaciones con los valores de retención de los analitos, empleando RLM en la metodología "forward stepwise" (FS) (ver Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Correlaciones de los descriptores vs t_R en cada nivel de cálculo.

Descriptores electrónicos	r^2 de cada nivel de calculo			
	PM3	PM6	B3LYP	M06-2X
α	0.78	0.64	0.69	0.68
$\text{Log } P$	0.35	0.36	0.36	0.36
MR	0.67	0.67	0.67	0.67
$HOMO$	0.37	0.25	0.26	0.34

Tabla 4. Correlaciones de los descriptores vs t_R

Descriptores	r^2
MW	0.44
0_x	0.67
1_x	0.76
2_x	0.57
1_K	0.44
2_K	0.12

Tabla 4. Matriz de correlación de descriptores

	μ	α	E	$HOMO$	$LUMO$	$Log P$	MR	MW	0x	1x	2x	1K	2K	3K
μ	1	-0.416402	0.192123	0.0641475	-0.109941	-0.703223	-0.44668	-0.374448	-0.288488	-0.2988	-0.372206	-0.172684	0.0068326	0.128241
α	-0.416402	1	0.0845497	0.363764	0.0705258	0.846701	0.994954	0.739798	0.959602	0.965873	0.857937	0.84391	0.500744	0.212236
E	0.192123	0.0845497	1	0.456817	0.481581	-0.185237	0.0055745	-0.581133	0.105494	0.215062	-0.0215226	0.0884038	0.221165	0.172402
$HOMO$	0.0641475	0.363764	0.456817	1	-0.159925	0.10175	0.329482	0.0024027	0.399812	0.46561	0.512137	0.153026	-0.151239	-0.242719
$LUMO$	-0.109941	0.0705258	0.481581	-0.159925	1	0.0120457	0.0264695	-0.253919	0.0391523	0.0652836	-0.155	0.168852	0.394475	0.424757
$Log P$	-0.703223	0.846701	-0.185237	0.10175	0.0120457	1	0.871936	0.74884	0.745319	0.743924	0.718784	0.636587	0.33743	0.0599847
MR	-0.44668	0.994954	0.0055745	0.329482	0.0264695	0.871936	1	0.785861	0.9523	0.949264	0.864868	0.833767	0.475421	0.187755
MW	-0.374448	0.739798	-0.581133	0.0024027	-0.253919	0.74884	0.785861	1	0.740526	0.656804	0.723738	0.675351	0.294127	0.113461
0x	-0.288488	0.959602	0.105494	0.399812	0.0391523	0.745319	0.9523	0.740526	1	0.960793	0.876806	0.914647	0.523782	0.292801
1x	-0.2988	0.965873	0.215062	0.46561	0.0652836	0.743924	0.949264	0.656804	0.960793	1	0.841199	0.83546	0.512547	0.214445
2x	-0.372206	0.857937	-0.0215226	0.512137	-0.155	0.718784	0.864868	0.723738	0.876806	0.841199	1	0.632127	0.0733549	-0.146916
1K	-0.172684	0.84391	0.0884038	0.153026	0.168852	0.636587	0.833767	0.675351	0.914647	0.83546	0.632127	1	0.781388	0.61871
2K	0.0068326	0.500744	0.221165	-0.151239	0.394475	0.33743	0.475421	0.294127	0.523782	0.512547	0.0733549	0.781388	1	0.858355
3K	0.128241	0.212236	0.172402	-0.242719	0.424757	0.0599847	0.187755	0.113461	0.292801	0.214445	-0.146916	0.61871	0.858355	1

En las Tablas 3 y 4 se observa que la refractividad molar, la polarizabilidad, los índices de conectividad de orden 1, representan los mejores valores de correlación con la variable dependiente, lo que indica que son relevantes para la predicción del comportamiento de los analitos respecto a la fase estacionaria, es posible que la explicación de este fenómeno no solo dependa de una correlación simple sino que su relación con estos descriptores sea un poco más compleja, para este análisis se empleó una matriz correlación en la cual se observa el comportamiento entre sí de los mismo (ver Tabla 5).

Los valores mayores de 0.914 indican que los descriptores se encuentran auto contenidos es decir representan correlaciones redundantes entre sí. Los valores mayores de 0.718 revelan la existencia de correlaciones fuertes dentro de la ocurrencia del fenómeno cromatográfico. Con la ayuda de la matriz de correlación (Tabla 5) Se desarrolló una reducción heurística del grupo de descriptores estableciendo de este modo que solo la polarizabilidad, $\log p$, refractividad molar e índice de conectividad 1, representan dentro del conjunto de los 14 descriptores una contribución significativa para la predicción del modelo. Hay que tener en cuenta que los valores de los coeficientes de correlación de $\log P$ en la Tabla 5 son sumamente significativos comparados con los que se encuentran en la Tabla 3, lo que quiere decir que este descriptor contribuye de forma conjunta; es decir, unido a otro descriptor como la polarizabilidad, refractividad molar o índice de conectividad representan una explicación del fenómeno.

Con el propósito de escoger el mejor descriptor dentro del grupo de los 4 descriptores resultantes de la reducción heurística se hizo una evaluación comparativa entre estos teniendo en cuenta nuevamente la matriz de correlación (ver Tabla 5), en la que se puede observar que la polarizabilidad es quien representa una fuerte relación con el fenómeno cromatográfico ya que dentro de su correlación con la refractividad molar e índice de conectividad 1 presentan valores mayores de 0,9658 y respecto al $\log P$ su correlación es de 0,8467 pero de igual forma este es un descriptor que depende de la polaridad de la molécula.

3.2. MODELO QSRR Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA LOS DESCRIPTORES MOLECULARES

Entre los diferentes métodos de cálculo semiempíricos (PM3 y PM6) y DFT (M06-2X y B3LYP) se realizaron comparaciones cuantitativas, teniendo en cuenta los valores de predicción del tiempo de retención y sus porcentajes de error (ver Tablas 6, 7, 8 y 9) con el propósito de encontrar para la predicción de nuestro modelo la metodología de cálculo que de la mejor descripción a nivel molecular

Tabla 6. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en PM3.

N°	COVs	t _R Experimental (min)	Predicción t _R		
			PM3	Δ t _R	% de error
1	1-Butanol	13.11	11.27	1,843	14,058
2	1-Metilnaftaleno	35.34	32.65	2,691	7,615
3	1-Octanol	26.88	21.30	5,580	20,759
4	2-Butoxietanol	21.64	17.89	3,752	17,338
5	2-Metilnaftaleno	35.9	32.97	2,927	8,153
6	1,1,1-Tricloroetano	11.42	14.06	-2,635	-23,074
7	1,1,2-Tricloroetano	16.83	13.50	3,328	19,774
8	1,2,4-Trimetilbenzeno	24.16	25.06	-0,902	-3,733
9	1,3,5-Trimetilbenzeno	23.15	25.03	-1,882	-8,130
10	Acetona	7.56	8.51	-0,953	-12,606
11	Alfapinene	21.65	26.01	-4,361	-20,143
12	Benzaldehido	24.25	20.53	3,722	15,348
13	Benceno	12.12	16.00	-3,875	-31,972
14	Betapinene	23.4	24.89	-1,487	-6,355
15	Butanal	10.16	10.99	-0,826	-8,130
16	Butilacetato	17.55	17.61	-0,062	-0,353
17	Disulfuro de carbono	7.84	12.76	-4,917	-62,717
18	Tetracloruro de carbono	11.74	15.00	-3,255	-27,726
19	Cloroformo	11.02	11.24	-0,216	-1,960
20	Ciclohexano	11.54	14.67	-3,130	-27,123
21	Ciclohexanona	21.97	15.72	6,252	28,457
22	Etanol	7.4	6.26	1,137	15,365
23	Etanoato de etilo	10.48	12.74	-2,263	-21,594
24	Metilbenceno	19.45	21.48	-2,029	-10,432
25	Heptanal	21.2	18.63	2,571	12,127
26	Hexanal	17.59	16.13	1,460	8,300
27	Isobutanol	11.9	11.16	0,744	6,252
28	Isocianatociclohexano	24.88	20.82	4,062	16,326
29	Isopropanol	8.16	8.69	-0,530	-6,495
30	Isotiocianatociclohexano	32.9	26.61	6,289	19,116
31	Limoneno	24.88	26.40	-1,515	-6,089
32	Metil acetato	8.14	10.00	-1,855	-22,789
33	Metilciclohexano	13.77	17.05	-3,284	-23,849
34	Metil etil cetona	11.12	11.05	0,067	0,603
35	Metil isobutil cetona	15.53	15.86	-0,329	-2,118
36	Metacrilato de etilo	13.83	15.74	-1,906	-13,782
37	m-Xileno	19.73	22.03	-2,301	-11,662
38	Naftaleno	31.4	29.58	1,825	5,812
39	n-Decano	23.04	25.16	-2,123	-9,214
40	n-Hexano	9.11	15.13	-6,019	-66,070
41	N-Metilformamida	19.06	8.95	10,106	53,022
42	N,N-Dimetilformamida	18.56	11.53	7,032	37,888

43	n-Nonano	19.63	22.60	-2,972	-15,140
44	n-Undecano	26.22	27.63	-1,407	-5,366
45	o-Xileno	20.75	21.93	-1,179	-5,682
46	p-Diclorobenceno	25.24	23.24	2,001	7,928
47	Pentanal	13.78	13.57	0,213	1,546
48	Fenol	26.32	17.83	8,490	32,257
49	Propanal	7.5	8.56	-1,055	-14,067
50	Propilbenceno	22.71	23.99	-1,279	-5,632
51	p-Xileno	19.73	22.17	-2,436	-12,347
52	Estireno	20.75	23.36	-2,608	-12,569
53	Metil terbutil éter	8.81	13.84	-5,032	-57,117
54	Tetracloroetileno	17.22	18.55	-1,332	-7,735
55	Tetrahidrofurano	11.12	10.60	0,519	4,667
56	Tolueno	15.97	19.02	-3,048	-19,086
57	Tricloroetileno	13.13	14.74	-1,606	-12,232

Tabla 7. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en PM6.

N°	COVs	t _R Experimental (min)	Predicción t _R		
			PM6	Δ t _R	% de error
1	1-Butanol	13.11	11.49	1.62	12.35
2	1-Metilnaftaleno	35.34	30.32	5.02	14.21
3	1-Octanol	26.88	19.96	6.92	25.76
4	2-Butoxietanol	21.64	17.34	4.30	19.87
5	2-Metilnaftaleno	35.9	30.60	5.30	14.76
6	1,1,1-Tricloroetano	11.42	16.06	-4.64	-40.61
7	1,1,2-Tricloroetano	16.83	15.39	1.44	8.56
8	1,2,4-Trimetilbenzeno	24.16	23.36	0.80	3.31
9	135Trimetilbenzeno	23.15	23.21	-0.06	-0.26
10	Acetona	7.56	9.57	-2.01	-26.59
11	Alfapinene	21.65	24.34	-2.69	-12.41
12	Benzaldehido	24.25	20.52	3.73	15.39
13	Benceno	12.12	15.96	-3.84	-31.68
14	Betapinene	23.4	23.44	-0.04	-0.17
15	Butanal	10.16	11.67	-1.51	-14.87
16	Butilacetato	17.55	17.50	0.05	0.28
17	Disulfuro de carbono	7.84	27.51	-19.67	-250.87
18	Tetracloruro de carbono	11.74	17.67	-5.93	-50.52
19	Cloroformo	11.02	13.64	-2.62	-23.81
20	Ciclohexano	11.54	14.33	-2.79	-24.21
21	Ciclohexanona	21.97	15.79	6.19	28.15
22	Etanol	7.4	7.39	0.01	0.14
23	Etanoato de etilo	10.48	13.49	-3.01	-28.74
24	Etilbenceno	19.45	20.56	-1.11	-5.69
25	Heptanal	21.2	17.83	3.37	15.92
26	Hexanal	17.59	16.00	1.59	9.06
27	Isobutanol	11.9	11.42	0.48	4.00
28	Isocianatociclohexano	24.88	20.14	4.74	19.05
29	Isopropanol	8.16	9.39	-1.23	-15.09
30	Isotiocianatociclohexano	32.9	31.59	1.31	3.97
31	Limoneno	24.88	24.79	0.09	0.36
32	Metil acetato	8.14	11.22	-3.08	-37.83
33	Metilciclohexano	13.77	16.28	-2.51	-18.25
34	Metil etil cetona	11.12	11.68	-0.56	-5.06
35	Metil isobutil cetona	15.53	15.65	-0.12	-0.76
36	Metacrilato de etilo	13.83	16.59	-2.76	-19.92
37	m-Xileno	19.73	20.84	-1.11	-5.63
38	Naftaleno	31.4	27.80	3.60	11.47
39	n-Decano	23.04	22.45	0.59	2.57
40	n-Hexano	9.11	14.43	-5.32	-58.42
41	N-Metilformamida	19.06	10.32	8.74	45.87
42	N,N-Dimetilformamida	18.56	12.69	5.87	31.63

43	n-Nonano	19.63	20.86	-1.23	-6.26
44	n-Undecano	26.22	25.09	1.13	4.31
45	o-Xileno	20.75	20.80	-0.05	-0.22
46	p-Diclorobenceno	25.24	23.80	1.44	5.71
47	Pentanal	13.78	13.72	0.06	0.44
48	Fenol	26.32	17.87	8.46	32.12
49	Propanal	7.5	9.63	-2.13	-28.33
50	Propilbenceno	22.71	22.60	0.11	0.47
51	p-Xileno	19.73	21.04	-1.31	-6.63
52	Estireno	20.75	22.80	-2.05	-9.89
53	Metil terbutil éter	8.81	13.12	-4.31	-48.97
54	Tetracloroetileno	17.22	9.94	7.28	42.27
55	Tetrahidrofurano	11.12	11.25	-0.13	-1.14
56	Tolueno	15.97	18.42	-2.45	-15.34
57	Tricloroetileno	13.13	17.10	-3.97	-30.24

Tabla 8. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en B3LYP.

N°	COVs	t_R Experimental (min)	Predicción t_R		
			B3LYP	Δt_R	% de error
1	1-Butanol	13.11	12.78	0.33	2.49
2	1-Metilnaftaleno	35.34	28.88	6.47	18.29
3	1-Octanol	26.88	23.99	2.89	10.76
4	2-Butoxietanol	21.64	19.28	2.36	10.89
5	2-Metilnaftaleno	35.9	29.38	6.52	18.16
6	1,1,1-Tricloroetano	11.42	13.63	-2.21	-19.32
7	1,1,2-Tricloroetano	16.83	13.49	3.34	19.87
8	1,2,4-Trimetilbenzeno	24.16	23.95	0.21	0.88
9	1,3,5-Trimetilbenzeno	23.15	24.04	-0.89	-3.84
10	Acetona	7.56	9.27	-1.71	-22.59
11	Alfapinene	21.65	26.17	-4.52	-20.89
12	Benzaldehido	24.25	18.50	5.75	23.70
13	Benceno	12.12	14.49	-2.37	-19.59
14	Betapinene	23.4	25.88	-2.48	-10.61
15	Butanal	10.16	11.99	-1.83	-18.02
16	Butilacetato	17.55	18.39	-0.84	-4.76
17	Disulfuro de carbono	7.84	11.49	-3.65	-46.52
18	Tetracloruro de carbono	11.74	13.34	-1.60	-13.65
19	Cloroformo	11.02	10.68	0.34	3.07
20	Ciclohexano	11.54	16.28	-4.74	-41.06
21	Ciclohexanona	21.97	16.39	5.58	25.41
22	Etanol	7.4	7.38	0.02	0.31
23	Etanoato de etilo	10.48	12.94	-2.46	-23.45
24	Etilbenceno	19.45	20.54	-1.09	-5.58
25	Heptanal	21.2	20.27	0.93	4.40
26	Hexanal	17.59	17.56	0.03	0.15
27	Isobutanol	11.9	12.70	-0.80	-6.71
28	Isocianatociclohexano	24.88	20.04	4.84	19.44
29	Isopropanol	8.16	10.05	-1.89	-23.17
30	Isotiocianatociclohexano	32.9	25.36	7.54	22.93
31	Limoneno	24.88	26.88	-2.00	-8.06
32	Metil acetato	8.14	10.11	-1.97	-24.20
33	Metilciclohexano	13.77	18.83	-5.06	-36.75
34	Metil etil cetona	11.12	11.92	-0.80	-7.16
35	Metil isobutil cetona	15.53	17.31	-1.78	-11.45
36	Metacrilato de etilo	13.83	15.37	-1.54	-11.10
37	m-Xileno	19.73	20.84	-1.11	-5.60
38	Naftaleno	31.4	25.76	5.64	17.97
39	n-Decano	23.04	28.61	-5.57	-24.17
40	n-Hexano	9.11	17.26	-8.15	-89.51
41	N-Metilformamida	19.06	8.62	10.44	54.77

42	N,N-Dimetilformamida	18.56	11.41	7.15	38.51
43	n-Nonano	19.63	25.92	-6.29	-32.06
44	n-Undecano	26.22	31.62	-5.40	-20.58
45	o-Xileno	20.75	20.64	0.11	0.54
46	p-Diclorobenceno	25.24	20.49	4.75	18.81
47	Pentanal	13.78	14.78	-1.00	-7.26
48	Fenol	26.32	15.70	10.62	40.33
49	Propanal	7.5	9.26	-1.76	-23.40
50	Propilbenceno	22.71	23.24	-0.53	-2.32
51	p-Xileno	19.73	20.95	-1.22	-6.18
52	Estireno	20.75	21.26	-0.51	-2.45
53	Metil terbutil éter	8.81	15.38	-6.57	-74.60
54	Tetracloroetileno	17.22	16.22	1.00	5.83
55	Tetrahidrofurano	11.12	11.66	-0.54	-4.87
56	Tolueno	15.97	17.65	-1.68	-10.55
57	Tricloroetileno	13.13	13.45	-0.32	-2.41

Tabla 9. Resultados predicción tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad en M06-2X.

Nº	COVs	t _R Experimental (min)	Predicción t _R		
			M06-2X	Δ t _R	% de error
1	1-Butanol	13.11	12.85	0.26	1.97
2	1-Metilnaftaleno	35.34	28.59	6.76	19.11
3	1-Octanol	26.88	24.05	2.83	10.54
4	2-Butoxietanol	21.64	19.24	2.40	11.08
5	2-Metilnaftaleno	35.9	29.01	6.89	19.20
6	1,1,1-Tricloroetano	11.42	13.65	-2.23	-19.52
7	1,1,2-Tricloroetano	16.83	13.51	3.33	19.76
8	1,2,4-Trimetilbenzeno	24.16	23.88	0.28	1.16
9	1,3,5-Trimetilbenzeno	23.15	24.01	-0.86	-3.70
10	Acetona	7.56	9.31	-1.75	-23.16
11	Alfapinene	21.65	26.12	-4.47	-20.62
12	Benzaldehido	24.25	18.23	6.02	24.81
13	Benceno	12.12	14.53	-2.41	-19.85
14	Betapinene	23.4	25.92	-2.52	-10.77
15	Butanal	10.16	12.03	-1.87	-18.36
16	Butilacetato	17.55	18.32	-0.77	-4.37
17	Disulfuro de carbono	7.84	11.55	-3.71	-47.33
18	Tetracloruro de carbono	11.74	13.30	-1.56	-13.25
19	Cloroformo	11.02	10.70	0.32	2.89
20	Ciclohexano	11.54	16.45	-4.91	-42.55
21	Ciclohexanona	21.97	16.45	5.52	25.12
22	Etanol	7.4	7.40	0.00	-0.03
23	Etanoato de etilo	10.48	12.91	-2.43	-23.18
24	Etilbenceno	19.45	20.46	-1.01	-5.19
25	Heptanal	21.2	20.30	0.90	4.26
26	Hexanal	17.59	17.76	-0.17	-0.98
27	Isobutanol	11.9	12.78	-0.88	-7.42
28	Isocianatociclohexano	24.88	20.09	4.79	19.27
29	Isopropanol	8.16	10.09	-1.93	-23.70
30	Isotiocianatociclohexano	32.9	25.63	7.27	22.11
31	Limoneno	24.88	26.83	-1.95	-7.84
32	Metil acetato	8.14	10.07	-1.93	-23.76
33	Metilciclohexano	13.77	18.98	-5.21	-37.84
34	Metil etil cetona	11.12	11.97	-0.85	-7.62
35	Metil isobutil cetona	15.53	17.35	-1.82	-11.71
36	Metacrilato de etilo	13.83	15.23	-1.40	-10.12
37	m-Xileno	19.73	20.78	-1.05	-5.33
38	Naftaleno	31.4	25.60	5.80	18.46
39	n-Decano	23.04	28.74	-5.70	-24.76
40	n-Hexano	9.11	17.40	-8.29	-90.97

41	N-Metilformamida	19.06	8.62	10.44	54.80
42	N,N-Dimetilformamida	18.56	11.45	7.11	38.31
43	n-Nonano	19.63	26.06	-6.43	-32.76
44	n-Undecano	26.22	31.72	-5.50	-20.97
45	o-Xileno	20.75	20.60	0.16	0.75
46	p-Diclorobenceno	25.24	20.49	4.75	18.82
47	Pentanal	13.78	14.81	-1.03	-7.49
48	Fenol	26.32	15.66	10.66	40.52
49	Propanal	7.5	9.38	-1.88	-25.09
50	Propilbenceno	22.71	23.20	-0.49	-2.16
51	p-Xileno	19.73	20.87	-1.14	-5.78
52	Estireno	20.75	20.93	-0.18	-0.86
53	Metil terbutil éter	8.81	15.41	-6.60	-74.86
54	Tetracloroetileno	17.22	16.16	1.06	6.15
55	Tetrahidrofurano	11.12	11.76	-0.64	-5.79
56	Tolueno	15.97	17.65	-1.68	-10.52
57	Tricloroetileno	13.13	13.44	-0.31	-2.33

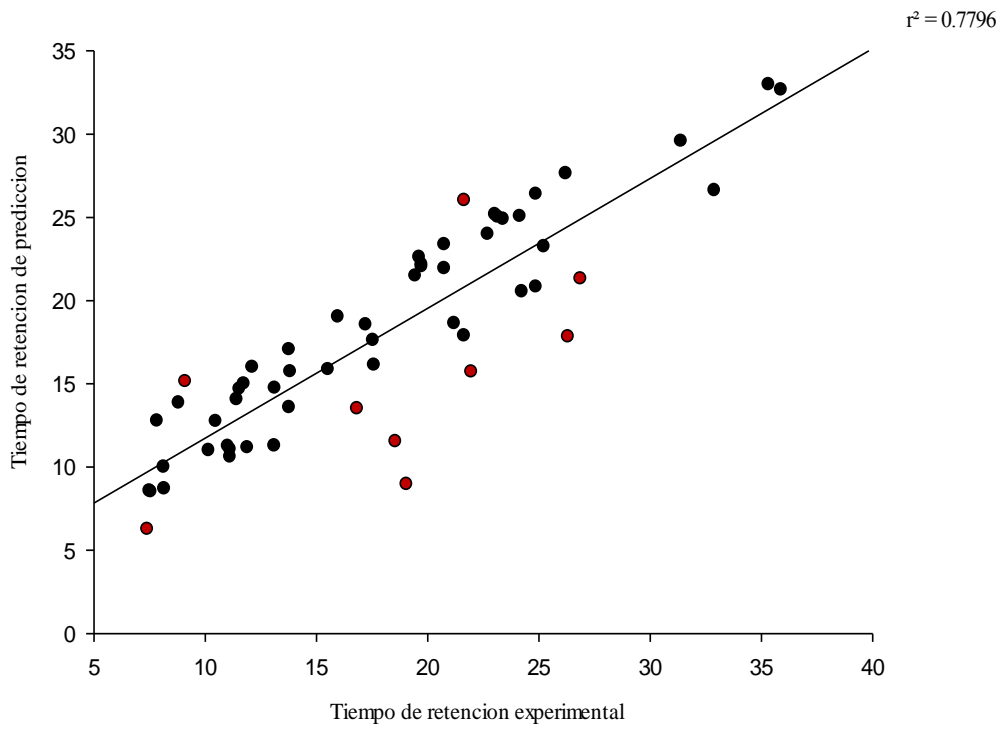
Teniendo en cuenta el porcentaje de error promedio de cada metodología de cálculo podemos decir que los niveles PM3 y B3LYP son los que mejor predicen el fenómeno cromatografico (ver Tabla 10)

Tabla 10. Promedio del porcentaje de error en la predicción del tiempo de retención correlacionado con polarizabilidad.

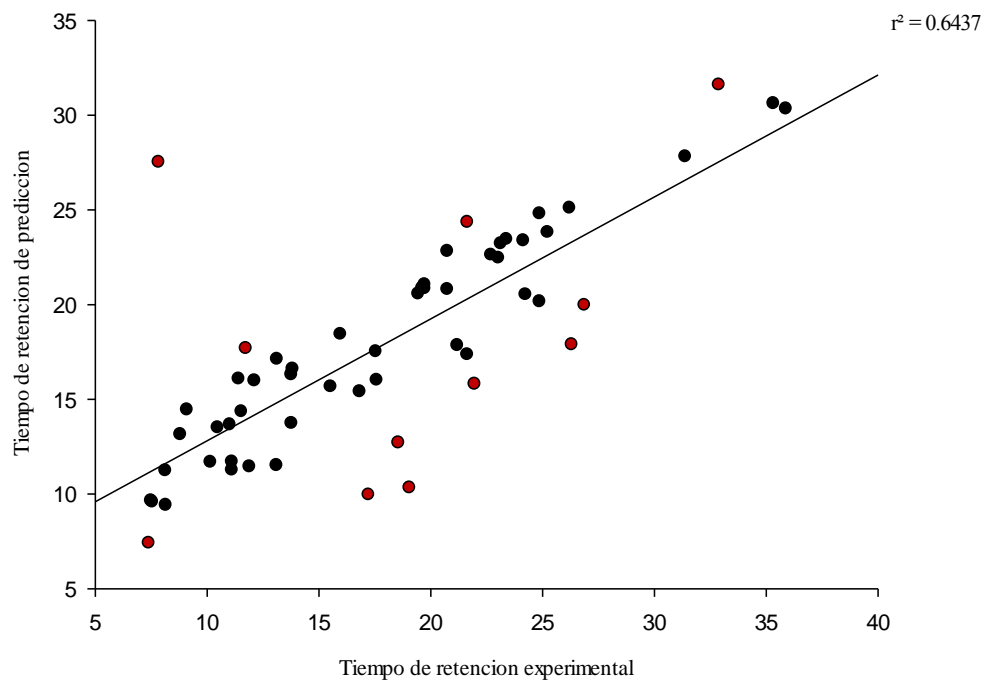
Nivel de calculo	Promedio del % de error de predicción t_R
PM3	-4,41
PM6	-7.83
B3LYP	-5.74
M06-2X	-5.85

Para determinar si los modelos obtenidos fueron adecuados para describir el fenómeno cromatográfico se emplearon modelos estadísticos de RLM; lo que nos permitió evaluar mediante los valores de coeficiente de correlación (R^2) el grado de aproximación de los modelos ver Figura1.

PM3



PM6



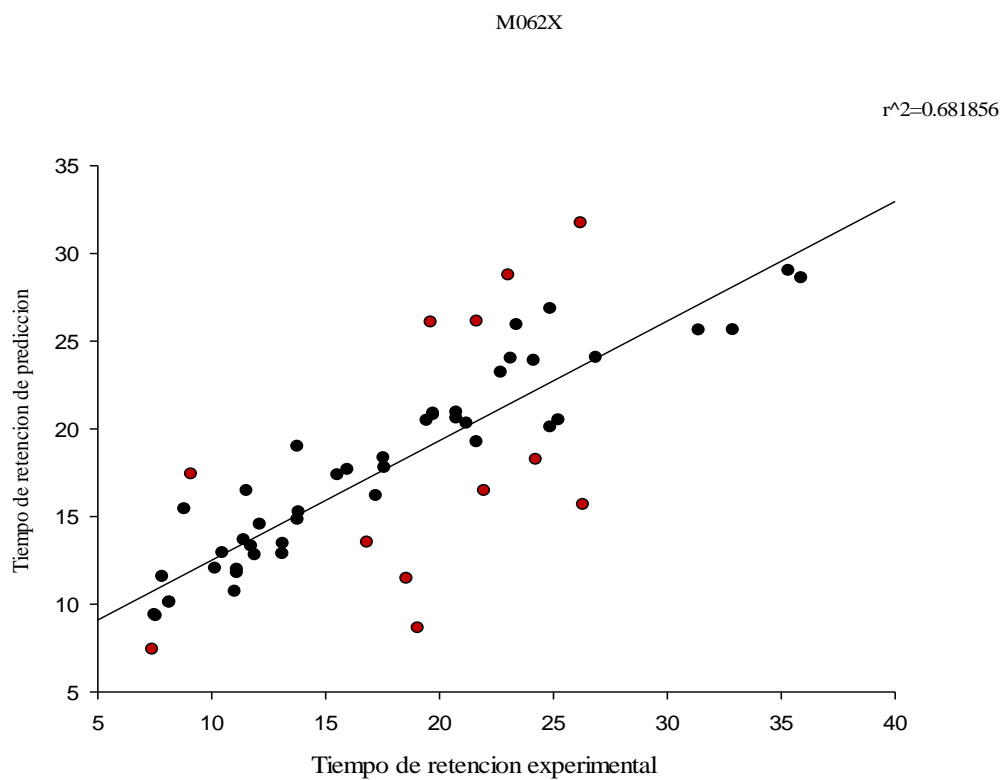
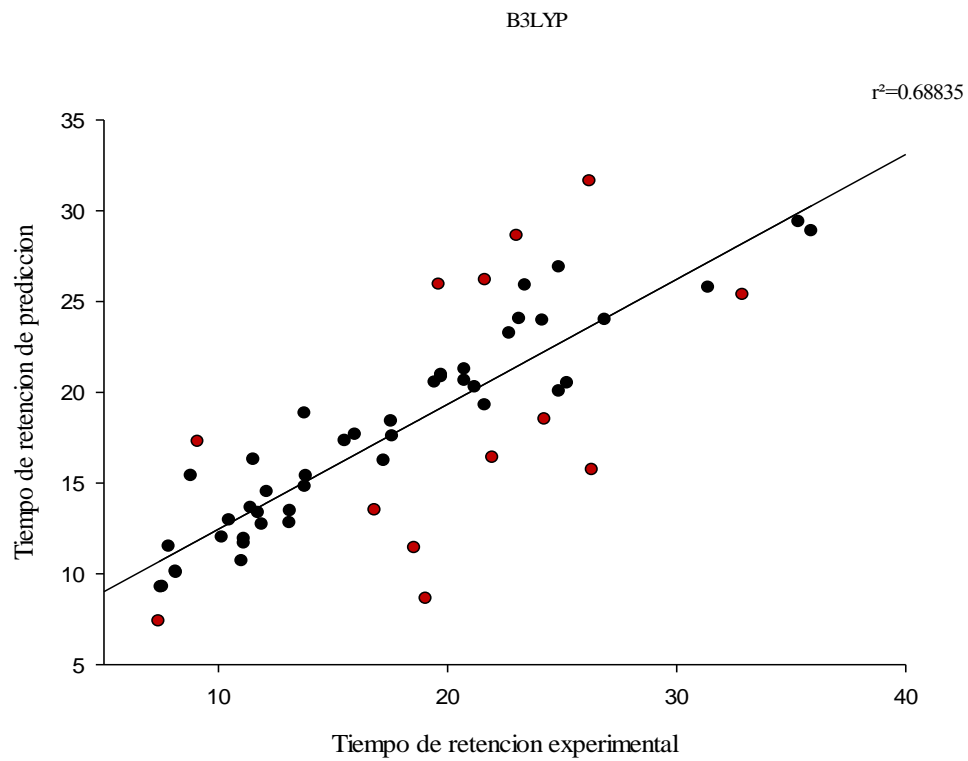


Figura 1. Valores de los tiempos de retención experimentales (min) Vs predicción de tiempo de retención.

Con lo anterior confirmamos que los modelos que mejor predicen el fenómeno cromatografico son PM3 y B3LYP por lo tanto los modelos de referencia seleccionados para la validación cruzada usando el método de LOO fueron PM3 y B3LYP, expresados como modelos 1 y 2 respectivamente.

Modelo 1

$$J = 2.39806 * \alpha - 0.204879$$

Ec. 21

Satisfacción y validación: $R^2 = 0.779598$

$$r^2_{CV-LOO} = 0.77076$$

Error estándar = 3.9440

$$F = 194.6824 \quad n = 57$$

$$P = 0.0617$$

$$95\% \text{ de confianza} = 0.9347$$

Modelo 2

$$I = 1.7058 * \alpha + 0.596208$$

Ec. 22

Satisfacción y validación: $R^2 = 0.6882$

$$r^2_{CV-LOO} = 0.668845$$

Error estándar = 3.4263

$$F = 121.3704 \quad n = 57$$

$$P = 0.0858$$

$$95\% \text{ de confianza} = 0.9340$$

La inclusión de la polarizabilidad molecular (α), sin otros parámetros asociados, para construir un modelo QSRR ha sido considerado en la predicción de (I) y (J) reafirmando así la fuerte base de correlación fisicoquímica entre (α) y el tiempo de retención.

Algunos métodos de RLM son muy sensibles a los valores atípicos; a menudo los valores atípicos se pueden identificar por inspección visual de los datos. En el estudio se encontraron valores atípicos mostrados en las gráficas (Figura 1) teniendo en cuenta a qué distancia se debe tomar un punto antes de ser considerados como anormales en nuestro caso fue del 20%, conocidos también como outliers; la presencia de estos en la regresión puede alterar de forma notable el modelo.

Tabla 11. Outliers tiempos de retención de los COVS.

N°	Outliers	t_R Experimental	Predicción t_R			
			PM3	PM6	B3LYP	M06-2X
1	Alfa pineno	21.65	10.93	10.82	14.99	14.81
2	Etanol	7.4	2.70	2.52	3.98	3.94
3	1,1,2-tricloroetano	16.83	5.72	6.44	7.56	7.49
4	Ciclohexanona	21.97	15.72	15.79	16.39	16.45
5	Isotiocianatociclohexano	32.9	26.61	31.59	25.36	25.63
6	n-Hexano	9.11	15.13	14.43	17.26	17.40
7	N-Metilformamida	19.06	8.95	10.32	8.62	8.62
8	N,N-Dimetilformamida	18.56	11.53	12.69	11.41	11.45
9	Fenol	26.32	17.83	17.87	15.70	15.66

Para medir la dependencia del método de cálculo se hicieron varios tipos de corridas a varios niveles de cálculo (PM3, PM6, B3LYP, M06-2X), con el fin de evidenciar la eficiencia de los diferentes niveles de cálculo usados; el nivel de cálculo MP2 se empleó como una herramienta comparativa. Los resultados muestran las mismas tendencias con respecto a los 5 niveles de cálculo utilizados para el análisis de polarizabilidad, los puntos en los que se observan diferencias no muy significativas indican que la metodología de cálculo influye en la estructura de moléculas, como se muestra en la Figura 2.

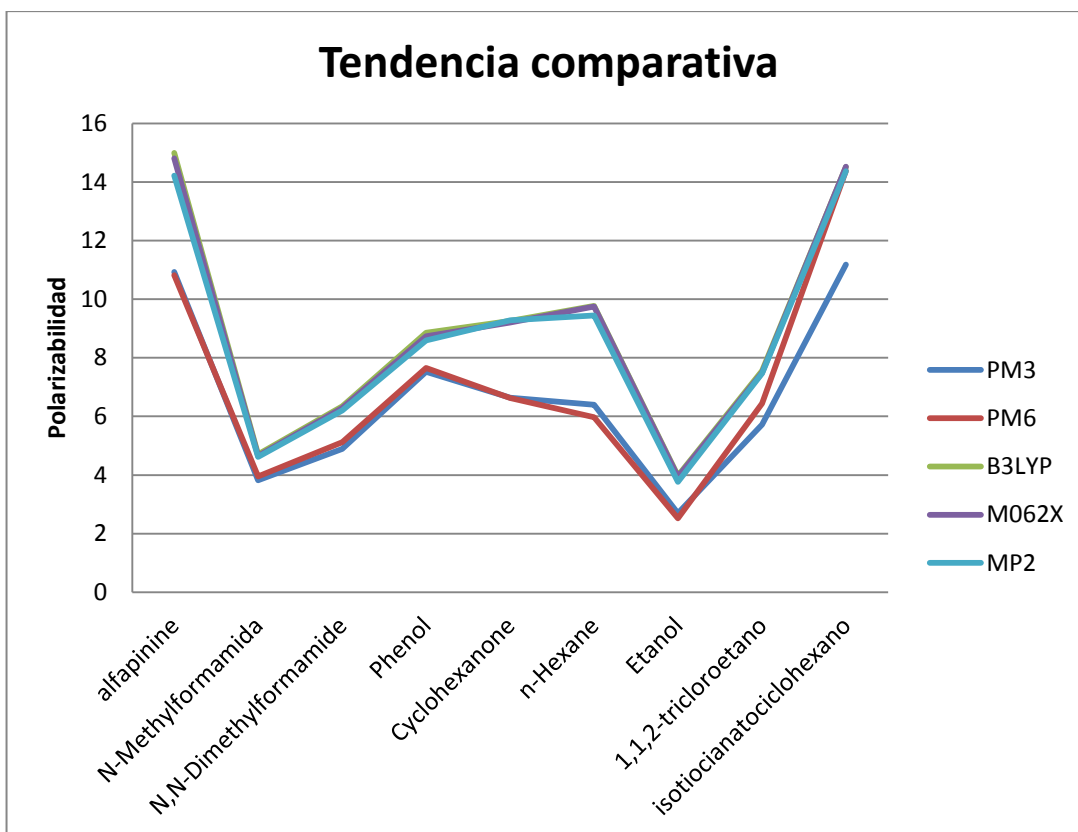


Figura 2. Tendencias comparativas de los niveles de cálculo empleados.

Teniendo en cuenta las observaciones del modelo anterior es importante indicar que dentro de los resultados no se observó un cambio significativo a pesar de haber hecho uso del descriptor que representaba la mejor relación de variación con la variable dependiente, por lo tanto, dentro del análisis se debe tener en cuenta que los COVs poseen una propiedad física que los caracteriza, es por esto que en el desarrollo de este estudio se hizo necesaria la creación de un tercer modelo con la inclusión de una segunda variable en este caso el punto de ebullición; estableciendo así una relación entre descriptores que no solo cuenten con características netamente químicas sino también físicas, obteniendo valores estadísticamente mucho más significativos del coeficiente de correlación en estudio. El tercer modelo QSRR (I) ratifica la fuerte base de correlación fisicoquímica entre (α), (PB) y el tiempo de retención.

Modelo 3.

Ecuación:

$$I = 0.333074 * \alpha + 0.12115 * PB - 1.1016$$

Ec. 23

Satisfacción y validación: $R^2 = 0.9625$

$$r^2_{CV-LOO} = 0.95499$$

Error estándar = 1.4055

F = 1410.6368 n = 57

P = 0.2510

W Statistic= 0.9738

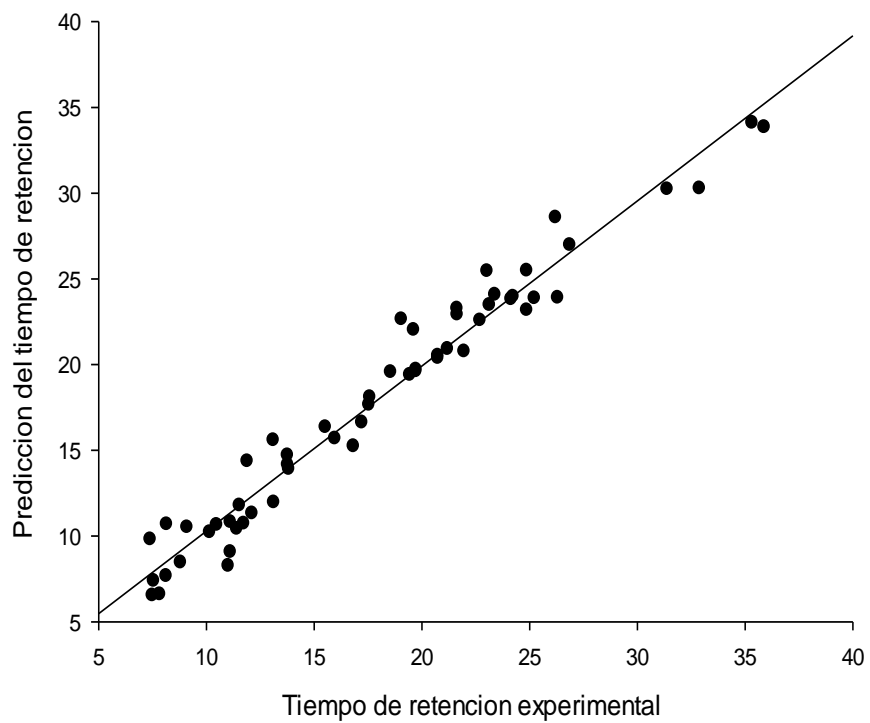


Figura 3. Grafica de tiempos de retención Vs tiempo de retención predichos

El tercer modelo se expresa en base a la metodología de cálculo B3LYP ya que la descripción del comportamiento del fenómeno cromatografico es demostrado de forma satisfactoria igualmente por PM3 teniendo en cuenta que los dos niveles de teoría representan un porcentaje de confiabilidad y de validación *leave-one-out* mayor del 95% demostrando así la validez de los modelos en la predicción de los índices de retención.

Observando la figura 4. Se puede decir que el comportamiento de los tiempos de retención de los COVs no es una relación simple sino que incluyen varios tipos de variables fisicoquímicas y topológicas que en este caso en particular se unen en una correlación que es usada para describir el comportamiento total de los tiempos de retención de este conjunto de moléculas, la inclusión de una propiedad física tal como el punto de ebullición mejora notablemente el modelo de predicción de los tiempos de retención cromatográfico, lo cual es el resultado de que el fenómeno cromatografico no solo se explica a través de los descriptores antes mencionados, sino que hay que tener en cuenta otras propiedades de las moléculas como lo son las fuerzas de dispersión de London, momentos dipolares, puentes de hidrogeno de los que el punto de ebullición es una medida de tales fuerzas presentes en las moléculas del conjunto total de COVs.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores estadísticos que presenta el modelo 1 son un $R^2 = 0.68835$, un valor de $F=121.4768$ y un coeficiente de determinación de validación cruzada ($r^2CV-LOO$) de 0.668845. El valor del coeficiente de determinación (R^2) en el modelo 1 indica que un 66.8845% de la variabilidad de los datos puede ser predicha por el modelo.

Teniendo en cuenta los valores estadísticos presentados por el modelo 2 tenemos que su $R^2=0.962474$ y su $r^2CV-LOO =0.95499$. El valor del coeficiente de determinación (R^2) en el modelo 3 indica que un 96.2474% de la variabilidad de los datos puede ser predicha por el modelo, es importante mencionar que este modelo se desarrolló con otro parámetro físico asociado, donde se evidencio una relación significativa de este con el fenómeno cromatográfico influenciado en el carácter estructural de las moléculas explicando así el comportamiento de los COVs dentro de la columna cromatográfica lo cual indica que esta

propiedad física juega un papel importante dentro del estudio por lo que se considera útil para la predicción de los tiempos de retención de COVs.

4. CONCLUSION

A partir del estudio de la relación cuantitativa estructura-retención de los COVs realizado usando los métodos semiempíricos PM3 y PM6, los funcionales B3LYP y M06-2X, junto con la base de cálculo 6-31** G se puede concluir lo siguiente:

El poder predictivo de los niveles de cálculo para los tiempos de retención en la cromatografía de gases de las 57 moléculas objeto de este estudio depende principalmente de la polarizabilidad. A nivel global los modelos predictivos dependen de este descriptor molecular en aproximadamente el 84% explicando a ese nivel satisfactoriamente la conducta de los tiempos de retención de este conjunto molecular, el otro 16% no es bien analizado dentro del sistema debido a que la dependencia de las propiedades descriptivas de las moléculas es muy fuerte con respecto al segundo parámetro que fue el punto de ebullición, empleado en el segundo modelo, brindándonos así una solución eficaz para la descripción del fenómeno cromatográfico. Lo anterior nos permite reafirmar que las prácticas teóricas basadas en estudios mecano-cuánticos tienen un carácter de precisión riguroso y nos brindan una alta confiabilidad en nuestros datos respecto a las consideraciones estadísticas que se tienen en cuenta dentro del software sigmaPlot 12.3.

Teniendo en cuenta que el modelo QSRR se desarrolló con base en descriptores moleculares teóricos calculados desde el punto de vista de las estructuras moleculares, se puede decir que el último modelo propuesto suministra información útil acerca de los tiempos de retención, en el análisis de los COVs. Los métodos MLR nos proporcionaron las ecuaciones útiles para la predicción de los mismos basados en parámetros de polarizabilidad y punto de ebullición. Obteniendo así un modelo con valores estadísticos significativos los cuales permiten establecer su precisión, confiabilidad y exactitud para predecir los t_R de los COVs, teniendo en cuenta que sus resultados dependen claramente de las características estructurales de los y de su relación con los descriptores teóricos.

Así queda claro que los modelos QSRR son una herramienta poderosa no solo para la predicción de propiedades físicas y químicas, sino que también se pueden desarrollar observaciones analíticas desde un punto de vista más crítico y descriptivo acerca del comportamiento de los COVs dentro de un sistema cromatográfico.

REFERENCIAS.

- [1] Ribes, A. Carrera, G. Gallego, E. Roca, X. Berenguer, M. Guardino, J. X. 2007. Development and validation of a method for air-quality and nuisance odors monitoring of volatile organic compounds using multi-sorbent adsorption and gas chromatography/mass spectrometry thermal desorption system. *J. Chromatography A*. 1140, 44.
- [2] Molares, R. 2006. "Contaminación Atmosférica Urbana: Episodios Críticos de Contaminación Ambiental en la Ciudad de Santiago". 1^{ra} ed. Editorial universitaria. Pág. 28.
- [3] Martínez, E. Díaz, Y. 2004. Contaminación atmosférica. Editorial ediciones de la Universidad de Castilla-la mancha. Pág. 80-81.
- [4] Piñol, E.G. Mussons, X.R. Calidad de aire interior: compuestos orgánicos volátiles, olores y confort. Falta año
- [5] Valcárcel, M. Gómez A. 1998. "técnicas analíticas de separación", 1^{ra} ed. Editorial reverté S.A. Pág. 615.
- [6] Drosos, J.C. Viola, M. Vivas, R. 2010. Quantitative Structure-Retention Relationships of polycyclicaromatic hydrocarbons gas-chomatographic retention índices. *J. Chromatogr. A*. 1217. 4411.
- [7] Compuestos Orgánicos Volátiles tomado de:
<http://www.asturias.es/portal/site/medioambiente/menuitem.1340904a2df84e62fe47421ca6108a0c/?vgnextoid=00e8e54f41639210VgnVCM10000097030a0aRCRD>
- [8] Burriel, F. Lucena, F. Arribas, Siro. Hernández, J. 2008. "Química Analítica Cualitativa". 18^a edición. Editorial Thomson. 5^a impresión. Pág.
- [9] Climent, M.J. Ibarra, S. García, H. Morera, I. 2005. "Experimentación en química: química orgánica, ingeniería química" Editorial Universidad Politécnica de Valencia. Pág. 81.
- [10] Garritz, A. Chamizo, J.A. 1994 "Química", editorial Pearson. Pág 135.
- [11] Skoog, D.A. West D.M. Holler, F.J. 1997 "Fundamentos de Química Analítica". 4^{ta} Ed. editorial Reverte, S.A. Pág 692.

- [12] Barquero, M. 2006. "Principios y aplicaciones de la cromatografía de gases". 1^{ra} edición. Editorial UCR. Pág 45.
- [13] Gallego, E. Roca, X. Rosell, M.G. Guardino, X. "Compuestos orgánicos volátiles: determinación por captación en tubos multilecho y análisis DT-CG-EM". *Instituto Nacional e higiene en el trabajo*. Pág 1. Recuperado de: http://www.mapfre.com/documentacion/publico/i18n/catalogo_imagenes/grupo.cmd?path=1075641
- [14] Nicolas, M. Marin, E. Castro, F.M. Miranda, R. 2006. "Aspectos básicos de la química computacional". 1^{ra} edición. Editorial unam cautitlan. Pág 9.
- [15] Bertrán, J. Núñez, J. 2007. "Problemas de química física". 1^{ra} editorial. Editorial delta publicaciones universitarias. Pág 74.
- [16] Szabo, A. Ostlund, N.S. 1996. "Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory". 1^{ra} edición. Editorial revised.
- [17] Dewar, M.J.S. Zebisch, E.G. Healy, E. F. Estewart, J. J. P. 1985. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902.
- [18] Parr, R. G. Yang, W. 1989. "Density Functional Theory of Atoms and Molecules". Editorial Oxford University Press (OUP).
- [19] Todeschini, R. Consonni, V. 2000. "Manual de descriptores moleculares". Editorial Board. Pág 66,180.
- [20] Narváez, G. Lareo, L. Rincón, J. 2007. Generación de modelos matemáticos correlacionales entre afinidad y descriptores topológicos moleculares de antagonistas de glicina en receptores de glutamato, *Redalyc.org. Soc* **0120,4157**.
- [21] García, D. Gálves, J. 1993. Topología Molecular. Su papel en el diseño de nuevos fármacos. *Investigation y Ciencia*. 197: 86-7.
- [22] Kier, L. P.; Hall, L. H. 1986. "Molecular connectivity in structure-activity analysis" Research Studies press LTD New York.
- [23] Leach, A.R. Gillet, V.J. 2007. "An Introduction to chemoinformatics". Revised Edition. Editorial Springer. Pag 60, 61

[24] Environmental Protection Agency (EPA). "Molecular Descriptors Guide". VERSION 1.0.2. 2008. Pag 6, 9.

[25] Todeschini, R. Consonni, V. 2009. "Molecular descriptors for chemoinformatics", vol I y II, editorial WILEY-VCH, Pag. 251-837.

[26] a. Álvarez, R. 1995. "Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS: aplicación a las ciencias de la salud". Ediciones Díaz de Santos, S.A. b. Montgomery, D.C. Peck, E.A. 1992 "Introduction To Linear Regression Analysis". Second Edition. Editorial John Wiley & Sons, Inc. c. kritzky, A.R., y Gordeeva, E.V. (1993). *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 33:835-857.

[27] Marrugo, J.J. Drosos, J.C. Gueto, C. Anaya, J. Rincón, L. Vivas, R. 2013. Quantitative Structure–Retention Relationships of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Gas Chromatographic Retention Times: A Quantum Similarity Approach. *Chromatographia*.

[28] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj, *Bioorg. Med.Chem.*14 (2006) 1021.

[29] X. Gironés, R. Carbó-Dorca, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* 42 (2002) 317.

[30] L. Amat, R. Carbó-Dorca, R Poneca, *J. Comp. Aid. Mol. Des.* 13 (1999) 259.

[31] GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS, 2009.

[32] (a) Dewar, M.; Zoebisch, E.; Stewart, J. *Amer. Chem. Soc.* 107, 3902-3909, (b) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer R.; Pople, J. A. *Ab initio molecular orbital Theory*. Wiley. New York, 1986.)

[33] Scigress Explorer versión 7.0; Fujitsu: Tokyo, Japan, 2008

[34] Allinger nL, Yuh Y, Lii jH. 1989. Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. *J. Am Chem Soc* 111: 8551–8566

[35] (a) A.D.J. Becke, *Chem. Phys.* 98 (1993) 5648. (b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1998) 785.)

[36] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* 2007, 120, 215 - 241(http://ciencias.uis.edu.co/~jorge_quintero/?p=141)

[37] (a) W.J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople, J. Chem. Phys. 56 (1972) 2257; (b) M.M. Francl, W.J. Pietro, W.J. Hehre, J.S. Binkley, M.S. Gordon, D.J. DeFrees, J.A. Pople, J. Chem. Phys. 77 (1982) 3654.)

[38] Guide CaChe Scigress versión 7.0, Editada por Fujitsu Limited. 2008.

[39] Topliss, J., Edwards, R. 1979. Chance Factors in Studies of Quantitative structure-Activity Relationships. S. Med.Chem.22:1233-1244

[40] SigmaPlot 12 Copyright 2011-2012 Syt Software Inc., All rights reserved, and this software is protected by federal and international copyright laws.

Anexo 1.

Tabla de resultados para los descriptores calculados independientes del nivel de cálculo.

N°	COVs	E									
		(kcal/mole)	Log P	MR	MW	θ_x	l_x	2_x	1K	2K	3K
1	1-Butanol	-67.011	0.942	22.134	74.122	4.121	2.414	1.354	5	4	4
2	1-Metilnaftaleno	32.024	3.516	47.549	142.2	7.682	5.377	4.617	7.639	3.164	1.451
3	1-Octanol	-89.31	2.527	40.538	130.23	6.95	4.414	2.768	9	8	8
4	2-Butoxietanol	-108.213	0.777	33.178	118.175	6.243	3.914	2.414	8	7	7.2
5	2-Metilnaftaleno	31.152	3.516	47.549	142.2	7.682	5.36	4.723	7.639	3.164	1.6
6	1,1,1-Tricloroetano	-31.943	2.04	26.217	133.405	4.5	2	3	5	1	0
7	1,1,2-Tricloroetano	-27.74	1.823	25.71	133.405	4.284	2.27	1.802	5	2.25	4
8	1,2,4-Trimethylbencene	-3.851	3.448	41.182	120.194	6.853	4.198	3.873	7.111	2.722	1.704
9	1,3,5-Trimethylbencene	-4.592	3.448	41.182	120.194	6.853	4.182	4.023	7.111	2.722	2
10	Acetona	-53.35	0.379	16.195	58.08	3.577	1.732	1.732	4	1.333	0
11	Alfa-pineno	53.55	2.618	44.456	136.236	7.353	4.621	4.915	6.694	1.778	0.717
12	Benzaldehído	-10.712	1.722	32.649	106.124	5.82	3.932	2.912	6.125	3.111	1.8
13	Benceno	23.416	2.047	26.058	78.113	4.243	3	2.121	4.167	2.222	1.333
14	Beta-pineno	10.986	2.84	43.65	136.236	7.353	4.621	4.915	6.694	1.778	0.717
15	Butanal	-53.257	0.445	20.946	72.107	4.121	2.414	1.354	5	4	4
16	Butilacetato	-110.063	1.071	31.286	116.16	6.406	3.77	2.89	8	5.143	7.2
17	Disulfuro de carbono	36.916	0.837	22.366	76.131	2.707	1.414	0.707	3	2	2
18	Tetracloruro de carbono	-25.991	2.691	26.272	153.823	4.5	2	3	5	1	0
19	Cloroformo	-20.899	1.613	21.364	119.378	3.577	1.732	1.732	4	1.333	0
20	Ciclohexano	-31.072	2.378	27.606	84.161	4.243	3	2.121	4.167	2.222	1.333
21	Ciclohexanona	-60.211	1.528	28.247	98.144	5.113	3.394	2.743	5.143	2.344	1.5
22	Etanol	-56.851	0.077	13.009	46.069	2.707	1.414	0.707	3	2	2
23	Etanoato de etilo	-98.929	0.206	22.161	88.106	4.992	2.77	2.183	6	3.2	5.333
24	Etilbenceno	9.404	2.91	35.7	106.167	5.82	3.932	2.912	6.125	3.111	1.8
25	Heptanal	-70.187	1.634	34.749	114.187	6.243	3.914	2.414	8	7	7.2
26	Hexanal	-65.602	1.237	30.148	100.16	5.536	3.414	2.061	7	6	6
27	Isobutanol	-67.258	0.949	22.005	74.122	4.284	2.27	1.802	5	2.25	4
28	Isocianatociclohexano	-37.543	1.371	34.352	125.17	6.527	4.432	3.293	7.111	3.92	2.38
29	Isopropanol	-63.948	0.49	17.428	60.096	3.577	1.732	1.732	4	1.333	0
30	Isoiocianatociclohexano	16.694	2.105	42.342	141.231	6.527	4.432	3.293	7.111	3.92	2.38
31	Limoneno	-3.413	2.936	46.48	136.236	7.56	4.698	4.264	8.1	3.408	2.286
32	Metilacetato	-94.122	-0.136	17.413	74.079	4.284	2.27	1.802	5	2.25	4
33	Metilciclohexano	-35.798	2.708	32.155	98.188	5.113	3.394	2.743	5.143	2.344	1.5
34	Metiletilcetona	-57.489	1.007	20.822	72.107	4.284	2.27	1.802	5	2.25	4
35	Metilisobutilcetona	-68.385	1.734	29.971	100.16	5.862	3.126	3.023	7	3.061	6
36	Metacrilato de etilo	-75.581	0.894	26.418	100.117	5.862	3.181	2.63	7	3.061	2.667
37	m-Xileno	4.708	2.981	36.14	106.167	5.983	3.788	3.377	6.125	2.52	1.8
38	Naftaleno	40.609	3.049	42.508	128.173	6.812	4.966	4.089	6.694	2.939	1.383
39	n-Decano	-61.494	4.467	47.812	142.284	7.657	4.914	3.121	10	9	9.143
40	n-Hexano	-39.352	2.882	29.408	86.177	4.828	2.914	1.707	6	5	5.333
41	N-Metilformamida	-43.676	-0.501	14.771	59.068	3.414	1.914	1	4	3	3.378
42	N,N-Dimetilformamida	-44.65	-0.255	19.668	73.094	4.284	2.27	1.802	5	2.25	4
43	n-Nonano	-56.256	4.071	43.211	128.257	6.95	4.414	2.768	9	8	8
44	n-Undecano	-67.118	4.863	52.413	156.311	8.364	5.414	3.475	11	10	10
45	o-Xileno	5.476	2.981	36.14	106.167	5.983	3.805	3.239	6.125	2.52	1.488
46	p-Diclorobenceno	10.067	3.083	35.668	147.004	5.983	3.788	3.365	6.125	2.52	1.8
47	Pentanal	-59.51	0.841	25.547	86.133	4.828	2.914	1.707	6	5	5.333
48	Fenol	-21.684	1.762	27.752	94.113	5.113	3.394	2.743	5.143	2.344	1.5
49	Propanal	-49.362	0.049	16.345	58.08	3.414	1.914	1	4	3	3.378
50	Propilbenceno	4.553	1.967	42.459	120.194	6.527	4.432	3.293	7.111	3.92	2.38
51	p-Xileno	4.684	2.981	36.14	106.167	5.983	3.788	3.365	6.125	2.52	1.8
52	Estireno	39.123	2.695	35.744	104.151	5.82	3.932	2.912	6.125	3.111	1.8
53	Tert-butilmetileter	-64.48	0.847	26.816	88.149	5.207	2.561	2.914	6	1.633	5.333
54	Tetracloroetileno	-8.119	2.522	30.945	165.834	5.155	2.643	2.488	6	2.222	3
55	Tetrahidrofurano	-51.376	0.339	20.553	72.107	3.536	2.5	1.768	3.2	1.44	0.64
56	Tolueno	14.044	2.514	31.099	92.14	5.113	3.394	2.743	5.143	2.344	1.5
57	Tricloroetileno	-2.366	2.173	25.262	131.389	4.284	2.27	1.802	5	2.25	4

Anexo 2.

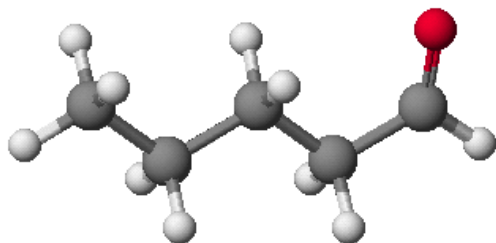


Ilustración 1. 1-Butanol

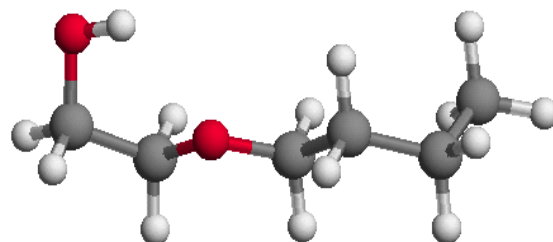


Ilustración 4. 2-Butoxietanol

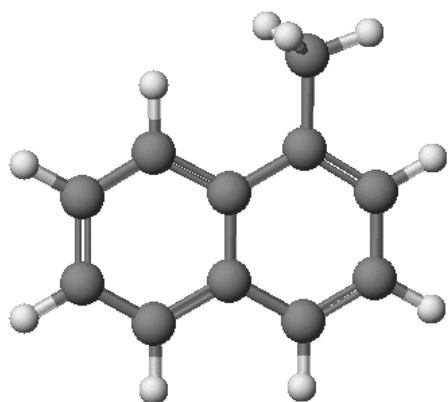


Ilustración 2. 1- Metilnaftaleno

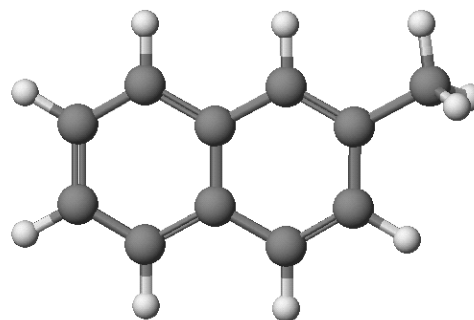


Ilustración 5. 2-Metilnaftaleno

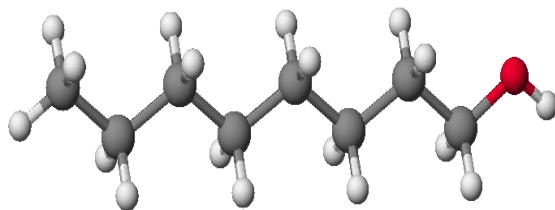


Ilustración 3. 1- Octanol

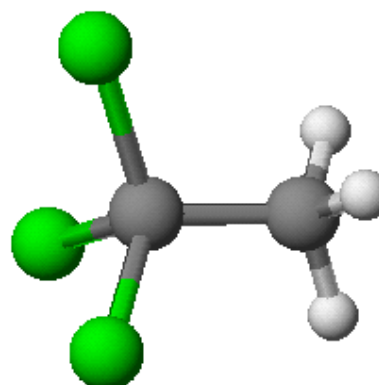


Ilustración 6. 1, 1,1-Tricloroetano

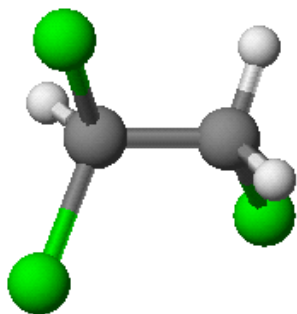


Ilustración 7. 1, 1,2-Tricloroetano

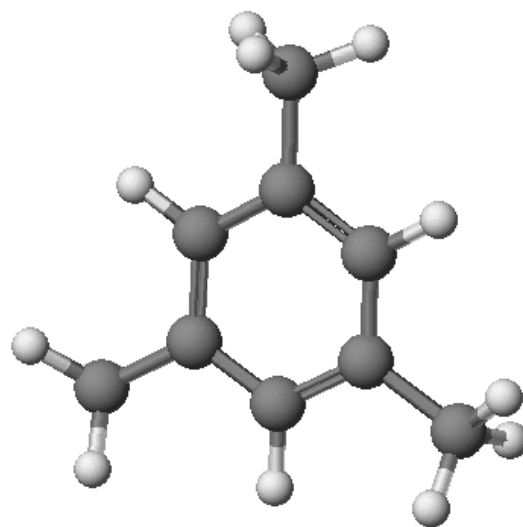


Ilustración 9. 1, 3,5-Trimetilbenceno

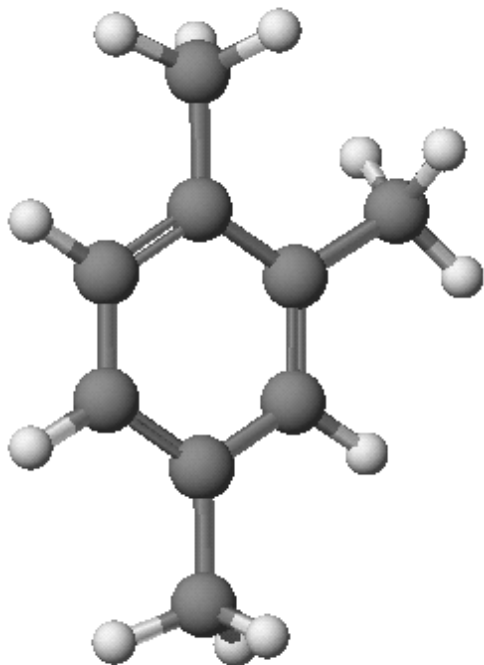


Ilustración 8. 1, 2,4-Trimetilbenceno

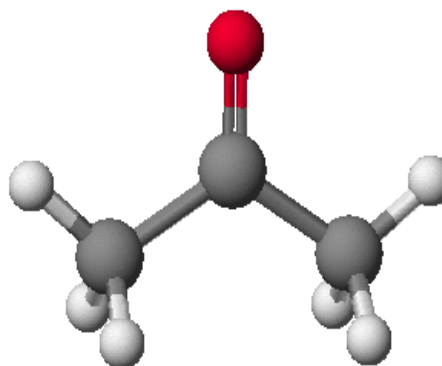


Ilustración 10. Acetona

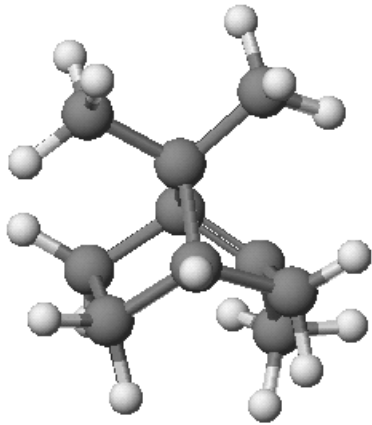


Ilustración 11. Alfa-pineno

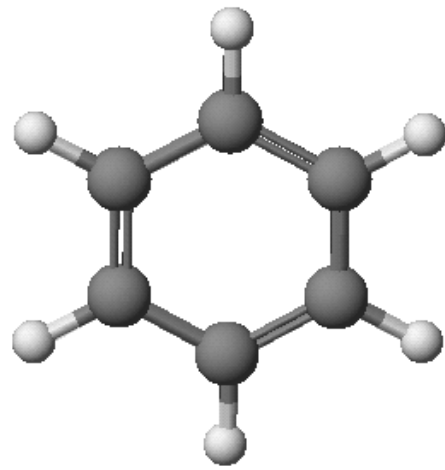


Ilustración 13. Benceno

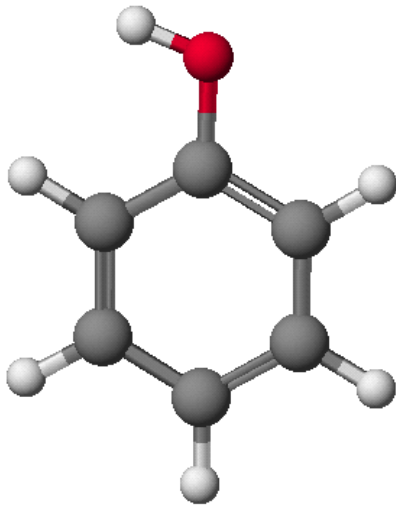


Ilustración 12. Benzaldehido

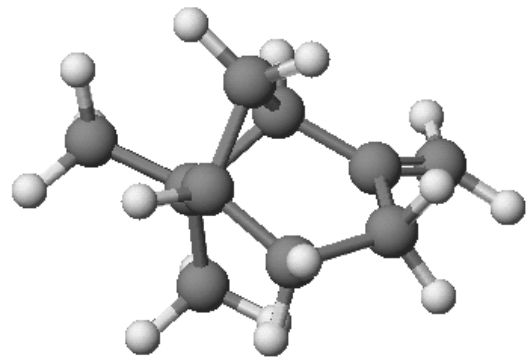


Ilustración 14. Beta-pineno

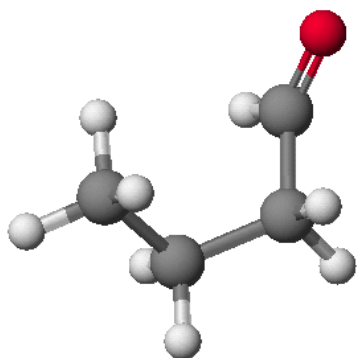


Ilustración 15. Butanal

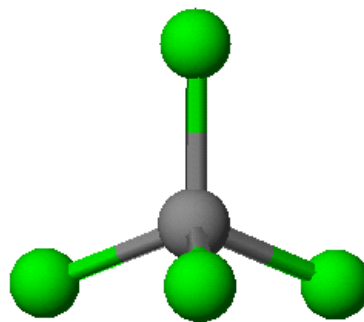


Ilustración 18. Tetracloruro de carbono

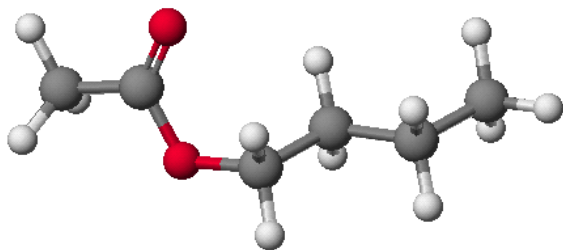


Ilustración 16. Butil acetato

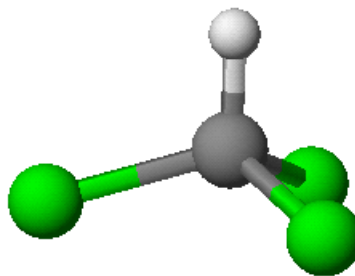


Ilustración 19. Cloroformo

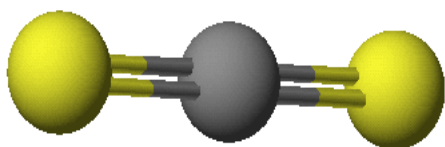


Ilustración 17. disulfuro de carbono

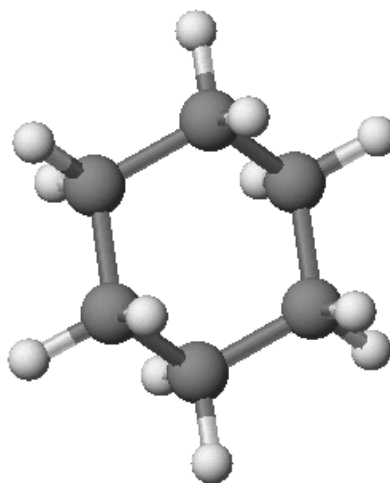


Ilustración 20. Ciclohexano

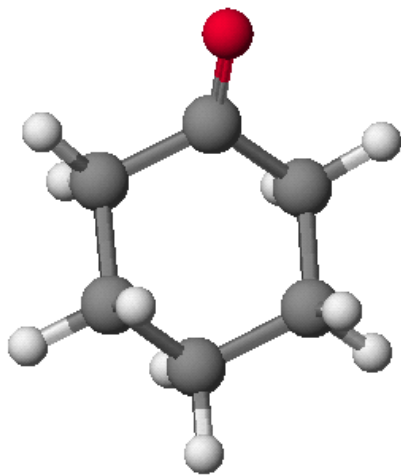


Ilustración 21. Ciclohexanona

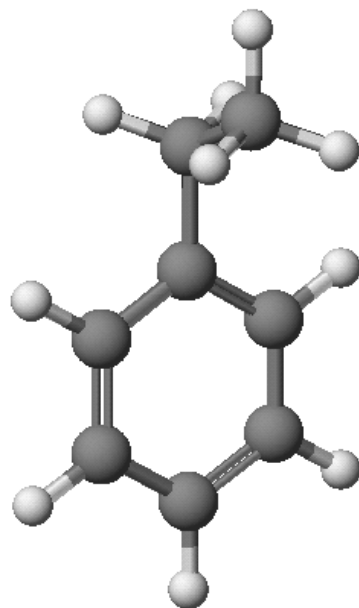


Ilustración 24. Etilbenceno

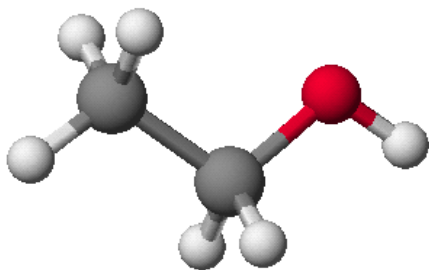


Ilustración 22. Etanol

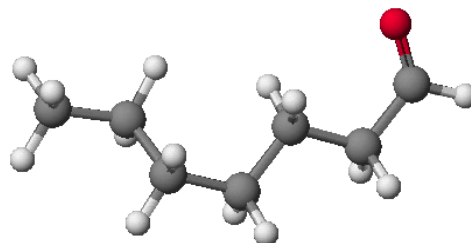


Ilustración 25. Heptanal

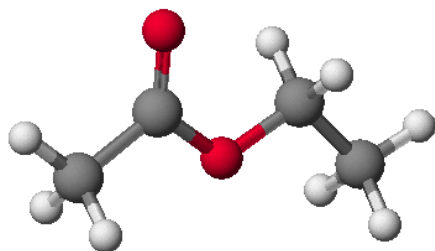


Ilustración 23. Etanoato de etilo

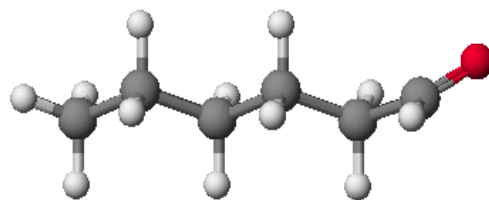


Ilustración 26. Hexanal

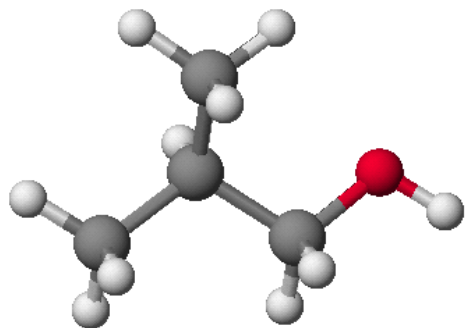


Ilustración 27. Isobutanol

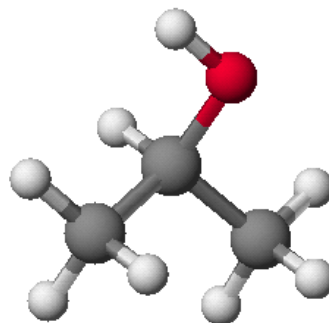


Ilustración 29. Isopropanol

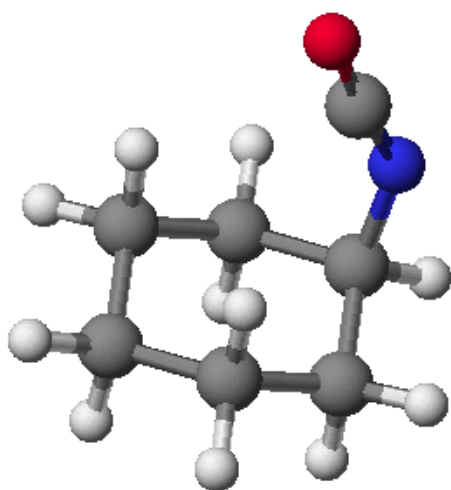


Ilustración 28. Isocianatociclohexano

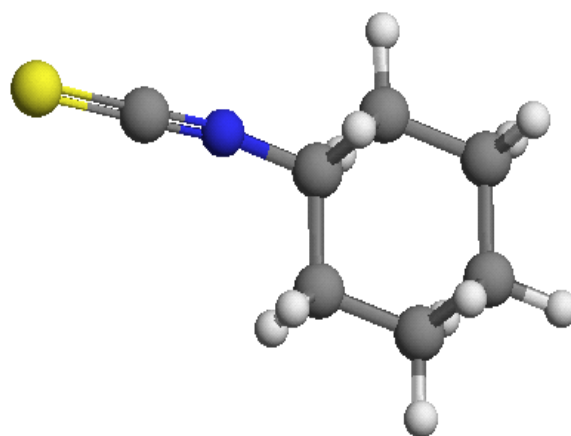


Ilustración 30. Isotiocianatociclohexano

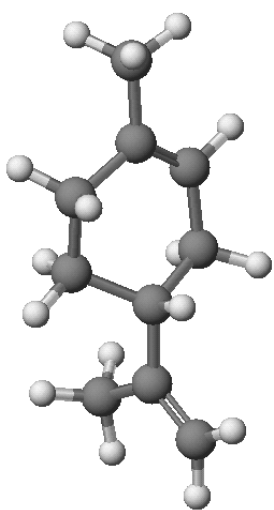


Ilustración 31. Limoneno

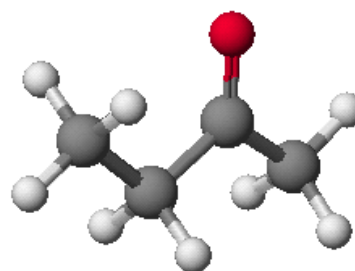


Ilustración 34. Metiletilcetona

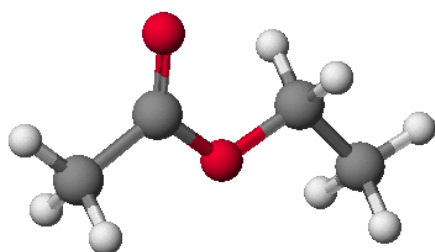


Ilustración 32. Metil acetato

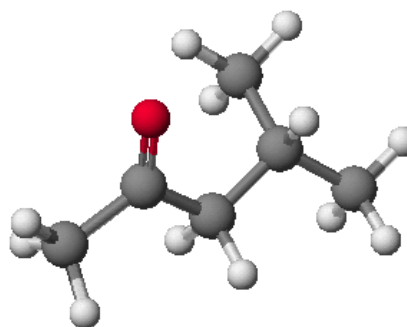


Ilustración 35. Metil isobutil cetona

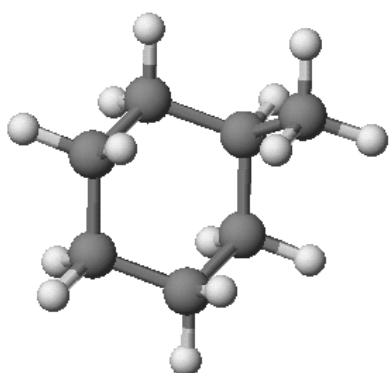


Ilustración 33. Metilciclohexanona

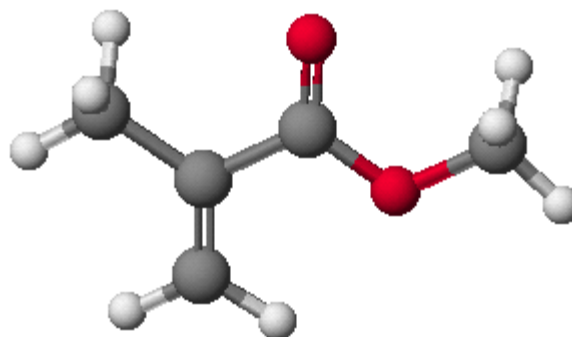


Ilustración 36. Metacrilato de metilo

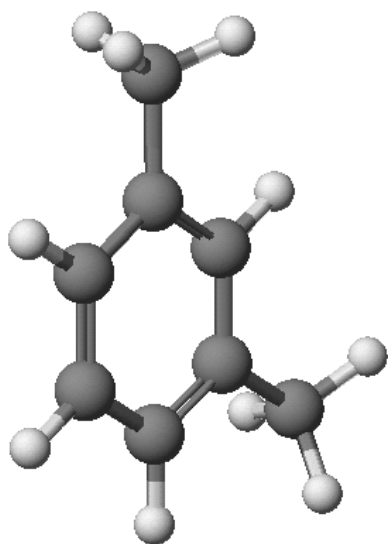


Ilustración 37.m-Xileno

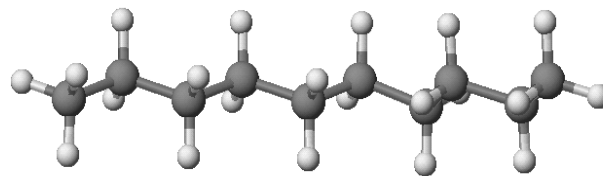


Ilustración 39.n-Decano

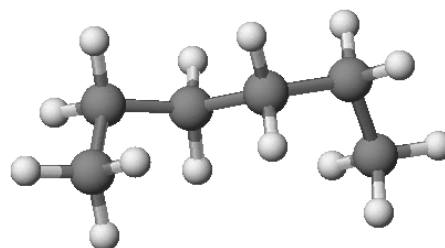


Ilustración 40.n-Hexano

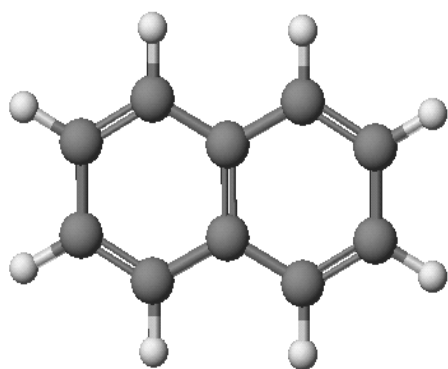


Ilustración 38.Nafthaleno

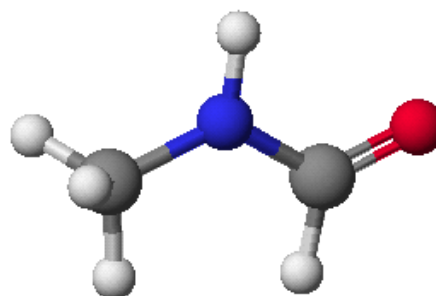


Ilustración 41.n-Metilformamida

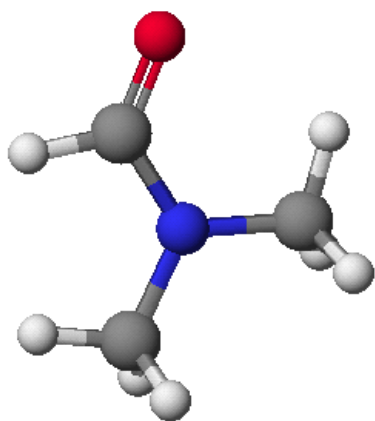


Ilustración 42. n,n-Dimetilformamida

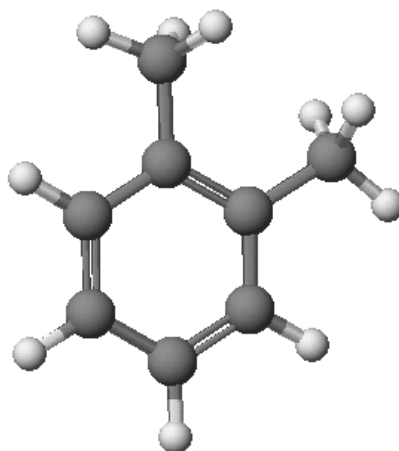


Ilustración 45.o-Xileno

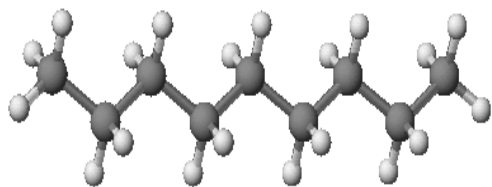


Ilustración 43. n-Nonano

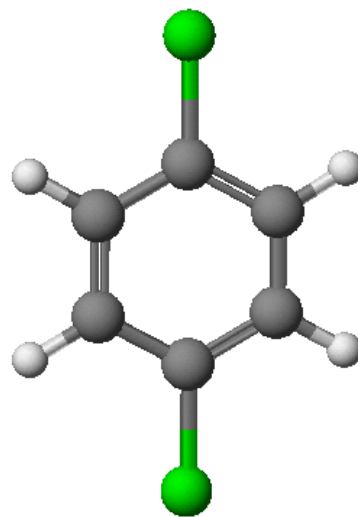


Ilustración 46. P-diclorobenceno

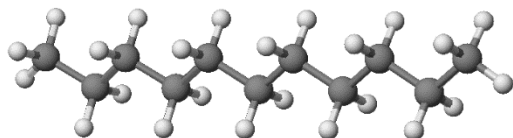


Ilustración 44. n-Undecano

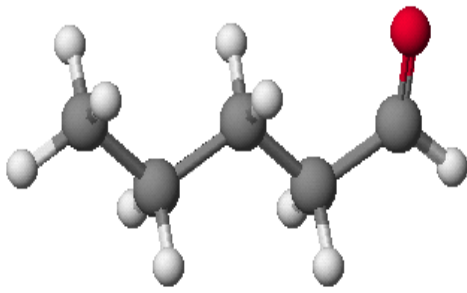


Ilustración 47. Pentanal

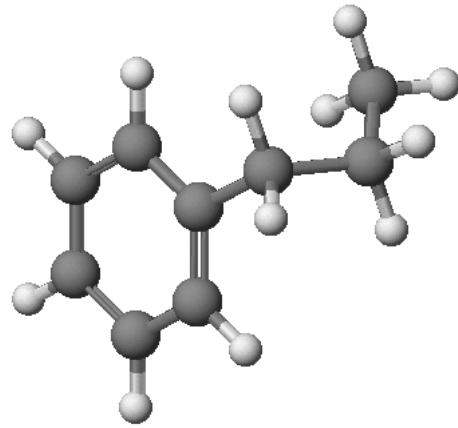


Ilustración 50. Propilbenzeno

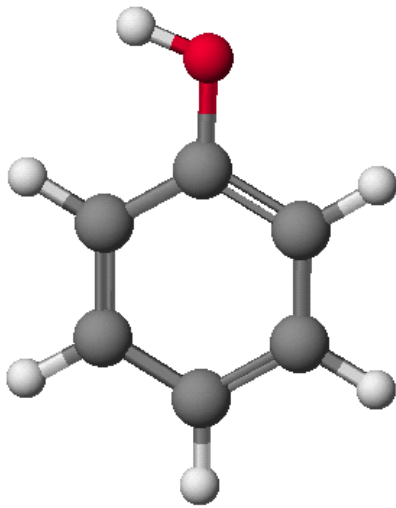


Ilustración 48. Fenol

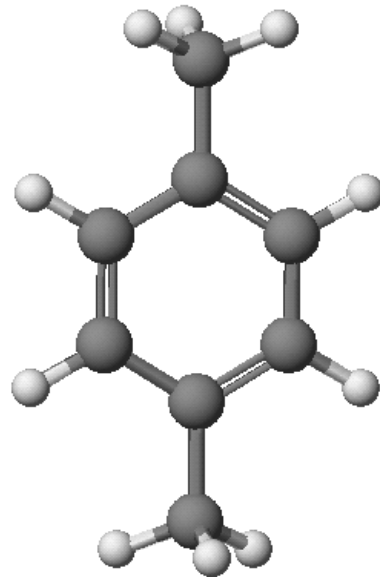


Ilustración 51. p-Xileno

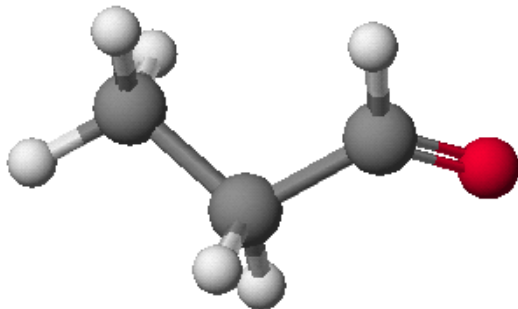


Ilustración 49. Propanal

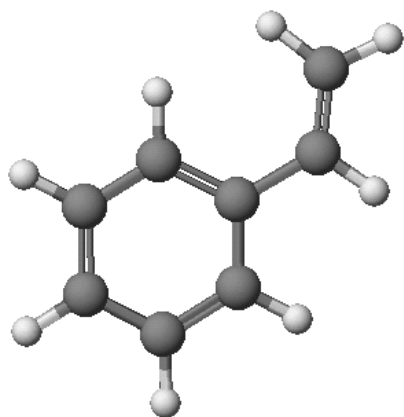


Ilustración 52. Estireno

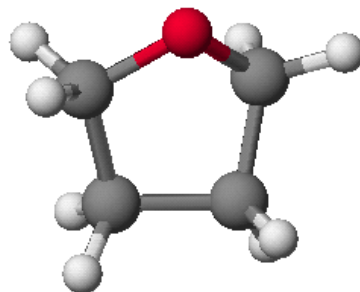


Ilustración 55. Tetrahidrofurano

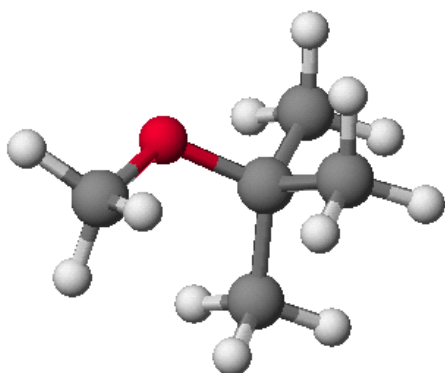


Ilustración 53. Terbutilmetileter

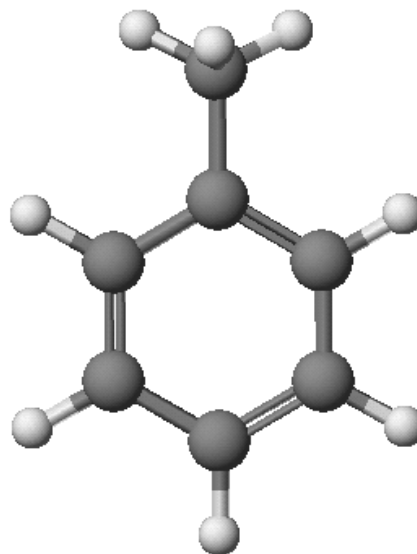


Ilustración 56. Tolueno

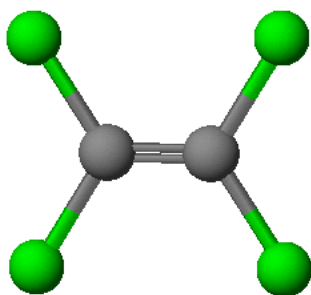


Ilustración 54. Tetracloroetileno

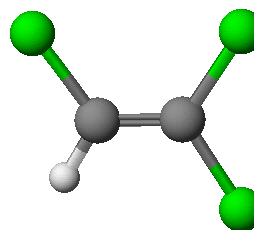


Ilustración 57. Tricloroetileno