

Vol. 104 N°2

ISSN 2545-8655

**ANNALES DE LA
ASOCIACIÓN QUÍMICA
ARGENTINA**

Julio-Diciembre 2017



Anales de la Asociación Química Argentina

Editada desde 1913

Editora en Jefe

Dra. Susana Larrondo

Co-Editora

Dra. Noemí E. Walsoe de Reca

Comité Editorial

Dra. Alicia Fernández Cirelli

Dra. Alicia B. Pomilio

Dr. Angel Alonso

Dr. Alberto L. Capparelli

Dr. Eduardo A. Castro

Dra. Norma B. D'Accorso

Dr. Arturo Vitale

Comité Académico Asesor

Dra. Aida Ben Altabef (INQUINOA) – Dr. Jose Luis Crudo (CNEA)

Dra. Rosa Erra-Balsels (CIHIDECAR) - Dra. Marta Litter (CNEA) – Dra. Alicia Penissi (IHEM)

Dr. Gustavo Romanelli (CINDECA) – Prof. Rolando A. Spanevello (IQUIR)

Dr. Carlos O. Della Védova (CEQUINOR) – Dr. Roberto J. J. Williams (INTEMA)

Comité Científico Internacional

Prof. Sylvio Canuto (Brasil) - Prof. Juan M. Diez Tascón (España)

Prof. José Elguero (España) - Prof. Ivan Gutman (Serbia) - Prof. Arsenio Muñoz de la Peña (España)

Prof. Emeritus Francisco Tomás Vert (España)

Asistente Editorial

Lic. Cristina E. Corbellani

e-mail: anales.aqa@gmail.com

Registro de Propiedad Intelectual N° 164.756

Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749, 1425 Buenos Aires, Argentina

TE/FAX: 54-11-4822-4886

Contenido

Vol. 104 N°2, Julio-Diciembre de 2017

| | |
|--|--------------|
| Editorial | pp. <i>i</i> |
| Trabajo de Revisión | |
| Deslocalizaciones Electronicas y Estabilizacion Energetica en Isómeros Z de (4 α → 6", 2 α → O → 1")-fenilflavano Y (+)-catequina. Efectos Del Solvente <i>Erika N. Bentz, Alicia B. Pomilio, Rosana M. Lobayan</i> | pp. 54-91 |
| Trabajos Regulares | |
| Funcionalización de un composito de SiO ₂ -C para su utilización como soporte catalítico <i>Federico Perez, Martin Gatti, Gerardo Santori, Francisco Pompeo, Nora Nichio</i> | pp. 92-104 |
| Catalizadores estructurados a base de Cu-Ni sobre ceria promovida con Pr para la reacción de Water Gas Shift. <i>Eduardo Poggio Fraccari, Antonella Abele, Graciela Baronetti, Fernando Mariño</i> | pp. 105-118 |
| Refracción Molar y Propiedades Volumétricas en Mezclas de Alcanodiol + Acetonitrilo <i>María del C. Grande, Carmen R. Barrero, Adriana E. Sarkozy, Jorge Álvarez Juliá y Carlos M. Marschoff</i> | pp. 119-129 |
| High Precision Gas Sensors Built With Ceramic Nanofilms <i>Mariana P. Poiasina, Mario F. Bianchetti, Víctor Wittemberg, Cristian L. Arrieta, Héctor Lacomi, Noemí E. Walsöe de Reca</i> | pp. 130-140 |
| Sr hexaferrite / Ni ferrite magnetic nanocomposites: Attenuation and reflection loss in the X-band <i>Carlos A. Herme, Leandro A. Vives, Gustavo D. Liponetzky, Paula G. Bercoff, Silvia E. Jacobo</i> | pp. 141-148 |
| La Teoría de Colisiones desde una metodología de aprendizaje diferente <i>D. A. Barbiric, M. R. Soriano y A. M. García</i> | pp. 149-172 |
| Quantitative Structure–Property Relationships for Predicting the Retention Indices of Fragrances on Stationary Phases of Different Polarity <i>Cristian Rojas, Pablo R. Duchowicz, Piercosimo Tripaldi, and Reinaldo Pis Diez</i> | pp. 173-193 |
| Appendix - <i>Quantitative Structure–Property Relationships...</i> | pp. ii-xxx |

EDITORIAL

Anales de la Asociación Química Argentina retomó este año su publicación en versión on- line y con gran orgullo presentamos el segundo número del volumen 104.

Esta revista que se publica desde el año 1913, constituye un medio de comunicación ideal para difundir los avances de la Química en nuestro país y en el mundo. Es nuestro objetivo que recupere el protagonismo que supo tener y en este sentido invitamos a los investigadores a participar con sus contribuciones con las diferentes modalidades que admite la revista: artículos, comunicaciones cortas y artículos de revisión.

Invitamos también a proponer la edición de números especiales centrados en una temática específica o que reúna los trabajos seleccionados de un congreso, reunión o jornada. Sabemos que la Argentina cuenta con expertos en las diferentes ramas de la Química que podrán compartir sus conocimientos con la comunidad científica local, latinoamericana e internacional, por lo que esperamos sus contribuciones para el año 2018.

DRA. SUSANA LARRONDO

EDITORA EN JEFE



**DESLOCALIZACIONES ELECTRONICAS Y ESTABILIZACION
ENERGETICA EN ISÓMEROS Z DE (4 α →6'', 2 α →O →1'')-
FENILFLAVANO Y (+)-CATEQUINA. EFECTOS DEL SOLVENTE**

Erika N. Bentz^a, Alicia B. Pomilio^b, Rosana M. Lobayan^{a*}

^a *Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Avda. Libertad 5300, 3400 Corrientes, Argentina.*

^b *Hospital de Clínicas "José de San Martín", Departamento de Bioquímica Clínica, UBA-CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.*

**Autor de Contacto: e-mail: rlobayan@unne.edu.ar*

Recibido 1° de marzo de 2017; aprobado en forma final 24 de julio de 2017

Resumen:

El análisis computacional en química se ha transformado en una herramienta estratégica, tanto para guiar la experiencia como para predecir nuevos caminos alternativos, nuevas formulaciones con propiedades definidas o proveer resultados a ser usados por expertos en forma interdisciplinaria.

En la búsqueda de la ampliación del conocimiento del rol antioxidante de los flavonoides en general y de nuevos antioxidantes que puedan actuar como preservantes de alimentos, este trabajo de revisión presenta el estudio estructural de flavonoides que proveen subestructuras a muchos compuestos naturales, como lo son las catequinas (flavan-3-oles), las proantocianidinas simples y diméricas y los taninos condensados. En particular, se analiza el estudio estructural de (+)-catequina y los isómeros Z de (4→6'', 2→O→1'')-fenilflavanos sustituidos con R'=R=H; R'=H, R=OH; R'=H, R=OCH₃ y con R'=R=OH.

Los corrimientos químicos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G (d,p) y se han comparado con valores experimentales reportados con anterioridad, mostrando que el conformero más estable termodinámicamente es también el más estable cinéticamente. Los efectos de los sustituyentes sobre los corrimientos químicos fueron cuantificados.

El análisis llevado a cabo, permite describir deslocalizaciones de carga específicas que explican el ordenamiento energético, caracterizando los efectos hiperconjugativos de transferencia de carga relevantes en la estabilización de las estructuras. Se revelan mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa y que muestran interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano (sistema de anillos no coplanares).

El conocimiento profundo de la estructura geométrica y electrónica, su estabilización energética, la variación conformacional, según distintos esquemas de sustitución y al considerar el efecto de un solvente, son relevantes para la descripción de los mecanismos asociados a la captación de Radicales Libres (RL) de flavanos en general.

Abstract:

Computational analysis in chemistry has become a strategic tool, both to guide the experiment to predict new alternative pathways, new formulations with defined properties, and to provide results to be interdisciplinary used by experts.

In the search for an expanded knowledge of the antioxidant role of flavonoids, and for new antioxidants that may act as food preservatives, this review refers to the structural study of flavonoids that provide substructures to many natural compounds, such as catechins (flavan-3-ols), simple and dimeric proanthocyanidins, and condensed tannins. In particular, the structural study of (+)-catechin and the Z isomers of (4 \rightarrow 6'', 2 \rightarrow O \rightarrow 1') -phenylflavans substituted with R' = R = H; R' = H, R = OH; R' = H, R = OCH₃, and R' = R = OH is analyzed.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) chemical shifts were also calculated at the B3LYP/6-31G (d,p) level, and compared with the earlier reported experimental values, showing that the thermodynamically most stable conformer is also the most stable kinetically. The effects of substituents on chemical shifts were quantified.

The analysis led to specific charge delocalizations that explain the energy ordering, characterizing hyperconjugative effects of charge transfer that are relevant in structure stabilization. Cooperatively-acting electron charge delocalization mechanisms are unveiled, showing interactions between rings, even though not sharing the same plane (non-coplanar ring system).

The deep knowledge of the geometric and electronic structure, its energy stabilization, conformational variation, according to different substitution patterns, and solvent effects, is relevant for the description of the mechanisms associated to free radical (FR) scavenging for antioxidant capacity of flavans.

Palabras Clave: (4 α \rightarrow 6'', 2 α \rightarrow O \rightarrow 1'')-fenilflavanos; (+)-catequina; actividad antioxidante; efecto de solvente acuoso; análisis por Orbitales Naturales Enlazantes (NBO).

Keywords: (4 α \rightarrow 6'', 2 α \rightarrow O \rightarrow 1'')-phenylflavans; (+)-catechin; antioxidant activity; aqueous solvent effect; Natural Bond Orbital analysis

1. Introducción

Los polifenoles constituyen un amplio grupo de compuestos producto del metabolismo secundario de las plantas, que poseen estructuras de benzopirano con carbonilo, a veces conjugado. En lo que se refiere a los polifenoles extraíbles, se pueden clasificar, en función de su estructura química en: ácidos fenólicos (estructuras simples) y flavonoides (estructuras mucho más complejas) que a su vez se subdividen en flavonas, flavonoles, flavanoles o catequinas, flavanonas, antocianidinas, auronas, chalconas, isoflavonoides, biflavonoides, taninos condensados con un número bajo de monómeros, etc.

Los taninos condensados o proantocianidinas, por su parte, son estructuras poliméricas, formadas por la unión de flavan-3-oles, y pueden ser: procianidinas, con una sustitución 3,4-dihidroxilo en el anillo B (sólo están formadas por unidades de epicatequina); prodelfinidinas, con una sustitución 3,4,5-trihidroxilo en el anillo B; propelargonidinas, con una sustitución 4-hidroxilo en el anillo B, aunque éstas últimas son menos frecuentes en alimentos [1].

Las procianidinas se pueden encontrar en frutas, vegetales y bebidas elaboradas, además el tipo y cantidad de este compuesto en plantas varía enormemente. Algunos alimentos y bebidas son

particularmente ricos en alguna clase particular de flavonoide [2]. Las procianidinas son ampliamente consumidas debido a que se encuentran disponibles en frutas y vegetales, además de encontrarse también en algunas bebidas, tales como el vino tinto, el té verde y el chocolate. La determinación de la composición exacta de procianidinas en alimentos continúa siendo debatida debido a sus numerosas estructuras, al grado de polimerización y a las diferentes técnicas analíticas de determinación [2-4].

Las procianidinas son polímeros altamente hidroxilados y su estructura básica hace que sean muy susceptibles a la oxidación [5,6].

Los flavonoides en general están basados en una porción flavano y se clasifican según el grado de saturación del anillo pirano, la presencia de grupo carbonilo en C-4 y la sustitución en C-3 para los monómeros. Consisten en un anillo bencénico (A) condensado con un anillo de seis miembros (C) que en el caso de los flavonoles y flavonas es un γ -pirano con grupo carbonilo en C-4 y con un grupo fenilo (B) como sustituyente en la posición 2. Los isoflavonoides tienen ese sustituyente en C-3.

Las catequinas carecen de carbonilo en C-4 y de doble enlace 2,3 (Figura 1), pertenecen a los flavan-3-oles y constituyen uno de los cinco mayores grupos fenólicos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza (principalmente en el té verde y negro y en el vino tinto). La hidroxilación ocurre en las posiciones C-3' y C-4' del anillo catecol (anillo B) y en las posiciones C-5 y C-7 del anillo resorcinol (anillo A), tal como se observa en la Figura 1.

La diversidad estructural de los flavonoides hace que exhiban actividad antibacteriana, anti-inflamatoria, antimutagénica, antialérgica, anti-trombótica, antiviral y vasodilatadora [7-10]. La potente actividad antioxidante de los flavonoides, su capacidad de formar complejos con iones metálicos y de captar radicales hidroxilos, anión superóxido y radical peroxilo lipídico, podría llegar a ser la función más importante de los flavonoides y subyace a muchos de los procesos enumerados anteriormente [9, 10]. El daño oxidativo implicado en la mayoría de los procesos de enfermedades; así como distintas investigaciones clínicas y epidemiológicas sugieren su posible aplicación en la prevención y tratamiento de numerosas enfermedades [11,12]. Además mediante la captación de radicales libres, los flavonoides son capaces de inhibir la peroxidación lipídica (LPO) inducida por varios factores [12]. En efecto, en los últimos años el rol de los flavonoides y sus modelos como antioxidantes es objeto de intensas investigaciones tanto teóricas como experimentales [13-16].

El interés en los compuestos fenólicos de los alimentos ha aumentado en los últimos años en gran medida debido a su capacidad antioxidante con los potenciales beneficios para la salud. La atención se centra fundamentalmente en la búsqueda de antioxidantes naturales para su uso en alimentos o

medicamentos de manera de poder reemplazar los antioxidantes sintéticos que, según estudios, en algunos casos resultan carcinogénicos [17].

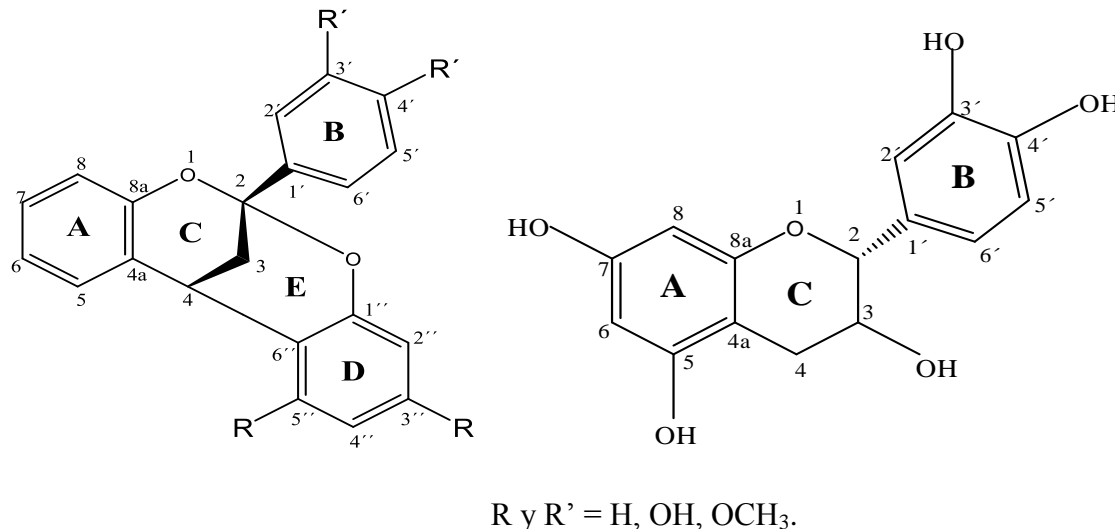


Figura 1: Esquema de la estructura de (4 α - \rightarrow 6'', 2 α - \rightarrow O- \rightarrow 1'')-fenilflavano sustituido y de (+)-catequina. Se indica la numeración empleada para el análisis.

Los antioxidantes constituyen una importante clase de compuestos que sirven para captar las especies radicalarias (radicales libres, RL) que surgen como intermediarios durante las reacciones de oxidación. La principal característica de los RL es su extrema reactividad química, debido a la presencia de electrones desapareados, los cuales explican no sólo su comportamiento biológico normal sino también cómo ellos influyen en el daño celular.

La eficiencia antioxidante de los flavonoides ha sido relacionada con el número de grupos oxhidrilos en la molécula, la conjugación y efectos de resonancia, así como también a su capacidad donante de hidrógenos para reducir los efectos de los RL [18].

Los estudios teóricos y el avance en el conocimiento detallado del espacio conformacional permiten correlacionar datos teóricos y experimentales, y teniendo en cuenta que en las muestras existe una mezcla de conformeros, se hace necesaria la consideración del peso relativo de cada uno de ellos. En efecto, por ejemplo, variaciones en las propiedades estructurales, termoquímicas y magnéticas en muestras comerciales de distinto origen, han mostrado la existencia de diferentes mezclas conformacionales [19].

La efectividad de diferentes clases de flavonoides para inhibir radicales libres depende de su estructura (estereoquímica), propiedades termoquímicas, así como también su concentración y velocidades de reacción (propiedades cinéticas) [20].

El estudio de estas especies empleando la química computacional es una de las herramientas más poderosas para lograr avances en este campo, y se pueden encontrar en la literatura varios estudios sobre este tema [19, 21-26]. Esta proporciona información muy valiosa reduciendo los costos y tiempos que implican los estudios experimentales o clínicos, y permite inferir los efectos de diferentes características moleculares en las propiedades de los flavonoides. Los datos teóricos pueden ser utilizados como una herramienta valedera para predecir la relación entre estructura y actividad de un compuesto, y también para el diseño de nuevos potenciales antioxidantes. La comparación entre los datos teóricos y experimentales confirma que las modernas herramientas teóricas son capaces no sólo de explicar los controversiales hechos experimentales sino también de predecir el comportamiento químico y la actividad antioxidante de nuevos compuestos [27].

En este trabajo, se compila el análisis detallado de la estructura electrónica de una serie de compuestos especialmente elegidos [28-34], describiendo sutiles aspectos estereoelectrónicos de fundamental importancia para el entendimiento de la estabilización y función antioxidante de estas estructuras. Se demuestra que los cambios conformacionales se correlacionan con la estabilidad relativa de las estructuras a través de mecanismos hiperconjugativos específicos. Se describen los mecanismos de estabilización en las posiciones de sustitución. Se demuestra, además, que existen efectos inductivos asistidos por resonancia que confieren estabilidad a las estructuras.

Se analizan también los cambios en la estabilización de las estructuras en presencia de un solvente acuoso; todos ellos racionalizados en función de la modificación en las deslocalizaciones de carga electrónicas intrínsecas.

Además, para los flavanos, se calculan parámetros de Resonancia Magnética Nuclear que se comparan con valores experimentales [35] y se analizan los efectos de los sustituyentes sobre estos parámetros. El estudio de los mecanismos de deslocalización de carga nos permite racionalizar las tendencias experimentales.

El estudio de las propiedades electrónicas y moleculares de los flavonoides es de gran importancia ya que permite un mejor entendimiento de los mecanismos de su actividad antioxidante, la cual es hasta ahora un tema en discusión siendo necesario un mayor conocimiento de la estructura molecular de estos compuestos y de la relación estructura-actividad. En efecto, las investigaciones teóricas de las propiedades físicas y químicas y de las características estructurales de los flavonoides son muy importantes para revelar la relación entre la estructura y sus propiedades, y para ayudar en el diseño de síntesis de nuevos derivados con propiedades mejoradas.

Los resultados teóricos sobre moléculas aisladas son muy útiles para determinar las propiedades intrínsecas de los sistemas libres de cualquier interacción, pero sólo pueden ser comparadas con

algunos pocos casos experimentales, debido a que la mayoría de los experimentos se llevan a cabo en solución y su acción natural ocurre en medios biológicos. Además, el análisis del comportamiento molecular en presencia de agua es de gran interés debido a la función estabilizante de las proantocianidinas en solución, su capacidad de formar complejos con otras biomoléculas y de interferir con sistemas biológicos.

Los resultados que se muestran en esta revisión aportan al conocimiento de los flavanos en general partiendo del conocimiento de la estructura y estabilidad de la unidad estructural más simple, en un análisis destinado a describir flavanos más complejos, su estabilización y las posibles interacciones con otras moléculas orgánicas presentes por ejemplo en una matriz alimentaria.

2. Métodos

El estudio del espacio conformacional en fase gaseosa de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$; $R'=H, R=OH$; $R'=H, R=OCH_3$; $R'=R=OH$ y (+)-catequina, se realiza utilizando cálculos iniciales de DM [36], contemplando luego los efectos de la rotación libre alrededor de los enlaces C—O de los sustituyentes OH en los átomos C-3" y C-5" (anillo de tipo resorcinol, "D") y C-3' y C-4' (anillo de tipo catecol, "B"); como así también la rotación alrededor del enlace C2—C1' (correspondiente al ángulo diedro (τ), C3—C2—C1'—C2' con valores de $\approx 90^\circ$, $\approx 270^\circ$, $\approx 180^\circ$ y $\approx 0^\circ$) mediante barridos rígidos cada 30° .

Tomando las conformaciones de mínima energía y las correspondientes a los estados de transición, se llevan a cabo las re-optimizaciones con geometrías totalmente relajadas empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) utilizando el funcional híbrido B3LYP [37,38] y el conjunto base 6-31G(d,p), de acuerdo a su implementación en el programa Gaussian 03 [39]. El funcional B3LYP ha demostrado una buena correlación con datos experimentales concernientes a estudios de la actividad de antioxidantes fenólicos [40-42].

Se calculan y analizan las frecuencias armónicas vibracionales al mismo nivel para confirmar la presencia de verdaderas estructuras de mínima energía o de estados de transición, como así también para poder evaluar las correcciones de la Energía en el Punto Cero (EPC). Los valores de energía se refinan mediante cálculos de tipo *single point* realizados con el conjunto base 6-311++G (d,p) que luego se corrigen por EPC al nivel B3LYP/6-31G(d,p).

Los confórmeros de menor energía obtenidos en fase gaseosa se reoptimizan teniendo en cuenta el efecto del solvente empleando el modelo del Continuo Polarizable (PCM) [43] al mismo nivel de teoría. El medio dieléctrico polarizable es descrito por la constante dieléctrica del solvente

($\epsilon=78,39$ para el agua) y al mismo nivel de cálculo se obtienen las Energías del Punto Cero (EPC), que se emplean para corregir todos los términos energéticos.

El análisis de Orbitales Naturales de Enlace (NBO) [44,45] se lleva a cabo utilizando funciones de onda calculadas al nivel 6-311++G(d,p) y permite describir las deslocalizaciones de carga propias de estas estructuras .

Entre ellas, se pueden analizar las interacciones hiperconjugativas que definen el orden de estabilidad del conjunto de conformeros de cada una de las estructuras y caracterizar las tendencias de las deslocalizaciones de carga (transferencia de carga: TC) relevantes.

La corrección de Segundo orden a la energía se puede describir en términos que corresponden a un NBO donador (i) y a un NBO aceptor (j):

$$E^{(2)} = -n_i \frac{F_{ij}^2}{\epsilon_j - \epsilon_i}$$

Donde n_i es la ocupación o población del orbital donador i ; ϵ_i y ϵ_j son las energías de los orbitales involucrados en la interacción y F_{ij} es el elemento i,j de la matriz de Fock o Kohn Sham.

Las variaciones en solución de los parámetros de interés (x) derivados del análisis NBO se cuantifican calculando diferencias porcentuales relativas a los valores obtenidos en fase gaseosa:

$$\% \Delta x = \frac{x(\text{solución}) - x(\text{vacío})}{x(\text{vacío})} \times 100$$

El tensor de apantallamiento magnético nuclear isotrópico de ^{13}C de los conformeros de mínima energía se calcula usando el método GIAO (*Gauge Including Atomic Orbital*) implementado en el paquete de programas G03 al nivel de teoría B3LYP/6-31G (d,p). Las constantes de apantallamiento nuclear se expresan como corrimientos químicos utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia. Los corrimientos químicos así calculados (δ) se comparan con los valores RMN experimentales obtenidos con un Bruker HFX 90 (90 MHz para ^1H -NMR, 22,63 MHz para ^{13}C -NMR) en CDCl_3 con TMS como referencia interna [35].

3. Discusión de resultados

3.1 ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$

En el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ se encuentra un plano intramolecular de simetría, lo que indica que esta molécula está desprovista de quiralidad. La presencia de los dos anillos C y E, y el puente CH_2-3 dan lugar a una marcada disminución de la flexibilidad de la molécula. Por lo tanto, la principal subestructura de esta molécula es un biciclo [3.1.3], el cual consiste en dos anillos de seis miembros (anillos C y E), cada uno involucrado en un benzo- γ -pirano, fusionado por un puente que contiene al grupo CH_2-3 y cuyas cabezas de puente son los átomos de carbono C-2 y C-4.

En consecuencia, este puente es un estereocentro, el cual da lugar al isomerismo *E/Z*, dependiendo de la configuración del Ph-2 (grupo fenilo en posición 2) y H-4, o cualquier otro sustituyente presente en estas posiciones (Figura 2).

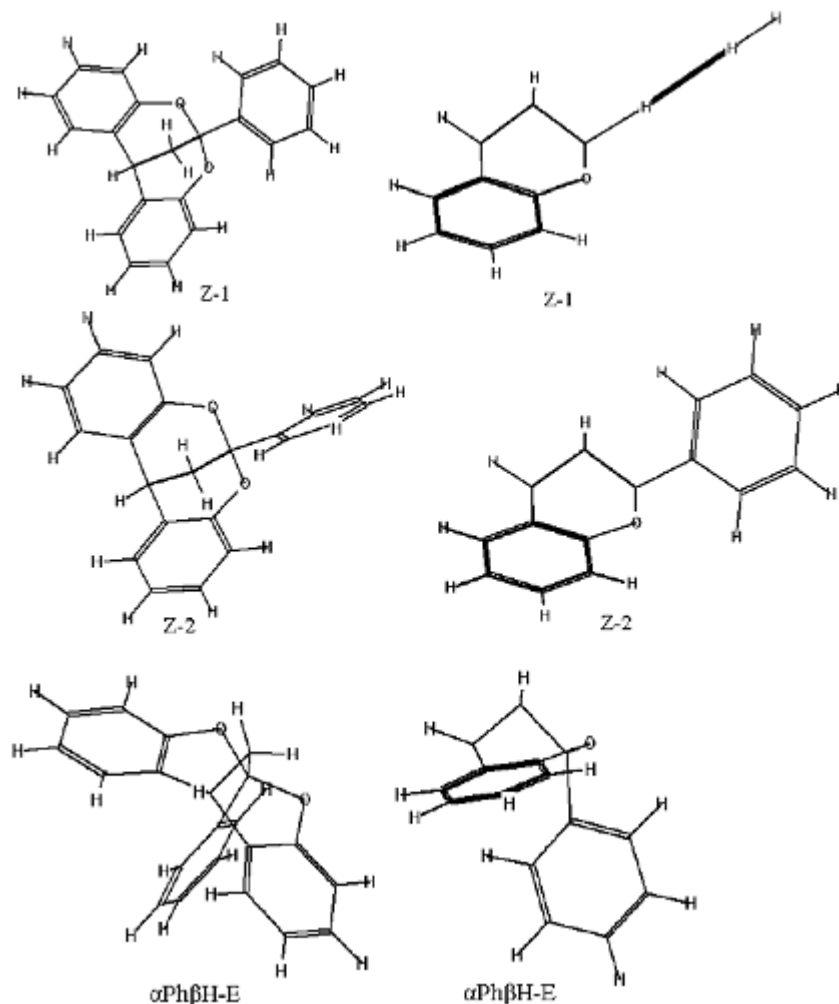


Figura 2: Geometrías optimizadas de ambos conformeros del isómero *Z* (Z_1 y Z_2) del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas al nivel de teoría

B3LYP/6-31G(d,p); también se muestra el isómero *E*. (Adaptado de Lobayan y col. [28])

El análisis conformacional exploratorio del (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavano sustituido con R'=R=H en vacío, permite caracterizar como mínimos sobre la hipersuperficie de energía de la molécula a dos conformeros (debido a la rotación alrededor del enlace C2—C1') de mínima energía para los isómeros *Z*, y sólo uno para el isómero *E*.

Tabla 1: Energías electrónicas calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) corregidas mediante consideración de la Energía del Punto Cero (EPC) para los conformeros *Z1* y *Z2* de los (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavanos sustituidos con R'=R=H; R'=H, R=OH; R'=H, R=OCH₃; R'=R=OH y (+)-catequina en fase gaseosa y en solución acuosa simulada mediante el modelo PCM. Se muestran también las poblaciones relativas en ambas fases y la estabilización energética al considerar el solvente acuoso.

| | Conformero | Vacío | | Solución | | Δ^c |
|--------------------------|-------------------------|--|---|--|--|------------|
| | | Población Relativa (%) ^a | $\Delta E_{\text{vacío}}^b$ (kcal.mol ⁻¹) | Población Relativa (%) ^a | $\Delta E_{\text{solución}}^b$ (kcal.mol ⁻¹) | |
| R'=R=H | | $E_0=-602433,03$ kcal.mol ⁻¹ | | $E_0=-602444,18$ kcal.mol ⁻¹ | | |
| | <i>Z</i> ₁ | 95,92 | 0,00 | 92,05 | 0,00 | -11,15 |
| | <i>Z</i> ₂ | 4,08 | 1,87 | 7,95 | 1,45 | -11,57 |
| R'=H, R=OH | | $E_0=-696831,64$ kcal.mol ⁻¹ | | $E_0=-696853,90$ kcal.mol ⁻¹ | | |
| | <i>Z</i> _{1CT} | 72,58 | 0,00 | 46,99 | 0,00 | -22,26 |
| | <i>Z</i> _{1CC} | 19,03 | 0,79 | 42,35 | 0,06 | -22,99 |
| | <i>Z</i> _{1TC} | 2,23 | 2,06 | 1,12 | 2,21 | -22,11 |
| | <i>Z</i> _{1TT} | 2,12 | 2,09 | 0,46 | 2,73 | -21,62 |
| | <i>Z</i> _{2CT} | 3,08 | 1,87 | 4,64 | 1,37 | -22,76 |
| | <i>Z</i> _{2CC} | 0,79 | 2,67 | 4,34 | 1,41 | -23,52 |
| | <i>Z</i> _{2TC} | 0,08 | 4,02 | 0,05 | 4,05 | -22,23 |
| | <i>Z</i> _{2TT} | 0,08 | 4,02 | 0,05 | 4,04 | -22,24 |
| R'=H, R=OCH ₃ | | $E_0=-746124,30$ kcal.mol ⁻¹ | | $E_0=-746135,48$ kcal.mol ⁻¹ | | |
| | <i>Z</i> _{1CT} | 79,20 | 0,00 | 67,70 | 0,00 | -11,18 |
| | <i>Z</i> _{1CC} | 17,01 | 0,91 | 22,24 | 0,66 | -11,43 |
| | <i>Z</i> _{2CT} | 3,11 | 1,92 | 7,78 | 1,28 | -11,82 |
| CTQ | | $E_0=-647028,39$ kcal.mol ⁻¹ | | $E_0=-647039,57$ kcal.mol ⁻¹ | | |
| | CTQa1 _{CT-60} | 0,37 | 2,42 | 30,22 | 0,07 | -13,54 |
| | CTQa2 _{CT-60} | 0,16 | 2,90 | 16,78 | 0,42 | -13,67 |
| | CTQb1 _{CT-60} | 0,22 | 2,73 | 18,04 | 0,37 | -13,53 |
| | CTQb2 _{CT-60} | 0,21 | 2,76 | 33,85 | 0,00 | -13,54 |
| | CTQc1 _{CT-60} | 0,00 | 6,60 | 0,72 | 2,28 | -15,51 |
| R'=R=OH | | $E_0=-7912301,51$ kcal.mol ⁻¹ | | $E_0=-791242,257$ kcal.mol ⁻¹ | | |
| | PROa1 _{CT} | 19,41 | 0,17 | 22,36 | 0,04 | -12,23 |
| | PROa3 _{CT} | 1,75 | 1,59 | 2,50 | 1,34 | -12,36 |
| | PROa2 _{CT} | 25,73 | 0,00 | 24,09 | 0,00 | -12,11 |
| | PROa4 _{CT} | 0,41 | 2,45 | 1,25 | 1,75 | -12,80 |
| | PROb1 _{CT} | 12,05 | 0,45 | 22,92 | 0,03 | -12,53 |
| | PROb3 _{CT} | 0,62 | 2,21 | 1,43 | 1,67 | -12,64 |
| | PROb2 _{CT} | 14,02 | 0,36 | 22,13 | 0,05 | -12,41 |
| | PROb4 _{CT} | 0,55 | 2,28 | 2,12 | 1,44 | -12,94 |
| | PROc1 _{CT} | 0,02 | 4,23 | 0,51 | 2,29 | -14,05 |
| | PROc3 _{CT} | 0,00 | 5,81 | 0,06 | 3,50 | -14,41 |
| | PROc2 _{CT} | 0,02 | 4,17 | 0,60 | 2,18 | -14,10 |
| | PROc4 _{CT} | 0,00 | 6,50 | 0,03 | 3,96 | -14,64 |

^a Población Relativa porcentual calculada según la distribución de Maxwell-Boltzmann a 298,15K, expresada en %.

^b ΔE representa la diferencia de energía respecto al conformero más estable.

^c Δ representa la diferencia de energía entre las estructuras en solución acuosa y en fase gaseosa.

El impedimento estérico y la alta tensión de los anillos son características del isómero *E*. Por consiguiente, los conformeros de menor energía y más estables son los Z_1 y Z_2 , razón por la cual los dos primeros son analizados en profundidad. El ángulo diedro C3—C2—C1'—C6' que indica la posición del anillo B respecto del anillo C, tiene un valor promedio de 88,0° para el conjunto de estructuras denominadas Z_1 ; y cercanos a 0,0° para el otro grupo de estructuras denominadas Z_2 .

En solución acuosa el rotámero Z_1 resulta más estable que el tipo Z_2 tal como ocurre en fase gaseosa. La diferencia de energía entre ambos disminuye en solución. Tal como se espera; todas las estructuras se estabilizan en solución, además los rotámeros Z_2 se estabilizan más que los Z_1 (Tabla 1). El isómero *E* también existe en solución.

Tabla 2: Valores de las energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío y en solución acuosa al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para transferencias de carga electrónica relevantes desde $1,2n_{O1}$ y desde $\sigma_{C-O}^{a,b}$ importantes en la descripción de la resonancia de los átomos de oxígeno con los anillos A y D.

| | | Vacío | | Solución | |
|-------------------|----------------------|-------|--------------------|----------|-------|
| Donor | Aceptor | Z_1 | Z_2 | Z_1 | Z_2 |
| $1n_{O1}$ | $\sigma_{C8a-C4a}^*$ | 7,15 | 7,12 ^b | 7,03 | 7,02 |
| $1n_{O1}$ | σ_{C8a-C8}^* | 0,56 | 0,54 ^b | 0,52 | 0,50 |
| $1n_{O1}$ | σ_{C2-C3}^* | 3,96 | 3,92 ^b | 3,89 | 3,77 |
| $1n_{O1}$ | $\sigma_{C2-C1'}^*$ | 0,82 | 0,79 ^b | 0,77 | 0,73 |
| $2n_{O1}$ | $\sigma_{C8a-C4a}^*$ | 26,30 | 26,70 | 25,28 | 25,58 |
| $2n_{O1}$ | $\sigma_{C2-C1'}^*$ | 1,09 | 0,75 ^b | 1,10 | 0,74 |
| $2n_{O1}$ | σ_{C2-C3}^* | 1,67 | 1,67 ^b | 1,59 | 1,58 |
| $2n_{O1}$ | σ_{C2-O}^* | 14,03 | 14,06 ^b | 13,84 | 13,92 |
| σ_{C2-O1} | σ_{C8a-C8}^* | 2,26 | 2,32 ^b | 2,24 | 2,30 |
| σ_{C2-O1} | σ_{C3-H}^* | 1,03 | 1,15 ^b | 1,01 | 1,13 |
| σ_{C2-O1} | $\sigma_{C1'-C6'}^*$ | 1,93 | 1,41 | 1,94 | 1,38 |
| σ_{C2-O} | $\sigma_{C1'-C2'}^*$ | 1,93 | 1,41 | 1,94 | 1,41 |
| σ_{C8a-O1} | σ_{C4a-C5}^* | 1,75 | 1,77 ^b | 1,75 | 1,76 |
| σ_{C8a-O1} | σ_{C8-C7}^* | 1,33 | 1,33 ^b | 1,33 | 1,34 |
| σ_{C8a-O1} | $\sigma_{C2-C1'}^*$ | 1,16 | 1,02 ^b | 1,16 | 1,03 |

^a Los valores de las energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío y en solución acuosa están expresados en kcal.mol⁻¹.

^b Sólo se muestran las interacciones de los enlaces de los anillos A, B y D; pero hay una contribución simétrica de los enlaces pertenecientes a los anillos C y E.

En la Tabla 2 se describe la resonancia de los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 con los anillos A y D. Uno de los pares solitarios (llamado $1n$ y localizado por encima del plano de la molécula) es de tipo *sp* y el otro (llamado $2n$ y localizado por debajo del plano de la molécula) es de

tipo *p*. Cada uno juega un rol diferente. El primero de ellos es sensible a la orientación espacial del anillo B con respecto al resto de la molécula. El segundo de ellos está involucrado en las fuertes interacciones con el sistema π del anillo A y en las interacciones que relacionan los anillos D y E.

Se encuentra que la polarización o ionicidad de algunos enlaces descripta mediante cálculos NBO se asocia a efectos conformacionales, y se relaciona con la estabilidad relativa de las estructuras, tal que a mayor polarización del enlace C2—C1', se espera mayor estabilidad estructural.

Los distintos mecanismos a través de los cuales el átomo de oxígeno proporciona densidad electrónica hacia los anillos A y D se ven disminuidos en solución acuosa.

A partir del análisis NBO también se encuentra que los pares solitarios y los orbitales antienlazantes del enlace C—O están involucrados en interacciones hiperconjugativas, y que esas transferencias son más intensas en Z_1 que en Z_2 (Tabla 2).

Además se observa una importante transferencia de carga hiperconjugativa desde ambos pares solitarios del oxígeno O-1 ($1n$ y $2n$) hacia los orbitales antienlazantes ($1n \rightarrow \sigma^*$ y $2n \rightarrow \pi^*$) de los enlaces $\sigma^*_{C8a-C4a}$ y $\pi^*_{C8a-C4a}$ (Tabla 2) que explica las características topológicas particulares del enlace O1—C8a (interacción de tipo polar intermedia, [28])

Las interacciones $\sigma_{C8a-O1} \rightarrow \sigma^*_{C4a-C5}$, $1n_O \rightarrow \sigma^*_{C8a-C4a}$ y $1n_O \rightarrow \sigma^*_{C8a-C8}$ llevan a un incremento en la población de los correspondientes orbitales antienlazantes aceptores; dando así lugar a un alargamiento de los enlaces C4a—C5 (con respecto a C8—C7), C8—C8a y C8a—C4a. También tiene lugar la transferencia $\sigma_{C8a-O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C7}$ pero la energía es menor que para la transferencia $\sigma_{C8a-O1} \rightarrow \sigma^*_{C4a-C5}$. En consecuencia, la longitud del enlace C7—C8 es menor que la del enlace C8a—C4a.

A través de estos mecanismos el átomo de oxígeno proporciona densidad electrónica hacia los anillos A y D y provoca un incremento de la concentración de carga en los átomos C-7 y C-5 y sus equivalentes del anillo D: C-3" y C-5" (mediante el análisis topológico de la densidad de carga se comprueban estos resultados: se encuentran mayores valores de densidad electrónica en los núcleos de los átomos C-5 y C-7, ver Ref [28]).

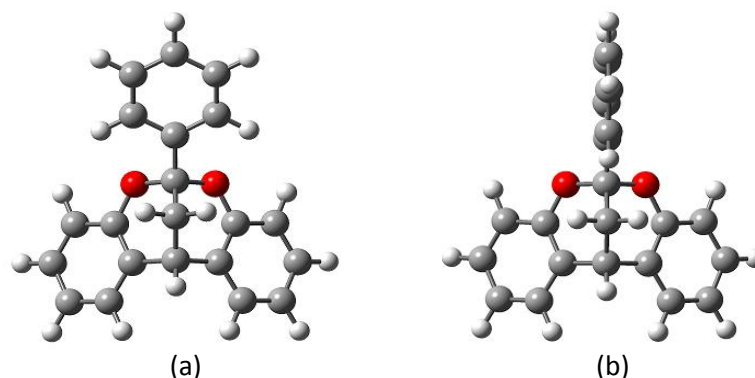


Figura 3: Geometría optimizada al nivel B3LYP/6-31G(d,p) para los rotámeros Z_1 (a) y Z_2 (b) del $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1')$ -fenilflavano sustituido con $R'=R=H$. (Adaptado de Bentz y col. [29])

Este análisis demuestra la activación de las posiciones 5 y 7 con respecto a las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática (SEAr); que de hecho tiene una verificación experimental a partir de las estructuras sustituidas que han sido sintetizadas [35] (Figura 3).

La asimetría geométrica de los anillos A y D se explica mediante el análisis AIM y la consideración de interacciones hiperconjugativas (análisis NBO), mostrando que mayores TC hacia algunos orbitales antienlazantes provocan el alargamiento de los enlaces correspondientes (Tabla 2).

Los enlaces C–H pertenecientes a los anillos A, B y D son más fuertes que los enlaces C3–H y C4–H según sus características topológicas [28]. La debilidad de estos últimos se asocia a un mayor rol donador en interacciones hiperconjugativas.

Las energías de perturbación de segundo orden $E^{(2)}$ asociadas con las TC más importantes desde σ_{C3-H} se muestran en la Tabla 3. Estas son principalmente TC hacia orbitales antienlazantes de los enlaces que son *anti* con respecto al enlace C3–H (O1–C2, C4–C4a, O–C2 y C4–C6'') y están relacionados con el incremento de un parámetro topológico que da idea del carácter π de un enlace [28].

La energía $E^{(2)}$ de las transferencias $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ son mayores que las energías de las transferencias $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$; y en solución acuosa aumentan.

Según nuestros estudios [28] los valores del Potencial Electrostático Molecular indican que el efecto inductivo ejercido por los átomos de oxígeno es más importante en Z_1 . El análisis NBO permite corroborar esta hipótesis al estudiar la polarización de los enlace. De hecho, se concluye que los enlaces C1'–C6' y C1'–C2' están más polarizados en Z_1 que en Z_2 .

Del análisis de los efectos hiperconjugativos entre orbitales correspondientes a los enlaces que conectan la subestructura γ -pirano con el anillo B y polarización de los enlaces C1'–C6' y C1'–C2'

se propone que opera un efecto inductivo ejercido por los átomos O y O-1 asistido por resonancia, que alcanza una intensidad máxima cuando la estructura adquiere mayor estabilidad; ésto será encontrado en todas las demás estructuras estudiadas.

Tabla 3: Principales energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para transferencias de carga electrónica desde σ_{C3-H} y algunas desde σ_{C-C} . Se muestran también algunas interacciones relevantes relacionadas al orbital aceptor $\sigma^*_{C4'-H}$ ^{a,b}

| Donor | Aceptor | Z_1 | Z_2 |
|--------------------|----------------------|-------|-------------------|
| σ_{C3-H} | σ^*_{C2-O1} | 5,13 | 5,23 ^b |
| σ_{C3-H} | σ^*_{C4-C4a} | 2,61 | 2,64 ^b |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C1'-C2'}$ | 1,26 | 1,72 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C1'-C6'}$ | 1,26 | 1,86 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C2'-C3'}$ | 2,28 | 2,24 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C5'-C6'}$ | 2,28 | 2,31 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | σ^*_{C8a-O1} | 2,60 | 2,73 ^b |
| $\sigma_{C2'-C3'}$ | $\sigma^*_{C4'-H}$ | 2,59 | 2,57 |
| $\sigma_{C5'-C6'}$ | $\sigma^*_{C4'-H}$ | 2,59 | 2,62 |
| σ_{C2-C3} | $\sigma^*_{C1'-C2'}$ | 0,67 | 2,71 |
| σ_{C2-C3} | $\sigma^*_{C1'-C6'}$ | 0,67 | — |
| $\sigma_{C1'-C6'}$ | σ^*_{C2-O1} | 1,37 | 0,65 |

^a Los valores de las energías de segundo orden $E^{(2)}$ para el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ calculadas en vacío están expresados en kcal.mol^{-1} .

^b Sólo se muestran las interacciones de los enlaces de los anillos A, B y C; la presencia de una contribución simétrica de los enlaces pertenecientes a los anillos D y E se indican con un asterisco.

Se describen las características geométricas que subyacen a la mayor efectividad en la conjugación de los pares solitarios sobre la molécula: un mayor ángulo entre los pares solitarios y un mejor solapamiento entre In y el enlace con el cual conjugan, en este caso: $C2-C1'$.

Las energías de segundo orden muestran a partir del análisis NBO en solución acuosa que las TC desde el enlace $C2-C1'$, indicadas en la Tabla 3, hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces del anillo B, disminuyen levemente.

Estos resultados aportan al conocimiento de los flavanos en general que toma como punto de partida el conocimiento de la estructura y estabilidad del compuesto estudiado en este apartado, para continuar con el estudio de estructuras gradualmente modificadas definido para describir flavanos más complejos; tal como ya ha sido expresado.

3.2 ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R'=OH$, OCH_3

El foco del análisis a desarrollar es la descripción de las propiedades geométricas y electrónicas de los conformeros del fenilflavano sustituido en el anillo D y la caracterización y cuantificación de los cambios electrónicos que introduce el sustituyente, teniendo en consideración el conocimiento de la descripción de la distribución electrónica de la especie sin sustituir presentada en el punto anterior. Se presenta el estudio del espacio conformacional de los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R=H$, $R'=OH$ y con $R=H$, $R'=OCH_3$ (Figura 4).

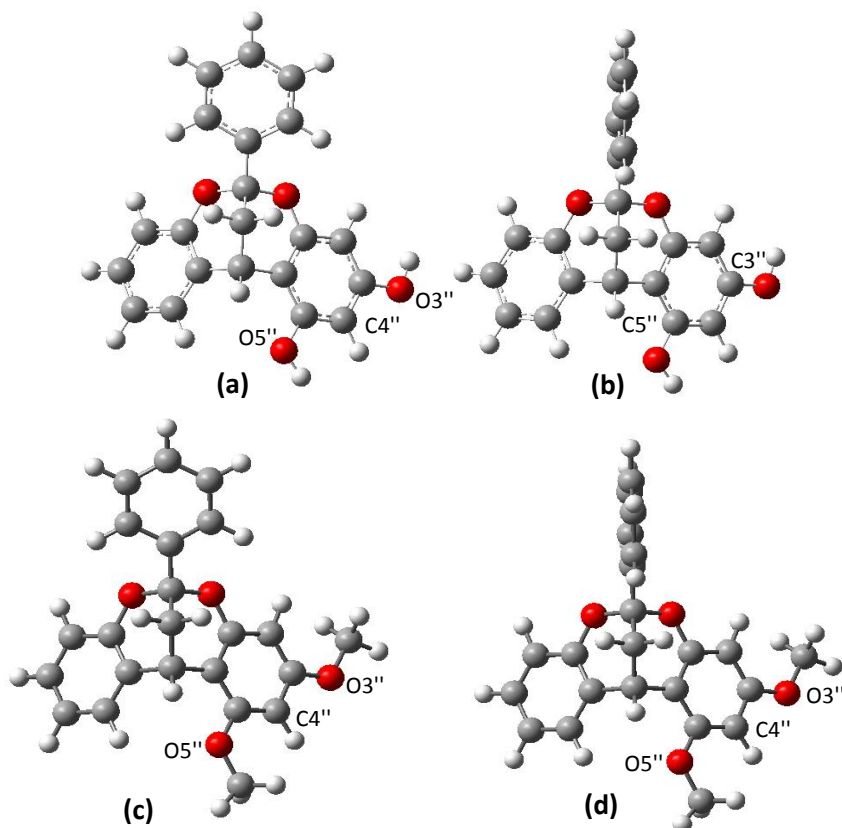


Figura 4: Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31G(d,p) para los rotámeros Z_1 (a,c) y Z_2 (b,d) del conformero CT del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R'=OH$, OCH_3 . (Adaptado de Bentz y col. [29])

De la búsqueda de conformeros mediante Dinámica Molecular surgen ocho conformeros para la sustitución según $R'=H$, $R'=OH$ y cuatro para la sustitución según $R'=H$, $R'=OCH_3$. Se encuentra que el ángulo diedro $C3-C2-C1'-C6'$ que indica la posición del anillo B respecto del anillo C, tiene un valor promedio de $88,0^\circ$ para el conjunto de estructuras denominadas Z_1 ; y cercanos a $0,0^\circ$ para el otro grupo de estructuras denominadas Z_2 , tal como en la estructura sin sustituir.

El análisis de los valores de los ángulos diedros $H-O3''-C3''-C4''$ y $H-O5''-C5''-C4''$ cuyos valores medios son cercanos a $180,0^\circ$ o cercanos a $0,0^\circ$ resultan adecuados para distinguir

conformeros. Los conformeros con valores de los ángulos diedros cercanos a 180,0° se distinguen con el subíndice "T", que hace referencia a la configuración *trans* (*anti*) de los enlaces OH en relación a los enlaces C3"-C4" y C5"-C4". Los conformeros con valores de los ángulos diedros cercanos a 0,0° se distinguen con el subíndice "C" y hace referencia a la configuración *cis* (*sin*) de los enlaces OH en relación a los enlaces C3"-C4" y C5"-C4"; nomenclatura que se mantendrá en todas las estructuras estudiadas en esta revisión.

Tabla 4: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ calculadas en vacío al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para las transferencias de cargas desde $1,2n_O$, $1,2n_{O1}$ y σ_{C-C} de los isómeros de tipo Z del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=OCH_3$. También se muestran deslocalizaciones de carga que permiten explicar la mayor estabilidad de los conformeros Z_1 frente a los Z_2 manteniendo fija la disposición del anillo resorcinol ^a

| | | R'=H,R=OH | | | | | | | | R'=H,R=OCH₃ | | | |
|----------------------|------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Donor | Aceptor | Z_{ICT} | Z_{ICC} | Z_{ITC} | Z_{ITT} | Z_{2CT} | Z_{2CC} | Z_{2TC} | Z_{2TT} | Z_{ICT} | Z_{ICC} | Z_{2CT} | Z_{2CC} |
| $1n_{O1}$ | σ^*_{C8-C8a} | 0,56 | 0,56 | 0,58 | 0,58 | 0,55 | 0,55 | 0,57 | 0,57 | 0,55 | 0,56 | 0,54 | 0,54 |
| $1n_{O1}$ | $\sigma^*_{C4a-C8a}$ | 7,07 | 7,09 | 7,24 | 7,22 | 7,02 | 7,05 | 7,28 | 7,25 | 7,09 | 7,10 | 7,04 | 7,07 |
| $2n_{O1}$ | $\pi^*_{C4a-C8a}$ | 25,64 | 25,84 | 26,68 | 26,46 | 25,93 | 26,15 | 25,18 | 25,00 | 25,68 | 25,87 | 26,07 | 26,23 |
| $1n_O$ | $\sigma^*_{C1''-C6''}$ | 6,73 | 6,84 | 7,01 | 6,75 | 6,95 | 6,97 | 6,83 | 6,81 | 6,58 | 6,62 | 6,55 | 6,74 |
| $2n_O$ | $\pi^*_{C1''-C6''}$ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| $1n_O$ | $\sigma^*_{C1''-C2''}$ | 0,54 | 0,63 | 0,58 | 0,59 | 0,53 | 0,55 | 0,51 | — | 0,56 | 0,59 | 0,53 | 0,59 |
| $2n_O$ | $\pi^*_{C1''-C2''}$ | 27,38 | 26,99 | 26,13 | 26,51 | 27,77 | 27,37 | 26,02 | 26,43 | 26,35 | 26,27 | 26,78 | 26,66 |
| $1n_{O1}$ | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,83 | 0,82 | 0,79 | 0,79 | 0,81 | 0,8 | 0,67 | 0,68 | 0,81 | 0,81 | 0,8 | 0,79 |
| $2n_{O1}$ | $\pi^*_{C2-C1'}$ | 1,19 | 1,15 | 1,20 | 1,24 | 0,91 | 0,88 | 1,46 | 1,48 | 1,21 | 1,19 | 0,85 | 0,85 |
| $1n_{O1}$ | σ^*_{C2-C3} | 4,04 | 4,01 | 3,99 | 4,03 | 4,04 | 4,02 | 4,25 | 4,27 | 4,02 | 4,01 | 3,97 | 3,97 |
| $2n_{O1}$ | π^*_{C2-C3} | 1,59 | 1,61 | 1,52 | 1,5 | 1,54 | 1,55 | 0,93 | 0,93 | 1,57 | 1,58 | 1,58 | 1,57 |
| $2n_{O1}$ | π^*_{C2-O} | 14,4 | 14,28 | 13,74 | 13,81 | 14,41 | 14,31 | 12,63 | 12,73 | 14,14 | 14,1 | 14,22 | 14,13 |
| σ_{C2-O1} | σ^*_{C8a-C8} | 2,20 | 2,22 | 2,27 | 2,25 | 2,25 | 2,27 | 2,47 | 2,45 | 2,21 | 2,22 | 2,42 | 2,43 |
| σ_{C2-O1} | σ^*_{C3-H} | 1,03 | 1,04 | 1,03 | 1,03 | 1,14 | 1,15 | 1,09 | 1,09 | 1,03 | 1,04 | 1,15 | 1,15 |
| σ_{C2-O1} | $\sigma^*_{C1''-C6''}$ | 1,94 | 1,91 | 1,89 | 1,91 | 1,52 | 1,46 | 1,28 | 1,32 | 1,94 | 1,92 | 1,47 | 1,42 |
| σ_{C2-O1} | $\sigma^*_{C1''-C2''}$ | 1,96 | 1,98 | 1,96 | 1,95 | — | — | — | — | 1,95 | 1,97 | — | — |
| σ_{C2-O} | $\sigma^*_{C1''-C6''}$ | — | — | — | — | 1,29 | 1,35 | 1,50 | 1,46 | — | — | 1,37 | 1,41 |
| σ_{C2-O} | $\sigma^*_{C1''-C2''}$ | 2,42 | 2,44 | 2,14 | 2,31 | 2,53 | 2,45 | 2,29 | 2,37 | 2,41 | 2,27 | 2,46 | 2,45 |
| σ_{C8a-O1} | σ^*_{C4a-C5} | 1,75 | 1,76 | 1,78 | 1,78 | 1,78 | 1,78 | 1,79 | 1,79 | 1,75 | 1,75 | 1,69 | 1,70 |
| σ_{C8a-O1} | σ^*_{C7-C8} | 1,34 | 1,34 | 1,33 | 1,33 | 1,33 | 1,33 | 1,40 | 1,40 | 1,33 | 1,33 | 1,45 | 1,45 |
| σ_{C8a-O1} | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 1,17 | 1,16 | 1,11 | 1,11 | 1,02 | 1,01 | 0,82 | 0,83 | 1,16 | 1,15 | 1,02 | 1,01 |
| $\sigma_{C1''-O}$ | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 1,13 | 1,15 | 1,18 | 1,22 | 1,01 | 1,00 | 1,21 | 1,21 | 1,19 | 1,18 | 1,02 | 1,02 |
| $\sigma_{C1''-C6''}$ | $\sigma^*_{C5''-O5''}$ | 3,88 | 3,68 | 4,43 | 4,20 | 3,72 | 3,82 | 4,31 | 4,15 | 3,44 | 3,54 | 3,45 | 3,59 |
| | Σ | 108,79 | 108,50 | 108,58 | 108,57 | 108,05 | 107,82 | 104,49 | 104,22 | 106,97 | 107,07 | 106,43 | 106,77 |

En la Tabla 4 se presentan las transferencias de cargas desde $1,2n_O$, $1,2n_{O1}$ y σ_{C-C} , mostrando las deslocalizaciones que permiten explicar también en este tipo de estructuras; la mayor estabilidad de las estructuras Z_1 frente a Z_2 manteniendo fija la disposición en el anillo resorcinol. En el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=H$ las TC asociadas al átomo de oxígeno O-1 son simétricas a las asociadas al átomo de oxígeno O (resonancia del átomo O con el anillo D y del átomo O-1 con el anillo A). Sin embargo, cuando se sustituye el anillo D la simetría se rompe y las interacciones hiperconjugativas relacionadas al átomo O: $1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C2''$, $1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C6''$ (y $2nO \rightarrow \pi^*C1''-C2''$); ya no son equivalentes (Tabla 4). Esta información describe la resonancia de los pares solitarios del átomo de oxígeno con los anillos A y D.

La polarización o ionicidad del enlace se describe mediante cálculos NBO determinando el porcentaje de densidad electrónica sobre cada átomo del enlace. Estos resultados indican que en los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R=OH$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$ la polarización del enlace C2—C3 es mayor que la del enlace C3—C4, similar a lo hallado en el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=R=H$ [28,29].

Del análisis se desprende que este comportamiento, asociado con efectos conformacionales, está relacionado con la estabilidad relativa de las estructuras (los rotámeros Z_1 son más estables que los Z_2 , los conformeros "CT" son más estables que los "CC"; los cuales a su vez son más estables que los "TC" y "TT"). En efecto se encuentra que a mayor polarización del enlace C2—C3, se espera mayor estabilidad estructural.

Para $R = OCH_3$, la energía $E^{(2)}$ para la transferencia $\sigma_{C-3''a-O-3''} \rightarrow \sigma^*_{C-3''-C-4''}$ es mayor en el conformero "CT" que en el conformero "CC" (3,11 kcal.mol⁻¹ y 2,93 kcal.mol⁻¹ respectivamente). Esto indica una mayor deslocalización electrónica en "CT", y explica su estabilización relativa. Lo mismo se encuentra para $R = OH$, en donde la transferencia $\sigma_{H-O-3''} \rightarrow \sigma^*_{C-3''-C-4''}$ es mayor en el conformero "CT" (5,15 kcal.mol⁻¹ y 4,98 kcal.mol⁻¹ respectivamente) (con H se designa al átomo de hidrógeno del sustituyente).

La mayor estabilización para la sustitución con $R = OCH_3$ es explicada a partir de la mayor eficiencia de la transferencia $\sigma_{C-3''C-4''} \rightarrow \sigma^*_{C-5''-O-5''}$. Esto describe mecanismos de estabilización operando en las posiciones de sustitución, los cuales son más efectivos para $R = OCH_3$.

En el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=H$, las TC asociadas al átomo de oxígeno O-1 son simétricas a las asociadas al átomo de oxígeno O (resonancia del átomo O con el anillo D y del átomo O-1 con el anillo A). Sin embargo, cuando se sustituye el anillo D la simetría se rompe y las interacciones hiperconjugativas relacionadas al átomo O: $1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C2''$,

$1nO \rightarrow \sigma^*C1''-C6''$ (y $2nO \rightarrow \pi^*C1''-C2''$); ya no son equivalentes (Tabla 4). Esta información describe la resonancia de los pares solitarios del átomo de oxígeno con los anillos A y D.

El anillo D resulta asimetrizado. La mayor longitud de enlace puede ser explicada a partir de los efectos de resonancia del átomo de oxígeno O y de los átomos de oxígeno de los sustituyentes del anillo D. De hecho, la transferencia de carga desde los pares solitarios del átomo de oxígeno O hacia el orbital natural antienlazante del enlace $C1''-C2''$ se asocia con la elongación del mismo, las transferencias desde los pares solitarios del átomo de oxígeno O-3'' se asocian con la elongación del enlace $C3''-C4''$ y las transferencias desde los pares solitarios del átomo de oxígeno O-5'' se asocian con la elongación del enlace $C5''-C6''$.

El análisis de las interacciones hiperconjugativas que vinculan los distintos anillos del sistema vuelven a revelar la existencia de interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano (sistema de anillos no coplanares). Los resultados muestran importantes deslocalizaciones desde el enlace $C1'-C2$ hacia el anillo B.

En efecto, los valores de $E^{(2)}$ son importantes para las transferencias desde el orbital enlazante del enlace $\sigma_{C2-C1'}$ hacia los orbitales antienlazantes respecto a dicho enlace ($\sigma^*_{C5'-C6'}$ y $\sigma^*_{C2'-C3'}$) [Tabla 5 y Figura 5 (a)], lo cual por otro lado explica el incremento de las elipticidades en los PC de los enlaces $C1'-C2'$ y $C1'-C6'$. Este enlace ($C1'-C2$) actúa así como vínculo del anillo B con el resto del sistema y además se suman las transferencias desde los enlaces $C2-O1$ y $C2-O$ hacia los mismos $C1'-C2'$ y $C1'-C6'$. Los resultados indican que las transferencias recién mencionadas aumentan si se incrementan las transferencias $1n_{O,O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ y $\sigma_{C8a-O1, C1''-O} \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ y las deslocalizaciones de carga hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces $C2-O1$ y $C2-O$, las cuales son: $\sigma_{C1''-C2''}$, $C3-Ha \rightarrow \sigma^*_{C2-O1}$ y $\sigma_{C8-C8a, C3-Hb} \rightarrow \sigma^*_{C2-O}$ [Tabla 5 y Figura 5 (b)]. El análisis también indica la existencia de TC relacionadas con las anteriores (denominadas por ello de “segundo orden”): tales como $\sigma_{C4a-C5, C7-C8} \rightarrow \sigma^*_{C8a-O1}$ y $\sigma_{C5''-C6''}$, $C2''-C3'' \rightarrow \sigma^*_{C1''-O}$ y $\sigma_{C4-C6''} \rightarrow \sigma^*_{C3-Ha}$ y $\sigma_{C4-C4a} \rightarrow \sigma^*_{C3-Hb}$ [Figura 5 (c)].

Usualmente se reporta que el anillo B de los flavanos es independiente del anillo A desde el punto de vista del sistema π resonante; sin embargo, de acuerdo a estos resultados existe interacción entre los anillos A y B a través de mecanismos de deslocalización de carga específicos aún cuando no compartan el mismo plano.

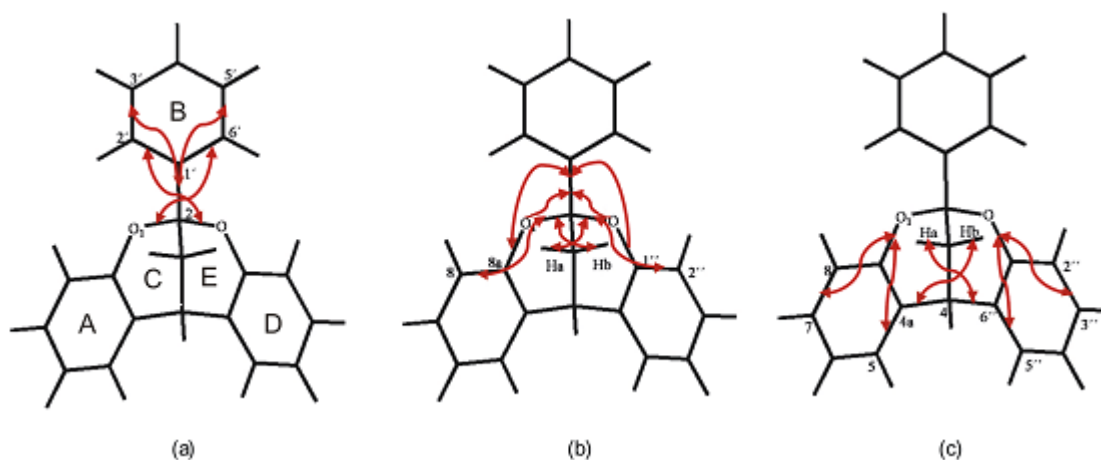


Figura 5: Mecanismos de deslocalización de carga que definen las interacciones entre los anillos A, C, E y D con el anillo B. Se muestran las transferencias de carga “directas” (a), de “primer orden” (b) y de “segundo orden” (c).

(Adaptado de Lobayan y col. [30])

En los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R=OH$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$ se caracterizan interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH). La formación de los enlaces $H5 \cdots O5''$, $H5' \cdots H5$ y $H5'' \cdots H4$ da lugar a anillos de siete, ocho y seis miembros respectivamente y está acompañado por la aparición de Puntos Críticos de Anillo según el análisis de la topología de la densidad de carga [29].

Los enlaces tipo $H \cdots O$ se encuentran en todos los conformeros a excepción de los tipos “TC” y “TT” y se caracterizan como *enlaces de hidrógeno débil*, contribuyendo muy poco a la estabilización de la estructura [29].

A continuación se listan las principales variaciones encontradas a partir del estudio de las estructuras en solvente acuoso:

i) Tanto en solución como en vacío la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ es mayor que la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$. Además en solución ambos tipos de deslocalizaciones aumentan, por ejemplo la transferencia hacia el orbital antienlazante C—O se incrementa en el rango 3,5-8,1 %, y la transferencia hacia el orbital antienlazante C—C se incrementa entre 2,2-6,2 %.

ii) La energía de estabilización de segundo orden para las transferencias $\sigma_{O3''-H} \rightarrow \sigma^*$ y $\sigma_{O5''-H} \rightarrow \sigma^*$ aumentan hasta en un 5,0% en solución.

iii) Las TC desde los pares solitarios de los átomos O-3'' y O-5'' hacia los orbitales antienlazantes del anillo D aumentan entre 3,8 y 8,6% en solución. Este mejor rol donador de dichos pares solitarios puede ser relacionado con su hibridación. En efecto, se encuentra que en solución el carácter *p* de los orbitales enlazantes del par solitario *In* aumenta significativamente, y es por eso que se propone

que la mejor deslocalización de los átomos O-3'' y O-5'' está basada en el efecto del solvente sobre la hibridación de los pares solitarios. Es decir, el incremento del carácter p de los pares solitarios In , permitiría un mejor solapamiento entre ellos y los orbitales antienlazantes C—C del anillo D.

Tabla 5: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ calculadas en vacío al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para transferencias de carga electrónica seleccionadas desde σ_{C3-H} y algunas transferencias σ_{C-C} de los isómeros tipo Z_I de los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=H$, $R=OH$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$ ^a

| Donor | Aceptor | $R'=H, R=OH$ | | | | | | | | $R'=H, R=OCH_3$ | | | |
|---------------------|----------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | | Z_{ICT} | Z_{ICC} | Z_{ITC} | Z_{ITT} | Z_{2CT} | Z_{2CC} | Z_{2TC} | Z_{2TT} | Z_{ICT} | Z_{ICC} | Z_{2CT} | Z_{2CC} |
| σ_{C3-H} | $\sigma^*_{C4-C6''}$ | 2,65 | 2,55 | 2,26 | 2,60 | 2,57 | 2,58 | 2,64 | 2,63 | 2,55 | 2,63 | 2,56 | 2,57 |
| σ_{C3-H} | σ^*_{C2-O} | 5,18 | 5,16 | 5,02 | 5,03 | 5,25 | 5,24 | 4,86 | 4,88 | 5,14 | 5,13 | 5,26 | 5,23 |
| σ_{C3-H} | σ^*_{C4-C4a} | 2,60 | 2,62 | 2,65 | 2,64 | 2,62 | 2,62 | 2,55 | 2,55 | 2,61 | 2,61 | 2,64 | 2,64 |
| σ_{C3-H} | σ^*_{C2-O1} | 5,16 | 5,14 | 5,15 | 5,16 | 5,29 | 5,29 | 5,48 | 5,48 | 5,18 | 5,17 | 5,27 | 5,28 |
| σ_{C8-C8a} | σ^*_{C2-O1} | 2,84 | 2,84 | 2,87 | 2,87 | 2,86 | 2,86 | 2,85 | 2,85 | 2,83 | 2,83 | 2,86 | 2,86 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C1'-C6'}$ | 1,27 | 1,28 | 1,27 | 1,26 | 1,86 | 1,86 | 1,87 | 1,87 | 1,28 | 1,27 | 1,73 | 1,86 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C1'-C2'}$ | 1,25 | 1,24 | 1,23 | 1,24 | 1,73 | 1,72 | 1,74 | 1,74 | 1,25 | 1,24 | 1,86 | 1,73 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C5'-C6'}$ | 2,29 | 2,28 | 2,29 | 2,28 | 2,32 | 2,32 | 2,29 | 2,24 | 2,29 | 2,29 | 2,26 | 2,32 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | $\sigma^*_{C2'-C3'}$ | 2,29 | 2,30 | 2,26 | 2,27 | 2,25 | 2,24 | 2,23 | 2,30 | 2,30 | 2,31 | 2,32 | 2,26 |
| $\sigma_{C5'-C6'}$ | $\sigma^*_{C4'-H}$ | 2,59 | 2,60 | 2,58 | 2,58 | 2,62 | 2,62 | 2,61 | 2,57 | 2,60 | 2,60 | 2,58 | 2,62 |
| $\sigma_{C2'-C3'}$ | $\sigma^*_{C4'-H}$ | 2,59 | 2,59 | 2,59 | 2,59 | 2,58 | 2,58 | 2,57 | 2,61 | 2,60 | 2,60 | 2,62 | 2,58 |
| σ_{C2-C3} | $\sigma^*_{C1'-C6'}$ | — | — | — | — | — | — | — | — | 0,69 | 0,71 | — | 2,70 |
| σ_{C2-C3} | $\sigma^*_{C1'-C2'}$ | 0,66 | 0,62 | 0,60 | 0,64 | 2,71 | 2,71 | 2,68 | 2,69 | 0,66 | 0,64 | 2,70 | — |
| $\sigma_{C5'-C6''}$ | σ^*_{C4-C3} | 0,69 | 0,71 | 0,83 | 0,83 | 0,77 | 0,77 | 0,94 | 0,95 | 0,72 | 0,67 | 0,75 | 0,74 |

iv) Los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 muestran un comportamiento diferente al anterior. Las transferencias de sus pares solitarios en los isómeros de tipo Z_I disminuyen hasta un 16,1 % en solución. Las energías de segundo orden de estabilización para la transferencia $In_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C8a}$ y su equivalente simétrico ($InO \rightarrow \sigma^*_{C1''-C2''}$) disminuyen entre 5,2-12,1% en los isómeros de tipo Z_I .

v) En relación con la disminución de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del oxígeno $In_{O,O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ en solución, se encuentra que las transferencias $\sigma_{C2-C1'} \rightarrow \sigma^*_{C5'-C6'}/\sigma^*_{C2'-C3'}$ también disminuyen. Estos hallazgos se relacionan con la disminución del carácter π de los enlaces del anillo B [30], en términos de la reducción de los efectos de deslocalización de carga referidos de los pares solitarios de los átomos O y O-1 en solución (efecto anómérico).

3.3 Análisis RMN

Los valores calculados y experimentales de los corrimientos químicos (δ) de RMN de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = H$ se muestran en la Figura 6 y en la Tabla 6. Los valores calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31G** siguen la tendencia experimental. Los valores calculados de los corrimientos químicos (δ) de RMN del compuesto 2 sustituido con $R=OH$ también se muestran.

Tabla 6: Valores experimentales y calculados a nivel de teoría B3LYP/6-31G** de los corrimientos químicos (δ) de ^{13}C -NMR para los conformeros de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R = H$, $R = OCH_3$ y $R = OH$,^a

| Atomo de C | R = OCH ₃ | | | | | R = OH | | | | R = H ^b | | |
|------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|----------------|----------------|
| | Exp. ^c | Z _{ICT} | Z _{ICC} | Z _{2CT} | Z _{2CC} | Z _{ICT} | Z _{ICC} | Z _{ITC} | Z _{ITT} | Exp. ^c | Z ₁ | Z ₂ |
| C-4'' | 92,38 | 95,46 | 89,22 | 95,24 | 88,98 | 95,97 | 95,02 | 96,81 | 98,16 | 121,70 | 121,95 | 121,71 |
| C-3'' | 159,75 | 159,89 | 159,72 | 159,78 | 159,59 | 156,53 | 156,34 | 157,37 | 157,45 | 127,41 | 129,04 | 128,94 |
| C-2'' | 93,67 | 94,59 | 100,67 | 94,56 | 100,69 | 96,92 | 98,49 | 98,15 | 96,73 | 117,07 | 118,18 | 118,16 |
| C-1'' | 156,96 | 155,90 | 155,64 | 155,32 | 155,04 | 156,23 | 157,06 | 155,64 | 154,84 | 152,53 | 154,16 | 153,48 |
| C-6'' | 107,69 | 111,82 | 111,93 | 111,58 | 111,70 | 110,09 | 110,20 | 106,74 | 106,75 | 126,88 | 129,55 | 129,31 |
| C-5'' | 153,07 | 157,28 | 157,30 | 157,14 | 157,21 | 154,93 | 153,88 | 154,69 | 155,58 | 126,01 | 128,66 | 128,47 |
| C-2 | 98,63 | 107,56 | 107,47 | 106,13 | 106,00 | 107,78 | 107,71 | 107,20 | 107,25 | 99,06 | 107,52 | 106,06 |
| C-3 | 33,31 | 42,35 | 42,34 | 35,17 | 35,10 | 42,20 | 42,13 | 42,39 | 42,46 | 35,03 | 42,26 | 35,20 |
| C-4 | 26,61 | 37,14 | 37,20 | 36,31 | 36,37 | 37,22 | 37,30 | 39,19 | 39,10 | 33,95 | 44,79 | 44,00 |
| C-1' | 141,64 | 144,90 | 144,91 | 144,53 | 144,47 | 144,64 | 144,61 | 144,04 | 144,06 | 142,18 | 144,35 | 144,00 |
| C-6' | 128,17 | 127,97 | 128,10 | 130,69 | 123,06 | 127,92 | 128,01 | 127,95 | 127,98 | 128,28 | 128,08 | 123,11 |
| C-5' | 128,49 | 128,81 | 128,88 | 129,58 | 127,83 | 128,84 | 128,92 | 129,02 | 129,11 | 128,60 | 129,02 | 127,94 |
| C-4' | 128,52 | 129,03 | 129,04 | 129,17 | 129,17 | 129,10 | 129,09 | 129,38 | 129,40 | 128,92 | 129,28 | 129,43 |
| C-3' | 128,49 | 128,94 | 128,88 | 127,90 | 129,65 | 129,03 | 128,95 | 129,12 | 129,04 | 128,60 | 129,02 | 129,77 |
| C-2' | 128,17 | 128,16 | 128,04 | 123,18 | 130,78 | 128,14 | 128,11 | 128,12 | 128,01 | 128,28 | 128,08 | 130,77 |
| C-8a | 152,21 | 154,37 | 154,41 | 153,64 | 153,69 | 154,09 | 154,21 | 154,65 | 154,53 | 153,53 | 154,16 | 153,48 |
| C-4a | 127,09 | 130,65 | 130,50 | 130,38 | 130,30 | 130,38 | 130,27 | 129,01 | 129,10 | 126,88 | 129,55 | 129,31 |
| C-5 | 127,09 | 129,19 | 129,11 | 129,02 | 128,90 | 129,40 | 129,3 | 127,46 | 127,56 | 126,01 | 128,66 | 128,47 |
| C-6 | 120,95 | 121,67 | 121,58 | 121,44 | 121,32 | 121,88 | 121,74 | 121,87 | 122,01 | 121,70 | 121,95 | 121,70 |
| C-7 | 127,41 | 128,33 | 128,38 | 128,23 | 128,27 | 128,49 | 128,52 | 129,31 | 129,30 | 127,41 | 129,04 | 128,95 |
| C-8 | 116,20 | 117,57 | 117,69 | 117,59 | 117,69 | 117,60 | 117,73 | 118,59 | 118,46 | 117,07 | 118,18 | 118,16 |

^aPara ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R = OH$ no se cuenta con valores experimentales y sólo se muestran los valores calculados para los conformeros Z_i .

^bDatos obtenidos de referencia [28].

^cDatos obtenidos de referencia [35].

La simetría de los anillos A y D observada para $R = H$ se pierde debido a la sustitución. Sin embargo, la simetría de los corrimientos químicos que se encuentra experimentalmente entre C-2' y C-6', y entre C-3' y C-5' del anillo B se verifica en los cálculos. Esta simetría se encuentra sólo en el isómero Z_I , sugiriendo que éste es el rotámero de mayor población en solución a temperatura ambiente, lo que está de acuerdo con la población relativa de los distintos conformeros ya discutida. En efecto, los corrimientos químicos obtenidos para Z_2 no siguen la tendencia experimental.

Los valores calculados son similares para Z_{1CT} y Z_{1CC} muestran una buena correlación con los datos experimentales, con excepción de los corrimientos químicos de C-4'' y C-2''. La única diferencia entre ambos conformeros consiste en la ubicación del grupo CH_3 unido al átomo O-3'' con respecto al anillo D. Este grupo puede rotar libremente alrededor del enlace C-3''—O-3''. El corrimiento químico de C-4'' calculado para Z_{1CT} es más alto que para Z_{1CC} . El corrimiento químico de C-2'' se comporta en forma inversa, de tal forma que el corrimiento químico calculado de C-2'' para Z_{1CT} resulta más bajo que para Z_{1CC} (Tabla 6). Por lo tanto, nuestros cálculos muestran apantallamiento de C-4'' cuando el grupo CH_3 unido a O-3'' está en su proximidad (estructura de tipo CC) y desapantallamiento de C-2''. Por el contrario, en el conformero "CT" el grupo CH_3 desapantalla a C-4'' y apantalla C-2''.

Se puede comprobar que los valores medios acuerdan muy bien con los valores experimentales. Estos resultados indican la contribución de ambos conformeros, lo cual acuerda con sus poblaciones relativas (Tabla 1). Por lo tanto, los valores de RMN experimentales de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = H$ se correlacionan con aquellos obtenidos para los conformeros de tipo Z_I , los cuales son los más estables. Los conformeros más estables termodinámicamente también son los más estables cinéticamente.

En la Figura 6 también se pueden analizar las diferencias entre los corrimientos químicos del compuesto sustituido con $R=H$ y aquellos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = OH$. Del análisis del efecto de los sustituyentes sobre los corrimientos químicos, nuestros resultados muestran un importante apantallamiento de C-1'', C-3'' y C-5'', y un importante desapantallamiento de C-4, C-6', C-2'' y C-4'' en los compuestos sustituidos.

En los restantes carbonos no se observan cambios relevantes. Esta tendencia se documenta también en los valores experimentales (Figura 6 y Tabla 6). Los sustituyentes son grupos fuertemente polares, por lo tanto ellos introducen campos eléctricos intramoleculares, los cuales distorsionan la densidad electrónica en el resto de la molécula, principalmente en el anillo D. Como consecuencia las constantes de apantallamiento se ven afectadas en forma direccional, explicando así los resultados obtenidos.

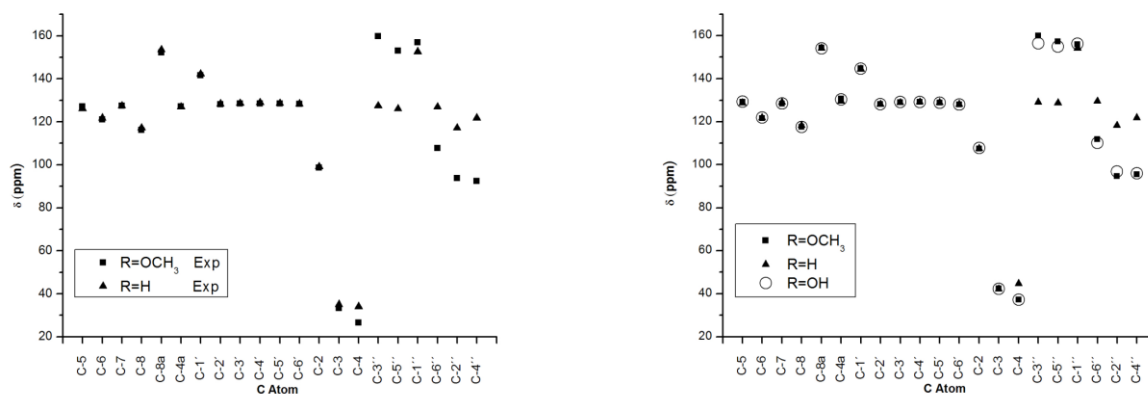


Figura 6: Valores experimentales y calculados a nivel de teoría B3LYP/6-31** de los corrimientos químicos (δ) de ^{13}C -NMR para los conformeros de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos expresados en ppm. Se muestran los valores calculados para los conformeros Z_{ICT} . (Adaptado de Lobayan y col. [30])

Se observa también que el corrimiento químico de los C-3'' y C-5'' (sitios de sustitución) son siempre menores para R=OH que para R=OCH₃. Se ha documentado [28] la mayor deslocalización electrónica desde los enlaces C-3''—O-3'' y C-5''—O-5'' hacia el resto de la molécula para R=OH que para R=OCH₃, describiendo las interacciones hiperconjugativas respectivas. Por lo tanto, la disminución del corrimiento sobre ambos átomos para R=OH se explica con el aumento de la deslocalización electrónica en la zona de sustitución del anillo D.

3.4 (+)-Catequina

El estudio del espacio conformacional de (+)-catequina (CTQ) en fase gaseosa, se realiza contemplando los efectos de la rotación libre alrededor de los enlaces C—O de los sustituyentes OH en los átomos C-5 y C-7 (anillo A), C-3' y C-4' (anillo B) y C-3 (anillo C) (Figura 1). Este estudio conduce a ciento siete conformeros, verificando mediante análisis de frecuencias vibracionales, que las estructuras corresponden a mínimos sobre la hipersuperficie de energía de las moléculas.

Las posibles disposiciones de los grupos OH del anillo catecol permiten clasificar a los conformeros en tres grupos a los que se indica con los subíndices *a*, *b*, *c*. Así se tiene al grupo CTQ_a en el que el H del grupo OH que forma Puente de Hidrógeno (PH) intramolecular se encuentra unido al C-4'; el grupo denominado CTQ_b en el que el H del grupo OH que forma PH intramolecular se encuentra enlazado al C-3'; y finalmente el grupo denominado CTQ_c, cuya disposición de los grupos OH no permite la formación de PH intramolecular en el anillo B (Figura 7 (a)). Los grupos

así definidos, se caracterizan según cuál es el átomo de hidrógeno de los grupos OH que está participando del PH.

Los confórmeros que surgen de la disposición de los enlaces OH en el anillo A, se denominan con los subíndices C y T. En este caso, esta nomenclatura hace referencia a las configuraciones *sin* (*cis*) y *anti* (*trans*) de los enlaces H—O5 y H—O7 pertenecientes al anillo de tipo resorcinol en relación a los enlaces C5—C6 y C6—C7 respectivamente. Los valores promedio de los ángulos diedros H—O5—C5—C6 y H—O7—C7—C6 son cercanos a 0° (*cis*) o cercanos a 180° (*trans*) [Figura 7 (a)].

Finalmente, la rotación del grupo OH alrededor del enlace C3—O conduce a tres tipos de estructuras de mínima energía, con un ángulo diedro δ : C2—C3—O3—H que toma valores cercanos a 60°, 180° y 300°.

Debido a que los confórmeros de tipo Z_1 de los grupos CTQa y CTQb con un valor de δ cercano a los 300° son los más estables y en consecuencia los de mayor población relativa, se avanza en el estudio de algunas propiedades moleculares considerando un subespacio suficientemente descriptivo constituido solo por dichas estructuras [Figura 7 (b)].

Por otro lado, la diferencia de energía entre las estructuras pertenecientes a los grupos *a* y *b* con respecto a las de tipo *c* y la ínfima población de estas últimas, estarían indicando la influencia estabilizadora que tiene el Puente de Hidrógeno (PH) intramolecular en el anillo catecol.

Tal como se reporta en subtítulos anteriores para los (4 α →6'',2 α →O→1'')-fenilflavanos sustituidos con R'=H y R= H, OH y OCH₃, los resultados indican que la rotación libre alrededor del enlace C2—C1' conduce a dos tipos de mínimos denominados Z_1 y Z_2 en cada grupo y los confórmeros de tipo Z_1 tienen la menor energía y están caracterizados por un ángulo diedro τ C3—C2—C1'—C6' cercano a los 86,0°. El mismo ángulo en los isómeros de tipo Z_2 vale aproximadamente 1,4°.

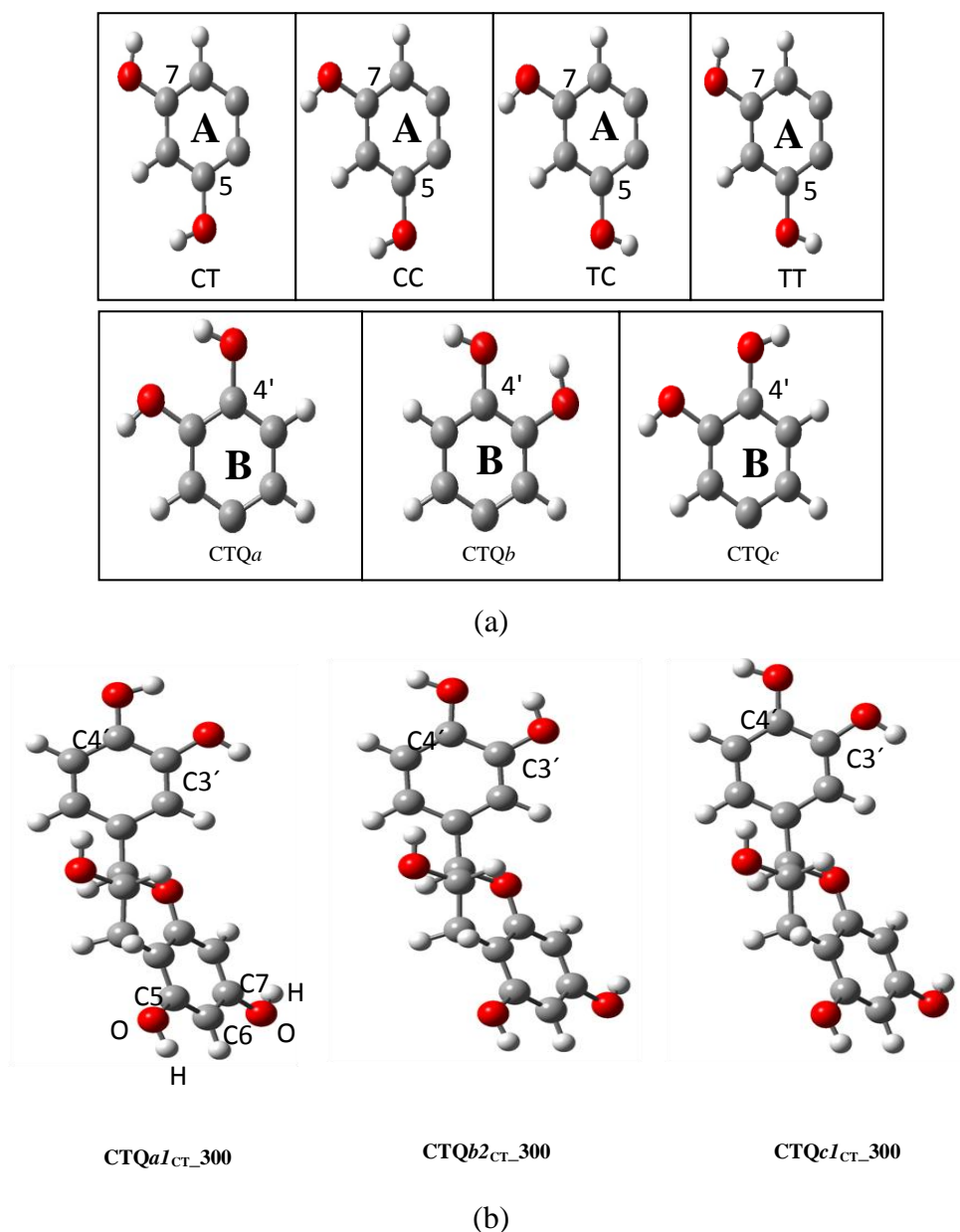


Figura 7: (a) Esquema de la estructura de (+)-catequina para las disposiciones de los grupos sustituyentes en anillo catecol y resorcinol que determinan su nomenclatura. (b) Estructuras optimizadas al nivel B3LYP/6-31G(d,p) de los conformeros más estables de los grupos CTQa (a), CTQb (b) y CTQc (c). (Adaptado de Bentz y col. [32])

La inclusión del efecto del solvente acuoso mediante el uso del modelo PCM, modifica el espacio conformacional. En efecto, la reoptimización de las estructuras de mínima energía halladas en vacío siempre conduce a rotámeros de tipo Z_1 , lo que se explica en base a la marcada inestabilidad de los rotámeros de tipo Z_2 en el vacío.

El análisis NBO permite investigar cuáles son las principales interacciones hiperconjugativas relevantes en la estabilización de los distintos conformeros estudiados.

En la Tabla 7 se muestra la sumatoria de las energías de estabilización de segundo orden $E^{(2)}$ que describen los efectos de deslocalización de carga y explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 frente a los Z_2 . En la misma se puede observar el importante rol que cumplen las TC electrónicas desde y hacia los enlaces del anillo C en la estabilización de ambos rotámeros, así como también las transferencias de los pares libres de los átomos O-3 y O presentes en dicho anillo. Se encuentra también, que las TC provenientes del átomo de oxígeno O-1 perteneciente al anillo C, disminuyen en solución. Esto muestra, tal como se observó en los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos estudiados más arriba, que a pesar de ser estructuras no planares, el anillo B no es independiente del anillo A.

El análisis NBO (Tabla 8) permite describir las deslocalizaciones de carga que explican el ordenamiento energético que se muestra en la Tabla 1.

Las transferencias descritas corresponden a deslocalizaciones de carga que ocurren en el anillo B, lo que indica la relevancia de esta zona del sistema en la estabilización del mismo.

Al comparar los valores reportados en la Tabla 8, se observa que el efecto del solvente sobre las TC asociadas a los pares solitarios de los átomos de oxígeno O-3' y O-4' es diferente. En efecto, se encuentra que en solución la transferencia de carga $In_{O3',O4'} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ es mayor que la encontrada en vacío, mientras que la transferencia de carga $In_{O4',O3'} \rightarrow \sigma^*_{C3-C4}$ disminuye en solución. Se encuentra también, que las TC provenientes del átomo de oxígeno O-1 perteneciente al anillo C disminuyen en solución.

Del análisis NBO se desprende la existencia de una transferencia de carga entre los pares solitarios del átomo de oxígeno y el orbital antienlazante del grupo oxhidrilo $In_O \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ perteneciente al anillo catecol, que está relacionada con la fortaleza de la interacción de tipo Puente de Hidrógeno (PH) y con la consiguiente mayor estabilidad.

Tabla 7: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ asociadas con las transferencias de carga que explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 de (+)-catequina frente a los Z_2 en fase gaseosa, calculadas el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Valores expresados en kcal.mol⁻¹.

| Donor | Aceptor | CTQa | | | | CTQb | | | |
|-------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | Z_1 | | Z_2 | | Z_1 | | Z_2 | |
| | | CTQa1 _{cr_60} | CTQa2 _{cr_60} | CTQa3 _{cr_60} | CTQa4 _{cr_60} | CTQb1 _{cr_60} | CTQb2 _{cr_60} | CTQb3 _{cr_60} | CTQb4 _{cr_60} |
| σ_{C2-C3} | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 1,08 | 1,06 | 1,03 | 0,98 | 1,08 | 1,08 | 1,00 | 1,01 |
| | σ^*_{C4-H} | 1,59 | 1,58 | 1,51 | 1,52 | 1,60 | 1,59 | 1,53 | 1,53 |
| | $\sigma^*_{C1'-C2'}$ | — | 0,63 | 2,67 | 2,67 | 0,58 | 0,86 | 2,67 | 2,61 |
| | $\pi^*_{C1'-C2'}$ | — | — | — | — | 2,41 | 2,33 | — | — |
| | $\sigma^*_{C1'-C6'}$ | 0,92 | 0,72 | — | — | 0,76 | 0,50 | — | — |
| | $\pi^*_{C1'-C6'}$ | 2,27 | 2,38 | — | — | — | — | — | — |
| | Σ | 5,86 | 6,37 | 5,21 | 5,17 | 6,43 | 6,36 | 5,20 | 5,15 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | σ^*_{C8a-O} | 2,43 | 2,47 | 2,44 | 2,43 | 2,44 | 2,45 | 2,43 | 2,44 |
| | σ^*_{C2-C3} | 0,67 | 0,65 | 0,60 | 0,61 | 0,66 | 0,67 | 0,63 | 0,60 |
| | σ^*_{C3-C4} | 1,51 | 1,54 | 1,25 | 1,26 | 1,52 | 1,53 | 1,27 | 1,26 |
| | $\sigma^*_{C1'-C2'}$ | 1,43 | 1,22 | 1,10 | 1,40 | 1,55 | 1,38 | 1,25 | 1,53 |
| | $\sigma^*_{C1'-C6'}$ | 1,45 | 1,58 | 1,57 | 1,28 | 1,24 | 1,41 | 1,43 | 1,11 |
| | $\sigma^*_{C2'-C3'}$ | 2,17 | 2,26 | 2,30 | 2,11 | 2,51 | 2,61 | 2,64 | 2,45 |
| | $\sigma^*_{C5'-C6'}$ | 2,48 | 2,40 | 2,34 | 2,54 | 2,24 | 2,14 | 2,08 | 2,28 |
| Σ | 12,14 | 12,12 | 11,60 | 11,63 | 12,16 | 12,19 | 11,73 | 11,67 | |
| $1n_{O3}$ | σ^*_{C2-C3} | 0,59 | — | 1,03 | 1,06 | 0,56 | 0,53 | 0,97 | 1,03 |
| | σ^*_{C3-C4} | 2,40 | 2,58 | 1,74 | 1,69 | 2,42 | 2,43 | 1,87 | 1,76 |
| | σ^*_{C3-H} | 2,28 | 2,02 | 2,41 | 2,41 | 2,25 | 2,21 | 2,43 | 2,41 |
| | Σ | 5,27 | 4,60 | 5,18 | 5,16 | 5,23 | 5,17 | 5,27 | 5,20 |
| $2n_{O3}$ | σ^*_{C4-C4a} | 0,63 | 0,51 | 0,82 | 0,80 | 0,62 | 0,61 | 0,78 | 0,81 |
| | σ^*_{O-C2} | 1,26 | 1,36 | 1,19 | 1,16 | 1,25 | 1,29 | 1,21 | 1,17 |
| | σ^*_{C2-C3} | — | 8,50 | 7,01 | 6,90 | 8,39 | 8,35 | 7,19 | 6,99 |
| | σ^*_{C3-C4} | 8,32 | 2,96 | 4,67 | 4,69 | 3,84 | 3,70 | 4,70 | 4,72 |
| | σ^*_{C3-H} | 3,94 | 0,90 | — | — | — | — | — | — |
| Σ | 14,15 | 14,23 | 13,69 | 13,55 | 14,10 | 13,95 | 13,88 | 13,69 | |
| $1n_O$ | σ^*_{C8-C8a} | — | 0,50 | — | — | — | — | — | — |
| | $\sigma^*_{C4a-C8a}$ | 6,87 | 6,94 | 6,73 | 6,73 | 6,90 | 6,91 | 6,74 | 6,72 |
| | σ^*_{C2-C3} | 2,01 | 2,14 | 1,78 | 1,74 | 2,02 | 2,08 | 1,77 | 1,77 |
| | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,98 | 1,02 | 0,93 | 0,91 | 0,99 | 0,99 | 0,86 | 0,91 |
| | Σ | 9,86 | 10,10 | 9,44 | 9,38 | 9,91 | 9,98 | 9,37 | 9,40 |
| Σ_{TOTAL} | 47,28 | 47,42 | 45,12 | 44,89 | 47,83 | 47,65 | 45,45 | 45,11 | |

La presencia del solvente afecta ligeramente a las interacciones de tipo PH. Al estudiar este tipo de interacciones, bajo la influencia de un solvente acuoso, se observa que en promedio la diferencia de energía entre las estructuras que presentan Puento de Hidrógeno en el anillo catecol (CTQa y CTQb) y las que no (CTQc) es de 2,25 kcal.mol⁻¹. La menor diferencia encontrada en solución, aún cuando los PH son más fuertes, se debe a que las estructuras CTQc sufren una mayor estabilización (aproximadamente de 2,0 kcal.mol⁻¹) en presencia del solvente acuoso.

Tabla 8: Energías de segundo orden E⁽²⁾, asociadas con las transferencias de carga que explican el orden de estabilidad de los conformeros tipo Z₁ para CTQa y CTQb, calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gaseosa y en solvente acuoso simulado mediante el modelo PCM. Valores expresados en kcal.mol⁻¹.

| Donor | Aceptor | Vacío | | | | Solución | | | |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | CTQa1 _{CT-60} | CTQb1 _{CT-60} | CTQb2 _{CT-60} | CTQa2 _{CT-60} | CTQb2 _{CT-60} | CTQa1 _{CT-60} | CTQb1 _{CT-60} | CTQa2 _{CT-60} |
| In _{O3'/O4'} | σ* _{O4'-H/O3'-H} | 0,98 | 0,96 | 0,98 | 0,97 | 1,04 | 1,03 | 1,01 | 1,02 |
| σ _{O4'-H/O3'-H} | σ* _{C4'-C5'/C2'-C3'} | 5,51 | 5,55 | 5,58 | 5,51 | 5,61 | 5,52 | 5,55 | 5,51 |
| σ _{O3'-H/O4'-H} | σ* _{C3'-C4'} | 3,94 | 3,89 | 3,90 | 3,90 | 4,10 | 4,13 | 4,10 | 4,11 |
| In _{O4'/O3'} | σ* _{C3'-C4'} | 6,28 | 6,27 | 6,26 | 6,27 | 6,26 | 6,26 | 6,25 | 6,26 |
| | Σ | 16,71 | 16,67 | 16,72 | 16,65 | 17,01 | 16,94 | 16,91 | 16,90 |

3.5 (4α→6'', 2α→O→1'')-fenilflavanos sustituidos con R'= R=OH

Se muestra el espacio conformacional de (4α→6'', 2α→O→1'')-fenilflavano sustituido en los anillos B y D con grupos OH, contemplando los efectos de la rotación libre alrededor de los enlaces C—O de los sustituyentes OH en los átomos C-3" y C-5" (anillo de tipo resorcinol, "D") y C-3' y C-4' (anillo de tipo catecol, "B") (Figura 1).

Los conformeros que surgen de la disposición de los enlaces OH en el anillo D se denominan de igual manera que en los subtítulos anteriores haciendo referencia a las configuraciones *sin* (*cis*) y *anti* (*trans*) de los enlaces H—O3" y H—O5" pertenecientes al anillo de tipo resorcinol en relación a los enlaces C3"—C4" y C5"—C4" respectivamente.

A su vez, las posibles disposiciones de los grupos OH del anillo de tipo catecol permiten clasificar a los conformeros según cuál es el átomo de hidrógeno de los OH que está participando del PH, de la misma forma que ya se ha explicado en el subtítulo anterior (Figura 8).

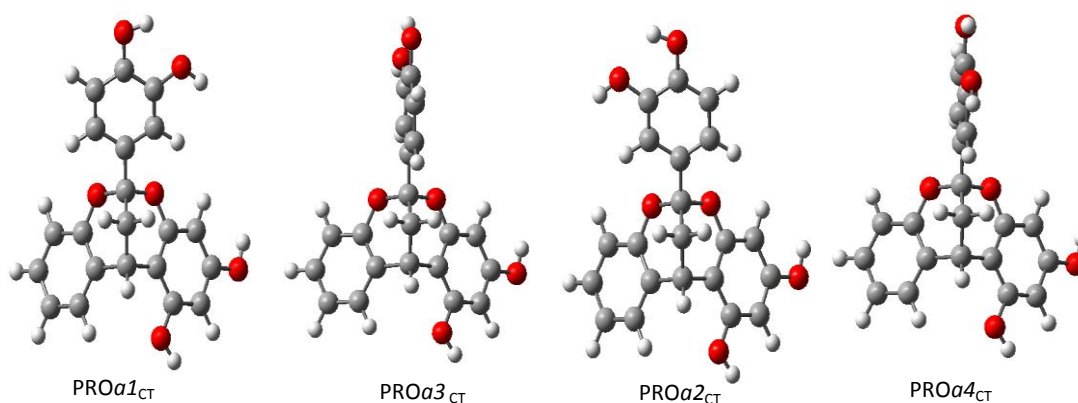


Figura 8: Estructuras optimizadas al nivel B3LYP/6-31G(d,p) del $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=\text{OH}$, $R=\text{OH}$. Sólo se muestran los conformeros más estables del grupo PROa. (Adaptado de Bentz y col. [34])

Este estudio conduce a cuarenta y ocho conformeros, verificando mediante análisis de frecuencias vibracionales, que las estructuras corresponden a mínimos sobre la hipersuperficie de energía de las moléculas. Del estudio del espacio conformacional de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=\text{OH}$, $R=\text{OH}$ en solución acuosa simulada con el modelo PCM, surge el mismo tipo de estructuras que en vacío. Sin embargo, la inclusión del efecto del solvente introduce pequeñas modificaciones en el ordenamiento relativo. Todos los conformeros resultan más estables en solución acuosa que en fase gaseosa. Las energías relativas al conformero más estable disminuyen en solución, de acuerdo con lo hallado anteriormente (Tabla 1).

En la Tabla 9 se muestran las sumatorias de las energías de estabilización de segundo orden $E^{(2)}$ que describen los efectos de deslocalización de carga y explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 frente a los Z_2 . En la misma se puede observar el importante rol que cumplen las TC electrónicas desde y hacia los enlaces del anillo C en la estabilización de ambos rotámeros, así como también las transferencias de los pares solitarios de los átomos O y O-1 presentes en dicho anillo.

De la Tabla 9 se puede concluir que las estructuras bajo estudio muestran prácticamente las mismas energías de estabilización de segundo orden en todos los conformeros para la transferencia $ln_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8a-C8}$. Además, las energías asociadas con las transferencias $ln_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8a-C4a}$ y $2n_{O1} \rightarrow \pi^*_{C8a-C4a}$, resultan menores que en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=\text{H}$, $R=\text{OH}$ [29] y éstas a su vez menores que en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=\text{H}$, $R=\text{H}$ ($0,56 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $7,15 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $26,30 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respectivamente) [28].

Tabla 9: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ asociadas con las transferencias de carga que explican la mayor estabilidad de los rotámeros Z_1 frente a los Z_2 en fase gaseosa, calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Valores expresados en kcal.mol⁻¹.

| Donor | Aceptor | <i>PROa_{CT}</i> | | | | <i>PROb_{CT}</i> | | | |
|-------------------|------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Z_1 | | Z_2 | | Z_1 | | Z_2 | |
| | | <i>PROa1</i> | <i>PROa2</i> | <i>PROa3</i> | <i>PROa4</i> | <i>PROb1</i> | <i>PROb2</i> | <i>PROb3</i> | <i>PROb4</i> |
| σ_{O1-C2} | $\sigma^*_{C1-C6'}$ | 1,99 | 1,96 | 1,52 | 1,50 | 1,86 | 1,88 | 1,49 | 1,41 |
| σ_{O-C2} | $\sigma^*_{C1-C2'}$ | 1,93 | 1,97 | 1,30 | 1,28 | 1,89 | 1,87 | 1,22 | 1,34 |
| | Σ | 3,92 | 3,93 | 2,82 | 2,78 | 3,75 | 3,75 | 2,71 | 2,75 |
| $\sigma_{C2-C1'}$ | σ^*_{C8a-O1} | 2,58 | 2,59 | 2,68 | 2,68 | 2,59 | 2,59 | 2,68 | 2,70 |
| | $\sigma^*_{O-C1''}$ | 2,62 | 2,60 | 2,74 | 2,75 | 2,59 | 2,60 | 2,74 | 2,74 |
| | σ^*_{C2-C3} | 0,96 | 0,95 | 0,93 | 0,93 | 0,95 | 0,95 | 0,93 | 0,93 |
| | σ^*_{C3-C4} | 1,63 | 1,64 | 1,35 | 1,4 | 1,65 | 1,64 | 1,35 | 1,34 |
| | Σ | 7,79 | 7,78 | 7,70 | 7,76 | 7,78 | 7,78 | 7,7 | 7,71 |
| In_{O1} | σ^*_{C8a-C8} | 0,55 | 0,56 | 0,54 | 0,55 | 0,56 | 0,55 | 0,55 | 0,55 |
| | $\sigma^*_{C8a-C4a}$ | 7,08 | 7,08 | 7,03 | 7,05 | 7,09 | 7,08 | 7,05 | 7,05 |
| | σ^*_{C2-C3} | 3,99 | 4,10 | 4,01 | 4,04 | 4,04 | 4,06 | 4,02 | 4,05 |
| | Σ | 11,62 | 11,74 | 11,58 | 11,64 | 11,69 | 11,69 | 11,62 | 11,65 |
| In_O | $\sigma^*_{C2'-C1''}$ | 0,54 | 0,53 | 0,51 | 0,54 | 0,54 | 0,54 | 0,51 | 0,54 |
| | $\sigma^*_{C1''-C6''}$ | 6,74 | 6,74 | 6,70 | 6,97 | 6,74 | 6,75 | 6,72 | 6,98 |
| | σ^*_{C2-C3} | 3,77 | 3,69 | 3,71 | 3,71 | 3,77 | 3,75 | 3,71 | 3,73 |
| | Σ | 11,05 | 10,96 | 10,92 | 11,22 | 11,05 | 11,04 | 10,94 | 11,25 |
| In_{O1} | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,84 | 0,83 | 0,82 | 0,81 | 0,85 | 0,82 | 0,82 | 0,8 |
| In_O | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,83 | 0,83 | 0,78 | 0,77 | 0,83 | 0,86 | 0,77 | 0,78 |
| | Σ | 1,67 | 1,66 | 1,60 | 1,58 | 1,68 | 1,68 | 1,59 | 1,58 |
| | Σ_{TOTAL} | 36,05 | 36,07 | 34,62 | 34,98 | 35,95 | 35,94 | 34,56 | 34,94 |

Las interacciones hiperconjugativas relacionadas al átomo O son $In_O \rightarrow \sigma^*_{C1''-C2''}$, $In_O \rightarrow \sigma^*_{C1''-C6''}$ y $2n_O \rightarrow \pi^*_{C1''-C2''}$. Esta información describe la resonancia de los pares solitarios del átomo de oxígeno con los anillos A y D.

Tal como se encontró en los compuestos estudiados hasta ahora:

-La polarización del enlace C2—C3 es mayor que la del enlace C3—C4 [34].

-Los enlaces C3—H y C4—H son más débiles que los restantes enlaces C—H de los anillos A, B y D y éste se asocia a un mayor rol donador en interacciones hiperconjugativas [34].

El análisis NBO muestra que existen importantes TC desde el orbital enlazante del enlace C2—C1' hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces C1'—C2' y C1'—C6'. Además también se encuentran transferencias desde los orbitales enlazantes de los enlaces C2—O, C2—O1, O3'—H y O4'—H hacia

los mismos orbitales antienlazantes de los enlaces C1'—C2', C1'—C6', C3'—C4' y C4'—C5' (Tabla 9 y [34]). Estas deslocalizaciones de carga explican la mayor longitud de los enlaces aceptores.

El análisis de las interacciones hiperconjugativas que vinculan los distintos anillos del sistema vuelve a revelar la existencia de mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa constituyendo “camino de deslocalización”, que muestran interacciones entre los distintos anillos.

A continuación se listan algunas variaciones halladas:

i) Tanto en solución como en vacío, la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ es mayor que la transferencia $\sigma_{C3-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$. Además, en solución ambos tipos de deslocalizaciones aumentan, por ejemplo la transferencia hacia el orbital antienlazante C—O se incrementa entre 3,7-4,7 % y la transferencia hacia el orbital antienlazante C—C se incrementa entre 1,1-2,3 % [34].

ii) La energía de estabilización de segundo orden para las transferencias $\sigma_{O3'-H} \rightarrow \sigma^*$ y $\sigma_{O5'-H} \rightarrow \sigma^*$ aumenta hasta un 3,1% en solución.

iii) Las TC desde los pares solitarios de los átomos O-3" y O-5" hacia los orbitales antienlazantes del anillo D aumentan entre 3,7 y 5,6% en solución (Tabla 10), debido a la hibridación de los mismos. En efecto, se encuentra que en solución el carácter *p* de los orbitales enlazantes del par solitario *In* aumenta (hasta un 3,0%) y es por eso que se propone que la mejor deslocalización de los átomos O-3" y O-5" está basada en el efecto del solvente sobre la hibridación de los pares solitarios. El incremento del carácter *p* de los pares solitarios *In* permite un mejor solapamiento entre ellos y los orbitales antienlazantes C—C del anillo D.

iv) Los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 muestran un comportamiento diferente al anterior. Las transferencias de sus pares solitarios en los isómeros de tipo *Z_I* disminuyen hasta un 8,6% en solución (Tabla 10). Las energías de segundo orden de estabilización para la transferencia $In_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C8a}$ y su equivalente simétrico ($In_O \rightarrow \sigma^*_{C1'-C2'}$) disminuyen entre 3,6-5,6% en los isómeros de tipo *Z_I*.

v) En relación con la disminución de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del oxígeno $In_{O,01} \rightarrow \sigma^*_{C2-C1'}$ en solución (Tabla 10), se encuentra que las transferencias $\sigma_{C2-C1'} \rightarrow \sigma^*_{C5'-C6'}/\sigma^*_{C2'-C3'}$ también disminuyen (Tabla 10). Estos hallazgos se relacionan con la disminución del valor promedio de elipticidad de los enlaces del anillo B mostrado anteriormente, y permiten explicar la disminución del carácter π del anillo B en términos de la reducción en los efectos de deslocalización de carga referidos a los pares solitarios de los átomos O y O-1 en solución (efecto anomérico).

vi) El solvente acuoso provoca variaciones sobre algunas transferencias descritas en vacío para el anillo catecol. Si bien estas variaciones son muy similares a las halladas en (+)-catequina, en todos los casos se ven atenuadas en la sustitución con $R'=R=OH$. Esta tendencia concuerda con la menor estabilización en solución del compuesto analizado en este trabajo.

Si bien las variaciones descritas son similares a las halladas en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=OH$, en todos los casos se ven atenuadas en la sustitución con $R'=R=OH$.

En relación con la disminución de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del átomo de oxígeno $2n_{O4'} \rightarrow \pi^*_{C4'-C5'}$ en solución (Tabla 10), se encuentra que las transferencias $\pi_{C4'-C5'} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ también disminuyen [34]. Por el contrario, el aumento de las interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios del átomo de oxígeno $2n_{O3'} \rightarrow \pi^*_{C2'-C3'}$ en solución (Tabla 10), se relaciona con el incremento en la transferencia $\pi_{C2'-C3'} \rightarrow \pi^*_{C-C}$ [34], demostrando también la existencia de caminos de deslocalización, algunos de los cuales se refuerzan en solución mientras que otros se atenúan.

Del análisis NBO además se desprende la existencia de una transferencia de carga entre los pares solitarios del átomo de oxígeno y el orbital antienlazante del grupo oxhidrilo $1n_O \rightarrow \sigma^*_{O-H}$, la cual es típica en interacciones PH. La presencia del solvente afecta levemente a las interacciones de tipo PH.

Estos hallazgos documentan la presencia de interacciones de tipo PH en el anillo catecol de PROa y PROb, lo que permite asociar la mayor estabilidad de estos dos conformeros frente a los de tipo PROc a la presencia de interacciones PH intramoleculares en dicho anillo.

Al estudiar la influencia de un solvente acuoso, se observa que en promedio la diferencia de energía entre las estructuras que presentan Puente de Hidrógeno en el anillo catecol (PROa y PROb) y las que no (PROc) es de $2,20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. La menor diferencia encontrada en solución, aún cuando los PH son más fuertes, se debe a que las estructuras PROc sufren una mayor estabilización (aproximadamente de $3,00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) en presencia del solvente acuoso (Tabla 1), efecto similar al mostrado para (+)-catequina [12] (estabilización de aproximadamente de $2,00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Tabla 10: Energías de segundo orden $E^{(2)}$ calculadas en vacío y valores porcentuales de los principales cambios en las energías $E^{(2)}$ en solución acuosa simulada mediante el modelo al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) para las transferencias de carga electrónica desde los pares solitarios de los átomo de oxígeno en el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=OH$, $R=OH^a$.

| | | Vacío | | | | Solución | | | |
|-------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Donor | Aceptor | $PROa1_{CT}$ | $PROa2_{CT}$ | $PROb1_{CT}$ | $PROb2_{CT}$ | $PROa1_{CT}$ | $PROa2_{CT}$ | $PROb1_{CT}$ | $PROb2_{CT}$ |
| $1n_{O1}$ | σ^*_{C8-C8a} | 0,56 | 0,55 | 0,55 | 0,56 | -3,57 | -3,64 | -3,64 | -3,57 |
| $1n_{O1}$ | $\sigma^*_{C4a-C8a}$ | 7,08 | 7,08 | 7,08 | 7,09 | -0,28 | -0,42 | -0,14 | -0,42 |
| $2n_{O1}$ | $\pi^*_{C4a-C8a}$ | 25,63 | 25,71 | 25,71 | 25,69 | -1,99 | -2,53 | -2,1 | -2,18 |
| $1n_O$ | $\sigma^*_{C1''-C6''}$ | 6,74 | 6,75 | 6,75 | 6,74 | -1,78 | -1,78 | -1,78 | -1,63 |
| $1n_O$ | $\sigma^*_{C1''-C2''}$ | 0,53 | 0,54 | 0,54 | 0,54 | -3,77 | -5,56 | -3,7 | -5,56 |
| $2n_O$ | $\pi^*_{C1''-C2''}$ | 27,42 | 27,51 | 27,51 | 27,46 | -4,89 | -5,05 | -5,05 | -4,81 |
| $1n_{O1}$ | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,83 | 0,82 | 0,82 | 0,85 | -6,02 | -4,88 | -7,32 | -7,06 |
| $2n_{O1}$ | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 1,23 | 1,22 | 1,22 | 1,21 | -1,63 | 3,28 | 0,82 | 0,00 |
| $1n_O$ | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,83 | 0,83 | 0,86 | 0,83 | -2,41 | -2,41 | -2,33 | -3,61 |
| $2n_O$ | $\sigma^*_{C2-C1'}$ | 0,91 | 0,93 | 0,95 | 0,97 | 6,59 | -2,15 | 1,05 | 2,06 |
| $1n_{O1}$ | σ^*_{C2-C3} | 3,69 | 4,06 | 3,75 | 3,77 | 7,05 | -8,62 | 0,00 | -0,53 |
| $2n_{O1}$ | σ^*_{C2-C3} | 1,55 | 1,55 | 1,57 | 1,57 | -4,52 | -7,74 | -7,01 | -5,10 |
| $2n_{O1}$ | σ^*_{C2-O} | 14,6 | 14,22 | 14,42 | 14,04 | -3,77 | -2,39 | -3,95 | 0,00 |
| $1n_{O3''}$ | $\sigma^*_{C2''-C3''}$ | 6,77 | 6,76 | 6,75 | 6,75 | 3,55 | 3,4 | 3,56 | 3,70 |
| $2n_{O3''}$ | $\pi^*_{C3''-C4''}$ | 28,11 | 28,19 | 28,08 | 28,16 | 1,32 | 1,03 | 1,42 | 1,14 |
| $1n_{O5''}$ | $\sigma^*_{C4''-C5''}$ | 6,09 | 6,08 | 6,08 | 6,07 | 5,25 | 5,43 | 5,43 | 5,60 |
| $2n_{O5''}$ | $\pi^*_{C5''-C6''}$ | 26,57 | 26,48 | 26,48 | 26,44 | 8,27 | 8,28 | 8,31 | 8,23 |
| $1n_{O4'}$ | $\sigma^*_{C3'-C4'}$ | 6,31 | 6,31 | 6,29 | 6,28 | 6,35 | 6,22 | 6,48 | 6,24 |
| $2n_{O4'}$ | $\pi^*_{C4'-C5'}$ | 27,56 | 27,57 | 26,94 | 26,89 | 8,27 | 8,28 | 8,31 | 8,23 |
| $1n_{O3'}$ | $\sigma^*_{C-C/O-H}$ | 8,51 | 8,52 | 8,49 | 8,49 | 0,00 | 0,00 | -0,32 | -0,16 |
| $2n_{O3'}$ | $\pi^*_{C2'-C3'}$ | 23,57 | 23,55 | 24,08 | 24,07 | -2,1 | -2,18 | -2,12 | -2,01 |

^aValores expresados en kcal.mol^{-1} .

En el $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavano sustituido con $R'=R=OH$, también se caracterizan interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH) $H \cdots O$ entre el átomo de oxígeno del grupo OH que sustituye al C-5'' del anillo resorcinol y el átomo H-5 perteneciente al anillo A.

Para finalizar, en la Tabla 11 se presentan las variaciones solución-vacío para toda la serie de fenilflavanos estudiada, considerando para el último compuesto sólo el subgrupo representativo [34]. Se encuentra una estabilización energética similar en los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R=R'=H$ y con $R'=H$, $R=OCH_3$, además según la sustitución la estabilización aumenta en el siguiente orden: $R'=R=H \approx R'=H$, $R=OCH_3 < R'=OH$, $R=OH < R'=H$, $R=OH$. Es interesante notar que los valores del módulo del momento dipolar (μ) de cada una de las estructuras

también resultan modulados por la sustitución, mostrando también la misma tendencia: $R'=R=H \approx R'=H, R=OCH_3 < R'=OH, R=OH < R'=H, R=OH$.

Tabla 11: Variaciones solución-vacío de la energía y del módulo del momento dipolar para los conformémeros tipo Z_I de toda la serie de fenilflavanos estudiada, considerando para el último compuesto sólo el subgrupo representativo considerado en [34].

| Confórmero | R'=R=H | | Confórmero | R'=H, R=OCH ₃ | | Confórmero | R'=R=OH | | Confórmero | R'=H, R=OH | |
|------------|------------|-----------------|------------|-----------------------------|-----------------|--------------|------------|-----------------|------------|------------|-----------------|
| | ΔE | $\Delta\mu$ (%) | | ΔE | $\Delta\mu$ (%) | | ΔE | $\Delta\mu$ (%) | | ΔE | $\Delta\mu$ (%) |
| Z_1 | -11,15 | 24,09 | Z_{ICT} | -11,18 | 22,62 | $PROa1_{CT}$ | -12,23 | 39,09 | Z_{ICT} | -22,26 | 60,00 |
| Z_2 | -11,57 | 37,04 | Z_{ICC} | -11,43 | 28,67 | $PROa3_{CT}$ | -12,36 | 31,52 | Z_{ICC} | -22,99 | 55,34 |
| | | | Z_{2CT} | -11,82 | 25,65 | $PROa2_{CT}$ | -12,11 | 45,12 | Z_{ITC} | -22,11 | 97,67 |
| | | | Z_{2CC} | -11,98 | 31,99 | $PROa4_{CT}$ | -12,80 | 46,09 | Z_{ITT} | -21,62 | 36,96 |
| | | | | | | $PROb1_{CT}$ | -12,53 | 35,57 | Z_{2CT} | -22,76 | 66,41 |
| | | | | | | $PROb3_{CT}$ | -12,64 | 22,88 | Z_{2CC} | -23,52 | 61,89 |
| | | | | | | $PROb2_{CT}$ | -12,41 | 40,63 | Z_{2TC} | -22,23 | 86,32 |
| | | | | | | $PROb4_{CT}$ | -12,94 | 41,06 | Z_{2TT} | -22,24 | 37,26 |
| | | | | | | $PROc1_{CT}$ | -14,05 | 48,54 | | | |
| | | | | | | $PROc3_{CT}$ | -14,41 | 44,27 | | | |
| | | | | | | $PROc2_{CT}$ | -14,10 | 33,84 | | | |
| | | | | | | $PROc4_{CT}$ | -14,64 | 45,83 | | | |

4. Conclusiones

El análisis conformacional exploratorio de los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H$; $R'=H, R=OH$; $R=OCH_3, R'=R=OH$ y (+)-catequina (CTQ) en vacío, permite caracterizar como mínimos sobre la hipersuperficie de energía de la molécula a: dos conformémeros para la sustitución con $R'=R=H$, ocho conformémeros para la sustitución con $R'=H, R=OH$, cuatro conformémeros para la sustitución con $R'=H, R=OCH_3$, cuarenta y ocho conformémeros para la sustitución con $R'=R=OH$ y ciento siete conformémeros para (+)-catequina.

En el primer tipo de estructuras la presencia de los anillos C y E, y el puente CH_2-3 conduce a una marcada disminución de la flexibilidad de la molécula, y este estereocentro da lugar al isomerismo *E/Z*. Se concluye que el impedimento estérico y la alta tensión de los anillos característicos del isómero *E*, hacen que los conformémeros *Z* resulten mucho más estables.

La rotación libre alrededor del enlace $C2-C1'$ conduce a dos tipos de mínimos denominados Z_1 y Z_2 , los conformémeros de tipo Z_1 tienen la menor energía y están caracterizados por un ángulo diedro τ $C3-C2-C1'-C6'$ (ángulo diedro que indica la posición del anillo B respecto del anillo C) cercano a

los $88,0^\circ$. El mismo ángulo en los isómeros de tipo Z_2 vale aproximadamente $0,0^\circ$. En (+)-catequina dichos ángulos son de $85,9^\circ$ y $1,4^\circ$, definiendo también estructuras de tipo Z_1 y Z_2 respectivamente. Se llega a la conclusión, además, que coexisten ambos tipos de conformeros a temperatura ambiente. Las posibles disposiciones de los grupos OH en el anillo resorcinol conducen a la caracterización de cuatro tipos de conformeros (“CC”, “CT”, “TC” y “TT”) y las disposiciones de los grupos OH del anillo de tipo catecol permiten clasificar a los conformeros caracterizados en tres tipos (*a*, *b* y *c*).

Las estructuras más estables corresponden a aquellas en las cuales se constituye un PH intramolecular, observando además que la mayor estabilidad se alcanza cuando en el anillo catecol el grupo OH dador se encuentra en posición *para*.

La inclusión del efecto del solvente acuoso mediante el uso del modelo PCM conduce a la obtención del mismo tipo de estructuras que en vacío, a excepción de la (+)-catequina en donde no se caracterizan rotámeros de tipo Z_2 . El efecto del solvente introduce pequeñas modificaciones en el ordenamiento relativo. Se concluye que todos los conformeros resultan más estables en solución acuosa que en fase gaseosa y que la energía de estabilización en solución está modulada por la sustitución y crece en el siguiente orden: ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con $R'=R=H < R'=H$, $R=OCH_3 < R'=R=OH < (+)$ -catequina $< R'=H$, $R=OH$; resultando siempre los rotámeros Z_2 más estabilizados que los Z_1 . Las energías relativas al conformero más estable disminuyen en solución. El peso relativo de los rotámeros Z_2 en solución (en flavanos) se hace más importante.

Se describen interacciones intramoleculares de tipo Puente de Hidrógeno (PH) en los anillos catecol y resorcinol, las cuales se caracterizan como interacciones débiles, siendo importantes para explicar el orden de estabilidad energética de los espacios conformacionales descriptos. Se concluye que todas las estructuras sustituidas presentan interacciones PH convencionales, además en algunos conformeros del ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con $R'=H$, $R=OH$ se caracterizan interacciones de tipo dihidrógeno no convencional. Se concluye además que en solución acuosa las interacciones intramoleculares PH del anillo catecol se refuerzan, mientras que las del anillo resorcinol se debilitan.

El análisis NBO permite describir deslocalizaciones de carga específicas que explican el ordenamiento energético, caracterizando los efectos hiperconjugativos de deslocalización de carga relevantes en la estabilización de las estructuras. Se describe la resonancia de los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 con los anillos A y D y se concluye que la polarización o ionicidad de algunos enlaces, descripta mediante cálculos NBO, se asocia a efectos conformacionales,

relacionándose con la estabilidad relativa de las estructuras, tal que por ejemplo a mayor polarización del enlace C2—C3, se espera mayor estabilidad estructural.

Del análisis de los efectos hiperconjugativos entre orbitales correspondientes a los enlaces que conectan la subestructura γ -pirano con el anillo B y polarización de los enlaces C1'—C6' y C1'—C2' se propone que en todas las estructuras opera un efecto inductivo ejercido por los átomos O y O-1 asistido por resonancia, que alcanza una intensidad máxima cuando cada estructura adquiere mayor estabilidad.

El análisis de las interacciones hiperconjugativas que vinculan los distintos anillos del sistema revela la existencia de mecanismos de deslocalización de carga electrónica que actúan en forma cooperativa y que muestran interacciones entre los distintos anillos, aún cuando ellos no compartan el mismo plano (sistema de anillos no coplanares). Los resultados indican que estos “caminos de deslocalización” son más efectivos en el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con R'=R=OH que en (+)-catequina [($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con R'=R=OH > R'=H, R=OH > (+)-catequina].

Otras conclusiones de interés indican que los pares solitarios de los átomos de oxígeno O y O-1 de tipo *sp* ($1n$) están involucrados en interacciones con el sistema electrónico σ (efecto anomérico), mientras que los del tipo *p* ($2n$) se conjugan con los orbitales de simetría π . Se muestra que los anillos pirano se comportan como activadores en *para* (preferentemente) y *meta* en reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática, y que la fusión 2,3 (C-4a/C-8a) del anillo pirano con el anillo A activa las posiciones C-5 y C-7 (y sus equivalentes del anillo D: C-3" y C-5").

Los corrimientos químicos de RMN obtenidos teóricamente muestran que el nivel de cálculo empleado es adecuado, ya que permite reproducir las tendencias experimentales en forma satisfactoria. El conocimiento de las distribuciones electrónicas de los compuestos de interés nos permite describir algunos de los mecanismos de deslocalización de carga que subyacen a las tendencias magnéticas. Se evalúa el efecto de los sustituyentes sobre los parámetros de RMN analizados, mostrando una influencia direccional sobre las constantes de apantallamiento.

Al considerar el efecto del solvente acuoso se concluye que:

- Los distintos mecanismos a través de los cuales el átomo de oxígeno participa en TC electrónica hacia los anillos A y D se ven disminuidos. Ésto se relaciona con la disminución del valor promedio de elipticidad de los enlaces del anillo B, y permite explicar la disminución del carácter π de dicho anillo en términos de la reducción en los efectos de deslocalización de carga referidos a los pares solitarios de los átomos O y O-1 en solución.

- Las TC desde el enlace C2—C1' hacia los orbitales antienlazantes de los enlaces del anillo B, disminuyen levemente.

- Las transferencias σ_{C3-H} hacia los orbitales antienlazantes C—O y C—C se incrementan, así como también las transferencias $\sigma_{O3''-H} \rightarrow \sigma^*$ y $\sigma_{O5''-H} \rightarrow \sigma^*$. Las TC desde los pares solitarios de los átomos O-3'' y O-5'' (grupo OH sustituyente) hacia los orbitales antienlazantes del anillo D también aumentan en solución y este mejor rol donador de dichos pares solitarios se explica en función del efecto del solvente sobre la hibridación de los pares solitarios.

- Tanto en ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con R'=R=OH como en (+)-catequina, el solvente acuoso provoca variaciones sobre algunas interacciones hiperconjugativas de los pares solitarios de los átomos de oxígeno del anillo catecol, demostrando la existencia de caminos de deslocalización, algunos de los cuales se refuerzan en solución, mientras que otros se atenúan.

- En todo lo puntualizado las variaciones se ven atenuadas en el ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavano sustituido con R'=R=OH respecto a (+)-catequina.

Al analizar las variaciones solución-vacío de algunas propiedades seleccionadas en toda la serie de compuestos estudiados en este trabajo, se encuentra que:

- La estabilización en solución para los ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos aumenta según la sustitución en el siguiente orden: R'=R=H \approx R'=H, R=OCH₃ < R'=OH, R=OH < R'=H, R=OH.

El análisis reportado construye la base del conocimiento de los efectos de deslocalización relevantes en la actividad atrapante de radicales libres en flavanos y constituye una profundización en el estudio de la base molecular de la capacidad antioxidante de flavanos en general, definiendo nuevas líneas de trabajo que, sobre la base de este conocimiento inicial acumulado, fundamentalmente persiguen el estudio de otras estructuras de la familia, los mecanismos de reacción para la captación de radicales libres, la cinética de las reacciones de interés y la consideración de distintos solventes. Siendo siempre de interés el estudio de la aplicabilidad y complementariedad de los distintos modelos teóricos de análisis. Recientemente, [46] se presentaron dos nuevos indicadores que aplican el conocimiento de deslocalizaciones electrónicas en flavanos y catequinas analizados en este review y muestran que los principales mecanismos de captación de radicales libres pueden ser racionalizados mediante dos diferentes conjuntos de interacciones hiperconjugativas (donor-aceptor).

Agradecimientos

E.N.B agradece al CONICET y a la Universidad Nacional del Nordeste. A.B.P agradece al CONICET y a la Universidad de Buenos Aires; al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT) por el acceso a

la Biblioteca Virtual. ABP es Investigadora Superior de CONICET. R.M.L agradece al Centro de Cómputos de Alto Desempeño de la Universidad Nacional del Nordeste (CADUNNE) y a la Secretaria General de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Nordeste (Corrientes).

Referencias

- [1] A. King, G. Young, *J. Am. Diet. Assoc.* 99 (1999) 213–218.
- [2] C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, *Am. J. Clin. Nutr.* 79 (2004) 727–747.
- [3] L. Gu, M. Kelm, J. F. Hammerstone, G. Beecher, J. Holden, D. Haytowitz, S. Gebhardt, R. L. Prior, *J. Nutr.* 134 (2004) 613–617.
- [4] C. Auger, N. Al-Awwadi, A. Bornet, J.-M. Rouanet, F. Gasc, G. Cros, P. L. Teissedre, *Food Res. Int.* 37 (2004) 233–245.
- [5] A. E. Hagerman, K. M. Riedl, G. A. Jones, K. N. Sovik, N. T. Ritchard, P. W. Hartzfeld, T. L. Riechel, *J. Agric. Food Chem.* 46 (1998) 1887–1892.
- [6] Y. Yilmaz, R. T. Toledo, *J. Agric. Food Chem.* 52 (2004) 255–260.
- [7] F. Visioli, G. Bellomo, C. Galli, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 247 (1998) 60–64.
- [8] F. Visioli, C. Galli, *J. Agric. Food Chem.* 46 (1998) 4292–4296.
- [9] A. G. Mercader, A. B. Pomilio, “Biflavonoids: Occurrence, Structural Features and Bioactivity”, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2011. ISBN 978-1-62100-354-0
- [10] A. G. Mercader, A. B. Pomilio, *Curr. Med. Chem.* 19 (2012) 4324–4347.
- [11] N. C. Cook, S. Samman, *J. Nutr. Biochem.* 7 (1996) 66–76.
- [12] A. G. Mercader, A. B. Pomilio, *Anticancer Agents Med. Chem.* 13 (2013) 1217–1235.
- [13] A. M. Mendoza-Wilson, D. Glossman-Mitnik, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 761 (2006) 97–106.
- [14] A. M. Mendoza-Wilson, D. Lardizabal-Gutiérrez, E. Torres-Moye, L. Fuentes-Cobas, R. R. Balandrán-Quintana, A. Camacho-Dávila, A. Quintero-Ramos, D. Glossman-Mitnik, *J. Mol. Struct.* 871 (2007) 114–130.
- [15] A. Pérez-González, A. M. Rebollar-Zepeda, J. R. León-Carmona, A. Galano, *J. Mex. Chem. Soc.* 56 (2012) 241–249.
- [16] A. A. Vitale, E. A. Bernatene, M. G. Vitale, A. B. Pomilio, *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 5435–5445.
- [17] W. Zheng, S. Y. Wang, *J. Agric. Food Chem.* 49 (2001) 5165–5170.
- [18] C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga, *Free Radic. Biol. Med.* 20(1996) 933–956.
- [19] S. Olejniczak, M. J. Potrzebowski, *Org. Biomol. Chem.* 2 (2004) 2315–2322.
- [20] a) R. J. Nijveldt, E. van Nood, D. E. C. van Hoorn, P. G. Boelens, K. van Norren, P. A. M. van Leeuwen, *Am. J. Clin. Nutr.* 74 (2001) 418–425. b) K. H. Miean, S. Mohamed, *J. Agric. Food Chem.* 49 (2001) 3106–3112.
- [21] S. A. B. E. van Acker, M. J. de Groot, D.-J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, G. Donné-Op den Kelder, W. J. F. van der Vijgh, A. Bast, *Chem. Res. Toxicol.* 9 (1996) 1305–1312.
- [22] S. A. B. E. van Acker, D.-J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, D. H. Griffioen, W. P. van Bennekom, W. J. F. van der Vijgh, A. Bast, *Free Radic. Biol. Med.* 20 (1996) 331–342.
- [23] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *Theor. Chem. Acc.* 111 (2004), 210–216.
- [24] A. M. Mendoza-Wilson, D. Glossman-Mitnik, *J. Mol. Struct.: Theochem* 681 (2004) 71–76.
- [25] S. Antonczak, *J. Mol. Struct.:Theochem.* 856 (2008) 38–45.
- [26] J. Zhang, F. Du, B. Peng, R. Lu, H. Gao, Z. Zhou, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 955 (2010) 1–6.

- [27] A. Galano, G. Mazzone, R. Alvarez-Diduk, T. Marino, J. R. Alvarez-Idaboy, N. Russo, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 7 (2016) 335–352.
- [28] R. M. Lobayan, J. H. Jubert, M. G. Vitale, A. B. Pomilio, *J. Mol. Model.* 15 (2009) 537–550.
- [29] E. N. Bentz, R. M. Lobayan, J. H. Jubert, A. B. Pomilio, *J. Mol. Model.* 16 (2010) 1895–1909.
- [30] R. M. Lobayan, E. N. Bentz, J. H. Jubert, A. B. Pomilio, *J. Mol. Model.* 18 (2012) 1667–1676.
- [31] R. M. Lobayan, E. N. Bentz, J. H. Jubert, A. B. Pomilio, *Comp. Theor. Chem.* 1006 (2013) 37–46.
- [32] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *J. Mol. Model.* 20 (2014) 2105–2118.
- [33] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *J. Mol. Model.* 20 (2014) 2522.
- [34] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *J. Mol. Model.* 22 (2016) 187.
- [35] A. Pomilio, O. Müller, G. Schilling, K. Weinges, *Liebigs Ann. Chem.* (1977) 597–601.
- [36] D. Rapaport, “The art of molecular dynamics simulation”. Cambridge University Press, 1995.
- [37] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [38] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1998) 785–789.
- [39] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. J. Cheeseman, J. R. Montgomery, T. Vreven, K. Kudin, J. Burant, J. Millam, S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. Knox, H. Hratchian, J. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. Stratmann, O. Yazyev, A. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Ayala, K. Morokuma, G. Voth, P. Salvador, V. Dannenberg, J. J. Zakrzewski, S. Dapprich, A. Daniels, M. Strain, O. Farkas, D. Malick, A. Rabuck, K. Raghavachari, B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Martin, D. Fox, T. Keith, M. Al-Laham, C. Peng, M. Nanayakkara, A. Challacombe, P. Gill, B. Johnson, J. Chen Foresman, J. Ortiz, Q. Cui, A. Baboul, S. Clifford, W. Cioslowski, M. Wong, C. Gonzalez, J. Pople, “Gaussian 03, Revision B 0.2.” Gaussian Inc, Pittsburgh PA, 2003.
- [40] D. Venkateswarlu, J. Leszczynski, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 12 (1998) 373–382.
- [41] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1173–1183.
- [42] B. F. Rasulev, N. D. Abdullaev, V. N. Syrov, J. Leszczynski, *QSAR Comb. Sci.*, 24 (2005) 1056–1065.
- [43] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* 55 (1981) 117–129.
- [44] E. Glendening, A. Reed, J. Carpenter, F. Weinhold, “NBO 3.1.” Program as implemented in the Gaussian 03 package, 2003.
- [45] F. Weinhold, C. Landis, “Valency and bonding. A natural nond orbital donor-acceptor perspective“. UK: Cambridge University Press. 2005.
- [46] E. N. Bentz, A. B. Pomilio, R. M. Lobayan, *Comp. Theor. Chem.* 1110 (2017) 14–24.



FUNCIONALIZACIÓN DE UN COMPOSITO DE $\text{SiO}_2\text{-C}$ PARA SU UTILIZACIÓN COMO SOPORTE CATALÍTICO

Federico Perez¹, Martin Gatti¹, Gerardo Santori¹, Francisco Pompeo¹, Nora Nichio^{1*}

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas (CINDECA) y Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), 47 N°. 257, 1900 La Plata, Argentina - Facultad de Ingeniería, UNLP, 1 esq. 47, La Plata

*Corresponding Author: nnichio@quimica.unlp.edu.ar

Received February 27th, 2017. Accepted in final form May 24th, 2017.

Resumen

En el presente trabajo se estudió el proceso de funcionalización de un composito mesoporoso de $\text{SiO}_2\text{-C}$ utilizando ácido nítrico como agente oxidante y diferentes condiciones de temperatura (80-100°C), concentración de ácido (30-90% p/p) y tiempo de funcionalización (2-6 h). Aumentar la acidez superficial resulta de interés cuando los materiales se utilizan como soportes catalíticos. Aumentar los sitios activos por la presencia de grupos oxigenados favorece la interacción del precursor metálico y el soporte, y son claves en el diseño de catalizadores bifuncionales. Los resultados muestran que condiciones de 100°C, con una concentración 60% en peso de ácido y un tiempo de 2 h, provocan una pérdida significativa de la superficie específica debido a la gasificación del carbón y colapso de microporos. Se determinó que el tratamiento de funcionalización del composito sílice-carbón a 80°C durante 2 h utilizando una solución de HNO_3 al 60% en peso, resulta efectivo para proporcionar mayor acidez superficial sin pérdida de superficie específica y con grupos oxigenados superficiales que otorgan acidez tipo Lewis.

Abstract

In the present contribution the functionalization of a mesoporous $\text{SiO}_2\text{-C}$ composite was studied. Nitric acid was used as an oxidizing agent and different conditions of temperature (80-100°C), acid concentration (30-90% w/w) and functionalization time (2-6 h) were studied. It is interesting to increase the surface acidity when the materials are used as catalytic supports. Increasing the active sites by the presence of oxygenated groups favors the interaction of the metal precursor and the support and therefore is key factor in the design of bifunctional catalysts. Results show that severe conditions at 100°C employing 60 %wt. of nitric acid during 2 h promote a significant decrease in specific surface area of the material due to an excessive gasification of the support that leads to a collapse in its microporous structure. It was determined that the functionalization treatment of the silica-carbon composite at 80°C for 2 h using a solution of 60 %wt. of nitric acid is effective to provide higher surface acidity without loss of specific surface area and with surface oxygenating groups generating Lewis acidity.

Palabras claves: composito sílice-carbón, funcionalización, acidez Lewis.

Keywords: functionalized silica carbon composite, Lewis acidity.

1. Introducción

En los últimos años la conversión catalítica de materias primas provenientes de la biomasa en productos químicos y/o componentes de combustible ha recibido una atención significativa [1-3].

La biomasa constituye una fuente renovable de hidrocarburos oxigenados [3], que puede dar origen a una amplia gama de productos químicos a través de procesos limpios y sostenibles en el tiempo. Debido a que las corrientes de biomasa contienen gran cantidad de agua, resulta un desafío el desarrollo de catalizadores que, además de contar con propiedades ácidas adecuadas, sean estables frente a las severas condiciones hidrotérmicas de las reacciones. Se han estudiado una gran variedad de catalizadores metálicos soportados en óxidos como γ -Al₂O₃ [4], δ y θ -Al₂O₃ [5,6] y sistemas más complejos de SiO₂-Al₂O₃ [7]. Muchos de estos soportes sufren profundos cambios en su estructura por el contacto con el medio acuoso de reacción, lo que limita su utilización. Los materiales de base carbonosa resultan ser soportes más atractivos para estas aplicaciones debido a las propiedades hidrofóbicas del carbón [8].

En un trabajo previo hemos desarrollado un composito de SiO₂-C que presenta buenas propiedades como soporte, con elevada superficie específica BET, mesoporosidad y alta estabilidad frente a tratamientos en agua caliente a 250°C durante 24 h [9]. Sin embargo, este material presenta baja acidez superficial. Aumentar la acidez superficial resulta de interés cuando los materiales se utilizan como soportes catalíticos. Aumentar los sitios activos por la presencia de grupos oxigenados favorece la interacción del precursor metálico y el soporte, y son claves en el diseño de catalizadores bifuncionales.

Una forma de mejorar las propiedades ácidas de un material carbonoso se basa en generar grupos oxigenados superficiales a través de un tratamiento de oxidación en fase líquida utilizando agentes oxidantes, proceso denominado funcionalización [10,11]. Entre los agentes oxidantes más empleados se encuentran HNO₃, H₂O₂, H₂SO₄ y KMnO₄. De todos los oxidantes mencionados, el HNO₃ resulta uno de los mejores agentes funcionalizantes, debido a su elevada fuerza ácida, comparable únicamente con el H₂SO₄ que presenta la desventaja de incorporar azufre a la estructura de los carbones [12]. El tratamiento con peróxido de hidrógeno suele ser efectivo pero los niveles de acidez generados en los carbones son muy bajos en comparación a los tratamientos con ácidos, mientras que el empleo de KMnO₄ puede dejar restos de óxidos de manganeso en el seno del catalizador [13].

Las variables operativas que afectan el grado de funcionalización son el tipo de ácido utilizado, la temperatura, la concentración del ácido y el tiempo bajo tratamiento [14].

El presente trabajo tiene como objetivo estudiar el proceso de funcionalización del composito SiO₂-C, caracterizar las propiedades estructurales y ácidas para correlacionarlas con las variables operativas de la funcionalización.

2. Materiales y métodos

2.1. Síntesis del composito SiO₂-C

El material de SiO₂-C (SC) utilizado como soporte fue sintetizado con las materias primas y procedimiento según su patente [15]. La fuente de sílice utilizada fue el TEOS (Tetraetil ortosilicato) (SILBOND 40-AKZO); una mezcla parcialmente hidrolizada de monómeros, dímeros, trímeros, polímeros y polisilicatos cíclicos. La resina fenólica usada fue la RL43003 (ATANOR, Argentina).

La gelificación se llevó a cabo a través de la mezcla de 40 g de TEOS y 20 g de RL43003 bajo agitación magnética hasta la formación de una emulsión. Luego, 44 ml de alcohol etílico comercial fueron añadidos gradualmente hasta obtener un líquido color ámbar translúcido similar a la resina fenólica. El agua necesaria para la gelificación fue provista por el alcohol y la resina. La emulsión fue dispuesta sobre moldes cilíndricos cerrados para que gelifique a temperatura ambiente evitando la evaporación del alcohol y el agua. Luego de 24 h, los moldes fueron abiertos y el gel formado fue separado de sus paredes debido a su contracción provocada por la evaporación del alcohol y el agua. El gel fue aireado a temperatura ambiente durante 24 h y secado luego a 50 °C por otras 24 h. Seguidamente se calentó el gel hasta 180 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C.h⁻¹ produciendo la polimerización de su resina. Luego de haber sido curado, el gel fue introducido en recipientes refractarios cubiertos con desechos carbonosos de petróleo pre-calcinado para provocar una atmosfera reductora y se calcinó durante 3 h en un horno eléctrico a 1550 °C con una rampa de calentamiento de 5 °C.min⁻¹.

2.2. Funcionalización del composito de SiO₂-C

El composito de SiO₂-C (SC) fue funcionalizado por un tratamiento con ácido nítrico como agente oxidante. Se estudiaron las condiciones operativas de temperatura (80-100°C), tiempo (2-6 h) y concentración del agente oxidante (30-90% en peso) en el proceso de funcionalización.

En cada ensayo se emplearon 50 ml de solución de ácido nítrico por cada 1 gramo de composito SC, mantenidos en reflujo a la temperatura de operación durante el tiempo de funcionalización. Luego, la solución fue filtrada y el sólido fue lavado varias veces con agua destilada hasta pH 7. Finalmente el sólido fue secado en estufa a 100°C durante 24 h. La Tabla 1 indica un resumen de los distintos tratamientos de funcionalización ensayados y la nomenclatura utilizada.

Tabla 1. Condiciones de funcionalización y nomenclatura para los materiales

| Material | Condiciones de funcionalización | | |
|------------------------|---------------------------------|--|------------|
| | Temperatura (°C) | Concentración de HNO ₃ (%p/p) | Tiempo (h) |
| SC ₈₀₋₃₀₋₂ | 80 | 30 | 2 |
| SC ₈₀₋₆₀₋₂ | 80 | 60 | 2 |
| SC ₈₀₋₉₀₋₂ | 80 | 90 | 2 |
| SC ₉₀₋₆₀₋₂ | 90 | 60 | 2 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₂ | 100 | 60 | 2 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₄ | 100 | 60 | 4 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₆ | 100 | 60 | 6 |

2.3. Caracterización

Los compositos fueron caracterizados por adsorción-desorción de nitrógeno (BET), difracción de rayos X (DRX), espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR), titulación potenciométrica con n-butilamina y la reacción test de deshidratación de isopropanol (IPA).

La caracterización textural de los materiales se realizó por adsorción-desorción de N₂ utilizando el equipo Micromeritics modelo ASAP-2020. Previo a los ensayos las muestras fueron secadas en estufa a 120°C durante 24 h para eliminar su humedad y fueron desgasificadas in situ. La caracterización textural contempló las medidas de superficie específica, la distribución de tamaño de poros, el volumen total de poros y el volumen total y la superficie específica de los microporos. Las superficies específicas (S_{BET}) fueron calculadas de acuerdo al modelo de isoterma de Brunauer, Emmett y Teller (BET). El volumen total de poro (V_t) fue calculado a partir del total de N₂ adsorbido a la presión relativa de 0.99. La superficie de mesoporos (S_{meso}) y el volumen de microporos (V_{micro}) fueron estimados utilizando el método de alta resolución α_s plot, mientras que la superficie de microporos (S_{micro}) fue calculada efectuando la diferencia entre S_{BET} y S_{meso} .

La caracterización por difracción de rayos X (DRX) se realizó en un difractor de polvos Philips 3020 con un controlador PW 3710 equipado con un tubo sellado para la emisión de radiación del tipo Cu K α filtro de Ni, 40 kV-20 mA. No se utilizó monocromador. Los ensayos fueron realizados entre 5° y 80° con paso de 0.1° y velocidad de 2°·min⁻¹.

Las medidas de espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se realizaron en un espectrofotómetro de infrarrojo modelo Bruker IFS 66 FT-IT. La muestra se preparó en forma de pastilla de concentración aproximada 1 % p/p en KBr. El rango de medida fue 400-4000 cm⁻¹ con una resolución de 2 cm⁻¹.

Para evaluar la titulación potenciométrica, se emplearon 50 mg de muestra sólida suspendidos en 45 ml de acetonitrilo con agitación por 3 h. La titulación se realizó con una solución 0.05 N de n-butilamina, a razón de $0.05 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. La variación del potencial del electrodo fue medida con un pH-metro digital con electrodo de doble función (Instrumentalia S.R.L).

La reacción de deshidratación de isopropanol (IPA) se realizó en un reactor de flujo continuo entre 200 y 400°C, a presión atmosférica. La alimentación consistió en una corriente de helio al 4.5 % en volumen de IPA, con un caudal de $50 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$.

La técnica de titulación de Bohem permite obtener la concentración de grupos carboxílicos, lactónicos y fenólicos, asumiendo que NaHCO_3 neutraliza grupos carboxílicos, Na_2CO_3 neutraliza grupos carboxílicos y lactónicos y NaOH neutraliza grupos carboxílicos, lactónicos y fenólicos [14]. Se utilizaron 500 mg de muestra con 30 ml de cada una de las siguientes soluciones de base 0.025 M: NaHCO_3 , Na_2CO_3 y NaOH . Las mezclas preparadas fueron tapadas y agitadas durante 24 h para dar lugar a la reacción entre los grupos ácidos del material carbonoso y la base en consideración. Luego se procedió al filtrado para remover el sólido. Se tomó una alícuota de 10 ml de cada líquido filtrado. Se le añadieron 20 ml de solución 0.025 M de HCl para neutralizar el exceso de base y 30 ml de solución de Na_2CO_3 para asegurar la neutralización completa de HCO_3^- . Estas soluciones fueron desgasificadas por 2 h en flujo continuo de $50 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ de Ar para asegurar la eliminación del posible CO_2 disuelto en ellas. Luego, las soluciones fueron tituladas por retroceso empleando una solución de NaOH 0.025 M y fenolftaleína como indicador. Debido a la posibilidad de formación de carbonatos, las soluciones de NaOH 0.025 M fueron preparadas con agua hervida y destilada a partir de la pesada del sólido y luego estandarizadas empleando una solución de biftalato de potasio (patrón primario) al 1 % p/v. La concentración efectiva (c.e.) de NaOH en solución fue 0.0234 M. Esta solución fue utilizada luego para estandarizar la solución de HCl (c.e. = 0.0264 M).

3. Resultados y Discusión

En la Figura 1 se presentan las isotermas obtenidas por adsorción-desorción de N_2 del composito SC fresco y funcionalizado. Todas las muestras son del tipo mesoporoso presentando isotermas del tipo IV con lazos de histéresis H3 según la clasificación de la IUPAC [16].

Los valores de superficie específica BET, volumen total de poros y características de los poros se muestran en la Tabla 2, indicando la presencia de mesoporos en todos los materiales. En la Tabla 2 se observa que los tratamientos de funcionalización a la menor temperatura, 80°C, provocan un

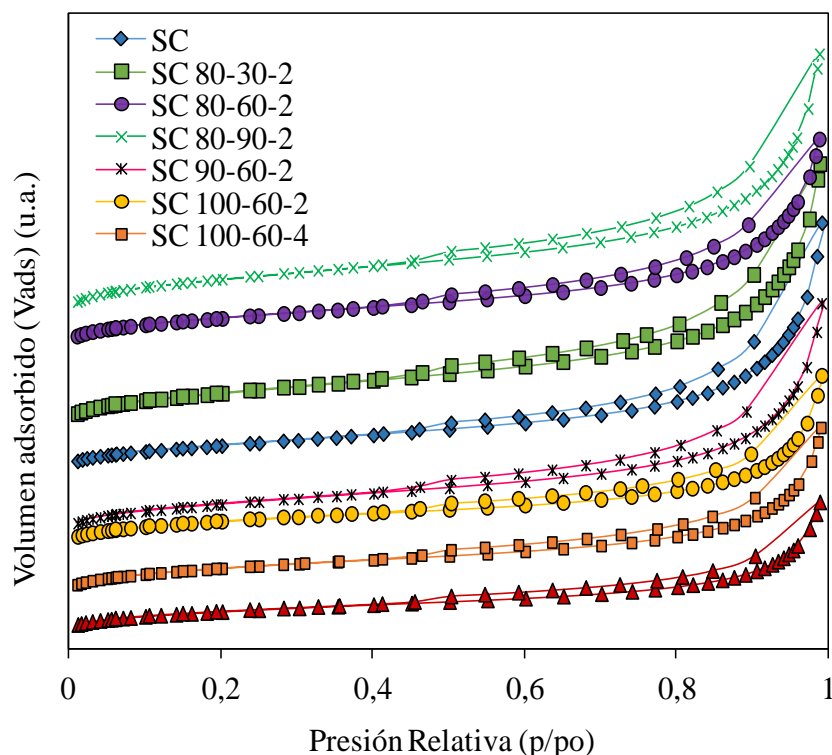


Figura 1. Isothermas de adsorción-desorción de N_2 de los soportes SC y funcionalizados

aumento en la superficie BET en el rango de concentración de ácido nítrico de 30 al 90%. Este aumento de BET, acompañado de un aumento en el volumen total de poro, ha sido explicado en bibliografía por la gasificación parcial del carbón provocada por el proceso de oxidación [17]. Por otro lado, al aumentar la temperatura del tratamiento de funcionalización, a 90 y 100°C, se observa una disminución en la superficie BET. Esta disminución en la superficie específica podría deberse a la generación de grupos oxigenados que provocan la destrucción de las paredes y el colapso de los poros [10]. Claramente, en las condiciones estudiadas, el aumento de la temperatura afecta mucho más a la S_{BET} que el aumento de la concentración de HNO_3 .

La Figura 2 muestra los difractogramas de rayos X para las muestras SC fresca y funcionalizadas. El compuesto SC fresco presenta una banda amorfa entre 15 y 30° característica de la sílice amorfa [18,19]. Además de esta banda, se observan picos localizados a 35.7°, 41.4°, 60.0° y 71.9° que corresponden a los planos (1 1 1), (2 0 0), (2 2 0) y (3 1 1) de carburo de silicio, SiC (■) (JCPDS 29-118, JCPDS 29-129) [20]. Existe la presencia de un pico amorfizado a 43.7° que correspondería al plano (1 0 0) de la fase hexagonal del carbono grafito (○) [16,17].

Se observó que las muestras funcionalizadas no presentan diferencias en los diagramas de DRX indicando que los tratamientos en ácido nítrico no alteran la estructura del compuesto SC.

Tabla 2. Propiedades texturales de los soportes de SC y funcionalizados.

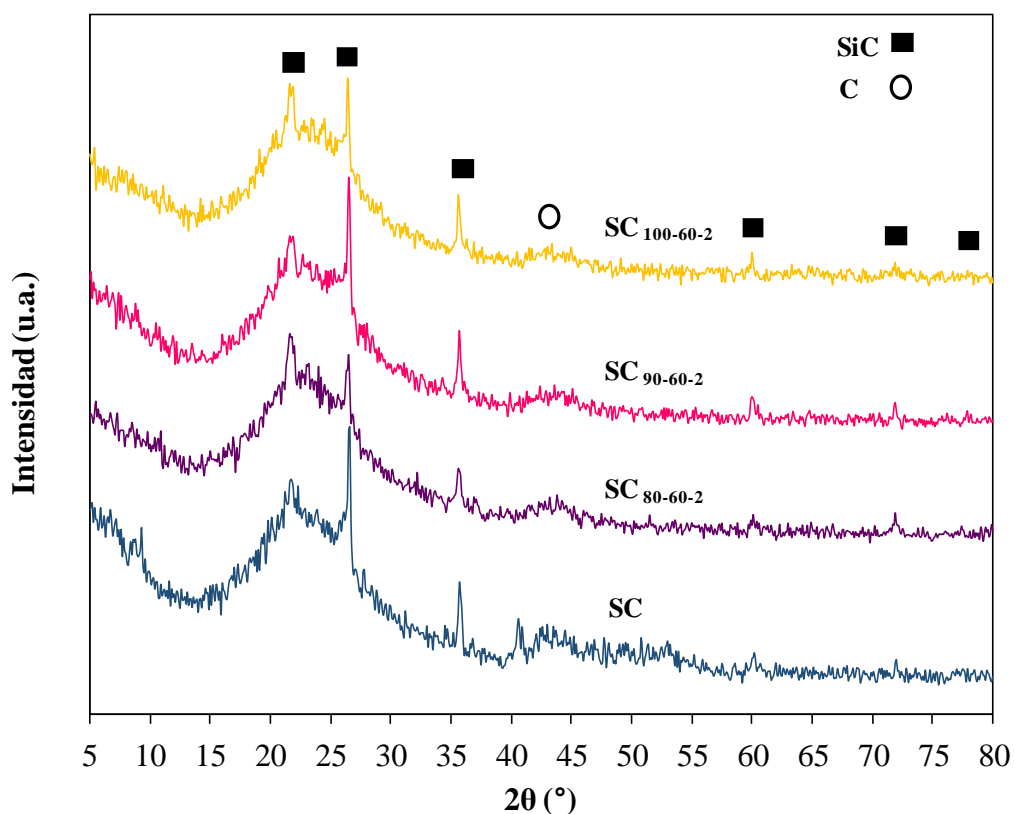
| Material | $S_{\text{BET}}^{\text{a}}$ | V_{p}^{b} | Microporos | | Mesoporos | |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | $S_{\text{micro}}^{\text{c}}$ | $V_{\text{micro}}^{\text{d}}$ | $S_{\text{meso}}^{\text{e}}$ | $V_{\text{meso}}^{\text{f}}$ |
| SC | 208 | 0.28 | 54 | 0.02 | 154 | 0.26 |
| SC ₈₀₋₃₀₋₂ | 285 | 0.51 | 90 | 0.03 | 195 | 0.48 |
| SC ₈₀₋₆₀₋₂ | 290 | 0.51 | 90 | 0.03 | 200 | 0.48 |
| SC ₈₀₋₉₀₋₂ | 301 | 0.52 | 93 | 0.04 | 208 | 0.48 |
| SC ₉₀₋₆₀₋₂ | 245 | 0.42 | 70 | 0.03 | 175 | 0.39 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₂ | 176 | 0.30 | 33 | 0.01 | 143 | 0.29 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₄ | 160 | 0.27 | 33 | 0.01 | 127 | 0.26 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₆ | 152 | 0.24 | 32 | 0.01 | 120 | 0.23 |

^a Superficie específica ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ^b Volumen total de poros ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)

^c Superficie específica de microporos ($\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ^d Volumen total de microporos ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)

^e Superficie específica de microporos ($\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ^f Volumen total de microporos ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)

^e Superficie específica de mesoporos ($\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) ^f Volumen total de mesoporos ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)

**Figura 2.** Difractograma de rayos X para SC y composites funcionalizados

Por FTIR se determinaron los grupos funcionales presentes en las muestras SC fresca y compositos funcionalizados (Figura 3). En todas se observa un pico bien definido a 460 cm^{-1} característico de la vibración de la unión Si-O-Si, un pico más pequeño situado alrededor de los 800 cm^{-1} correspondiente a la vibración simétrica de la unión Si-O y un pico centrado en 1100 cm^{-1} característico de la vibración asimétrica de la unión Si-O. [21,22]. Las señales a 2340 y 2360 cm^{-1} corresponden al CO_2 atmosférico.

En los compositos funcionalizados se distingue una señal a 1560 cm^{-1} que es asignada a la vibración del grupo C=C [23].

La banda que va desde 3300 a 3600 cm^{-1} y centrado en los 3400 cm^{-1} , correspondería a la vibración de los grupos oxhidrilo, -OH, que pueden corresponder a funciones alcohol y funciones carboxilo [24,25].

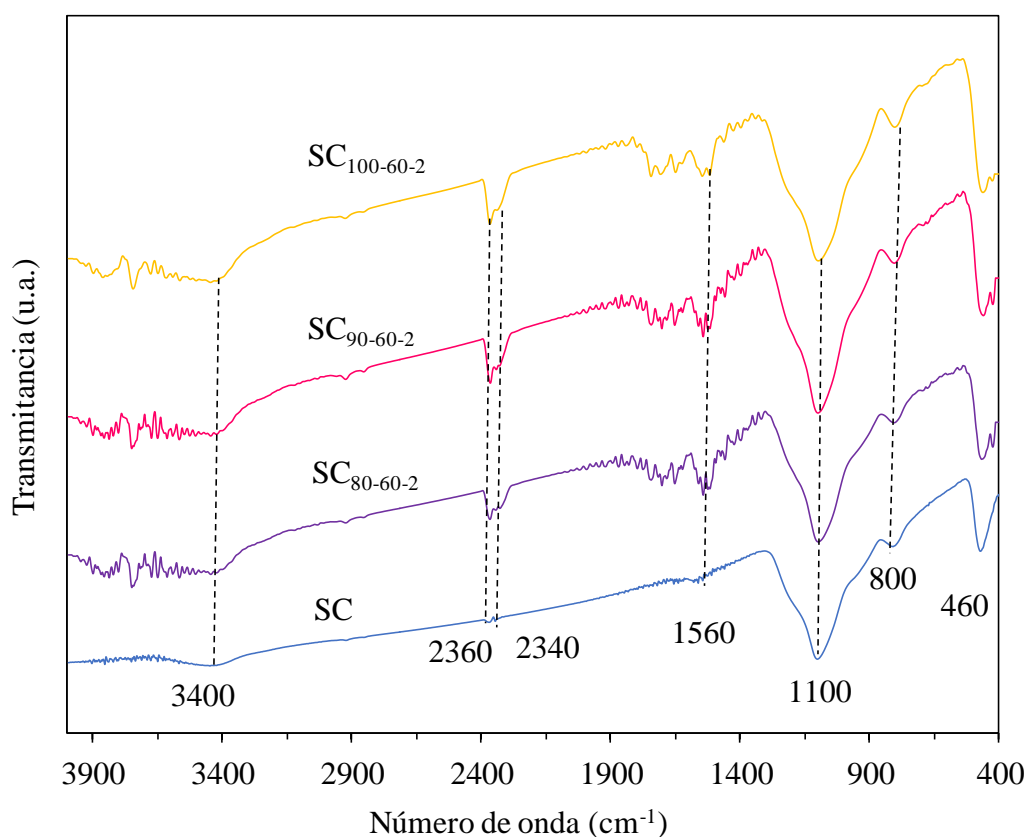


Figura 3. Espectros IR para SC y compositos funcionalizados

Mediante la titulación potenciométrica con n-butilamina es posible estimar la fuerza y el número de sitios ácidos presentes en un sólido. Se considera que el potencial inicial (E_i) indica la fuerza máxima de los sitios ácidos presentes en el sólido. Por otra parte, los m_{eq} de n-butilamina consumidos, por gramo de muestra, hasta alcanzar el “plateau” de la curva de titulación indican el número total de sitios ácidos (N_s) presentes en los sólidos [26]. Si la curva de titulación

cambia la concavidad, se considera que el punto de inflexión indica la presencia de más de un tipo de sitio ácido [27].

La Figura 4 presenta las curvas de titulación potenciométrica para los compositos SC fresco y funcionalizados. Se observa que todos los compositos funcionalizados poseen mayor fuerza ácida que el composito SC fresco. La forma de las curvas para la muestras tratadas a 80°C (Figura 4 (a)) indican que hay un solo tipo de sitios ácidos. Mientras que, si se observa en la Figura 4 (b), los tratamientos a 100°C generan dos tipos de sitios.

Se observa que cuanto mayor es la concentración de ácido nítrico empleada durante la funcionalización, mayor es la fuerza ácida de los sitios generados.

En la Tabla 3 se resumen los resultados de la técnica de titulación potenciométrica, que permiten comparar los valores crecientes del potencial inicial E_i a medida que aumenta la temperatura y la concentración de ácido.

Tabla 3. Titulación potenciométrica para los soportes SC y funcionalizados

| Material | E_i (mV) | Fuerza ácida | N_S ($m_{eq}\cdot g^{-1}$) |
|------------------------|------------|--------------|--------------------------------|
| SC | 12.6 | Fuerte | 0.18 |
| SC ₈₀₋₃₀₋₂ | 82.5 | Fuerte | 0.63 |
| SC ₈₀₋₆₀₋₂ | 98.1 | Fuerte | 0.83 |
| SC ₉₀₋₆₀₋₂ | 157.8 | Muy Fuerte | 0.89 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₂ | 356.1 | Muy Fuerte | 1.00 |

Para caracterizar la naturaleza de los sitios ácidos y básicos presentes en los sólidos se empleó una técnica indirecta que consiste en la reacción de descomposición de isopropanol (IPA). Los sitios superficiales son clasificados de acuerdo a su capacidad de deshidratar o deshidrogenar, conduciendo a la formación de propileno, diisopropil éter y agua por deshidratación del IPA, y acetona e hidrógeno por deshidrogenación del IPA.

Cuando los productos de reacción son propileno y diisopropil éter, los sitios son del tipo ácidos y básicos fuertes de Lewis, mientras que si se produce propileno y acetona los sitios son del tipo ácidos débiles de Lewis o básicos fuertes. Si el único producto de reacción es propileno, entonces los sitios son ácidos fuertes de Lewis o Brønsted [28].

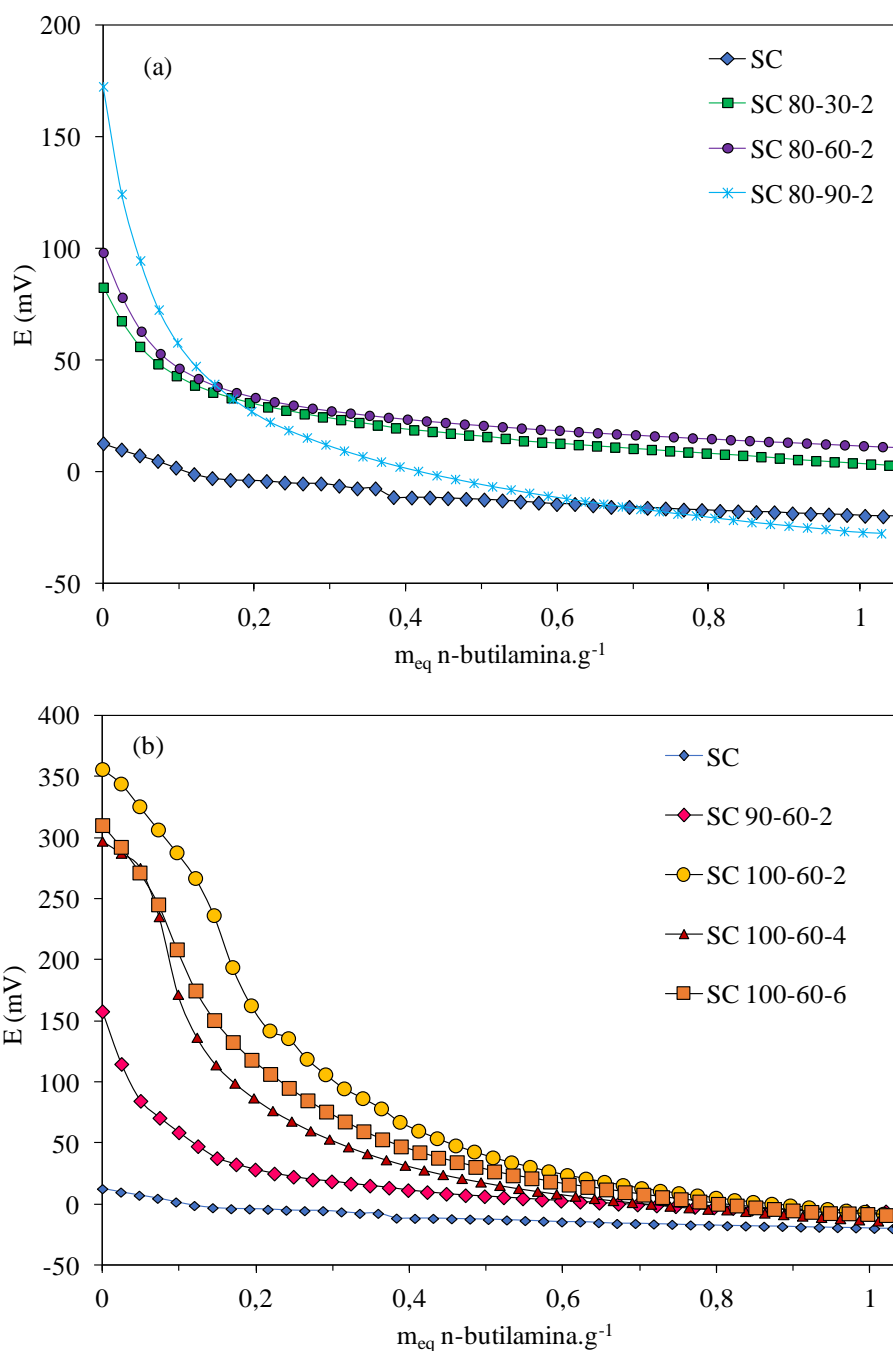


Figura 4. Curvas de titulación potenciométrica con n-butilamina para: (a) SC, SC₈₀₋₃₀₋₂, SC₈₀₋₆₀₋₂ y SC₈₀₋₉₀₋₂ (b) SC, SC₉₀₋₆₀₋₂, SC₁₀₀₋₆₀₋₂, SC₁₀₀₋₆₀₋₄, SC₁₀₀₋₆₀₋₆.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de selectividad a los diferentes productos de reacción obtenidos en la descomposición de IPA en el rango de temperatura de 330 a 380°C. Para comparar la selectividad de los materiales a los diferentes productos de reacción se debe alcanzar el mismo nivel de conversión en todos los ensayos. En este caso, para una conversión de IPA del 14 %, se muestran en la Tabla 4 la composición de los productos de reacción, que fueron

principalmente propileno y en menor proporción acetona. Esto indicaría que los materiales poseen un mayor número de sitios ácidos y una baja contribución de sitios básicos.

Tabla 4. Resultados de la descomposición de isopropanol para los soportes SC y funcionalizados.

| Material | Descomposición de isopropanol (IPA) | | |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | $X_T (\%) = 14 \%$ | | |
| | T | $S_{\text{propileno}} (\%)$ | $S_{\text{acetona}} (\%)$ |
| SC | 360 | 76 | 24 |
| SC ₈₀₋₃₀₋₂ | 350 | 87 | 13 |
| SC ₈₀₋₆₀₋₂ | 330 | 93 | 7 |
| SC ₉₀₋₆₀₋₂ | 340 | 93 | 7 |
| SC ₁₀₀₋₆₀₋₂ | 360 | 98 | 2 |

El aumento de la selectividad a propileno en los materiales funcionalizados indicaría un aumento de sitios ácidos del tipo Lewis o Brønsted.

La mayor acidez total del composito funcionalizado a 80°C se pone en evidencia por la menor temperatura requerida para obtener un 14 % de conversión del IPA. Los compositos funcionalizados a 100°C presentan menor actividad pese a la mayor acidez determinada por titulación con n-butilamina. Esto se explicaría por la pérdida de superficie específica ocurrida por la excesiva oxidación del carbón. Dado que el composito SC₈₀₋₆₀₋₂, presentó la mayor actividad en el test del IPA, y no sufre pérdidas de superficie específica, se lo eligió para la titulación de Bohem.

La Tabla 5 presenta los resultados donde se observa el aumento en el contenido total de grupos superficiales oxigenados, en concordancia con los resultados obtenidos por titulación potenciométrica y reacción IPA. El grupo funcional mayoritario, tanto para el composito fresco SC como para SC₈₀₋₆₀₋₂ es el carboxílico (-COOH), siendo los grupos fenólicos (-COH) y lactónicos (-CO-C=O) los minoritarios. Sin embargo se observa que por el proceso de funcionalización se genera mayor incremento en los grupos lactónicos, lo que le proporcionaría al composito SC₈₀₋₆₀₋₂ un aumento de los sitios ácidos del tipo Lewis.

Tabla 5. Titulación de Bohem para SC y SC₈₀₋₆₀₋₂

| Muestra | Grupos Superficiales Oxigenados (mmol.g ⁻¹) | | | Acidez total (mmol.g ⁻¹) |
|-----------------------|---|------------|-----------|--------------------------------------|
| | Carboxílicos | Lactónicos | Fenólicos | |
| | -COOH | -CO-C=O | -COH | |
| SC | 0.220 | 0.004 | 0.034 | 0.258 |
| SC ₈₀₋₆₀₋₂ | 0.253 | 0.020 | 0.043 | 0.316 |

4. Conclusiones

La presencia de grupos superficiales oxigenados proporciona acidez superficial con diferencias en su fuerza ácida según sean grupos carboxílicos, lactónicos o fenólicos.

Aumentar la acidez superficial resulta de interés cuando los materiales se utilizan como soportes catalíticos. Aumentar los sitios activos por la presencia de grupos oxigenados favorece la interacción del precursor metálico y el soporte, y son claves en el diseño de catalizadores bifuncionales.

A partir de estos resultados se determinó que el tratamiento de funcionalización del composito sílice-carbón a 80°C durante 2 h utilizando una solución de HNO₃ al 60% en peso, resulta efectivo para proporcionar mayor acidez superficial sin pérdida de superficie específica y con grupos oxigenados superficiales que otorgan acidez tipo Lewis.

Agradecimientos

Este trabajo fue hecho posible gracias a la financiación otorgada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) PIP 611 y Universidad Nacional de La Plata (UNLP, I-175). Los autores agradecen la colaboración del Lic. Pablo Fetsis, Lilian Osiglio y Graciela Valle. Federico Martin Perez agradece la beca otorgada por la Facultad de Ingeniería de la UNLP.

Referencias

- [1] N. Li, G.W. Huber, *Journal of Catalysis* 270 (2010) 48-59.
- [2] J. Han, S.M. Sen, D.M. Alonso, J.A. Dumesic, C.T. Maravelias, *Green Chemistry* 16 (2) (2014) 653-661.
- [3] G. W. Huber, S. Iborra, A. Corma, *Chemical Reviews* 106 (2006) 4044-4098.
- [4] R. Ravenelle, J. Copeland, W. Kim, J. Crittenden, *ACS Catalysis* 1 (2011) 552-561.
- [5] W. Ketchie, E. Maris, R. Davis, *Chemistry of Materials* 19 (2007) 3406-3411.
- [6] K. Lehnert, P. Claus, *Catalysis Communications* 9 (2008) 2543-2546.
- [7] L. Vilcocq, A. Cabiac, C. Especel, S. Lacombe, D. Duprez, *Catalysis Communications* 15 (2011) 18-22.
- [8] T. N. Pham, D. Shi, T. Sooknoi, D. E. Resasco, *Journal of Catalysis* 295 (2012) 169-178.
- [9] M. N. Gatti, B. Lombardi, D. Gazzoli, G. F. Santori, F. Pompeo, N. N. Nichio, *Catalysts* 7 (2017) 6.
- [10] N. Mager, N. Meyer, A. F. Léonard, N. Job, M. Devillers, S. Hermans, *Applied Catalysis B Environmental* 148-149 (2014) 424-435.
- [11] S. Kundo et al. *Journal of Physics Chemistry Carbon* 112 (2008) 16869-16878.

- [12] A. H. Van Pelt, O. A. Simakova, S. M. Schimming, J. L. Ewbank, G. S. Foo, E. A. Pidko, E. J. M. Hensen, C. Sievers, *Carbon* 77 (2014) 143-154.
- [13] M. Steimecke, S. Rümmler, M. Bron, *Electrochimica Acta* 163 (2015) 1-8.
- [14] H. P. Bohem. *Carbon* 40 (2002) 145-149.
- [15] B. Lombardi, F. Pompeo, A. N. Scian, N.N. Nichio, *Materials Letters* 106 (2013) 393-395.
- [16] B. Huang, C. H. Bartholomew, B. F. Woodfield, *Microporous and Mesoporous Materials* 184 (2014) 112-121.
- [17] C. Alegre et al. *International Journal of Hydrogen Energy* 37 (2012) 7180-7191.
- [18] H. Ding, J. Li, Y. Gao, D. Zhao, D. Shi, G. Mao, S. Liu, X. Tan, *Powder Technology* 284 (2015) 231-236.
- [19] T. Niu, G. L. Liu, Y. Liu, *Applied Catalysis B Environmental* 154-155 (2014) 82-92.
- [20] R. Dong, W. Yang, P. Wu, M. Hussain, Z. Xiu, G. Wu, P. Wang. *Materials Characterization* 103 (2015) 37-41.
- [21] H. R. Li, J. Lin, H.J. Zhang, H.C. Li, L.S. Fu, Q.G. Meng, *Chem. Commun.* 13 (2001) 1212.
- [22] H. Li, J. Yu, F. Liu, H. Zhang, L. Fu, Q. Meng, C. Peng, J. Lin, *New J. Chem.* 28 (2004) 1137.
- [23] M. Rashidi, A. Tavasoli, *Journal of Supercritical Fluids* 98 (2015) 111-118
- [24] G. Viruthagiri, S. Sathiya priya, N. Shanmugam, A. Balaji, K. Balamurugan, E. Gopinathan, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 149 (2015) 468-475.
- [25] X. Wu, L. Song, B. Li, Y. Liu, *Journal of Luminescence* 130 (2010) 374-379.
- [26] L. Pizzio, M. Blanco. *Microporous and Mesoporous Materials* 103 (2007) 40-47.
- [27] R. Cid, G. Pecchi, *Applied Catalysis* 14 (1985) 15-21.
- [28] A. Gervasini, J. Fenyvesi, A. Auroux, *Catalysis Letters* 43 (1997) 219-228.



CATALIZADORES ESTRUCTURADOS A BASE DE CU-NI SOBRE CERIA PROMOVIDA CON PR PARA LA REACCIÓN DE WATER GAS SHIFT.

Eduardo Poggio Fraccari^{1*}, Antonella Abele¹, Graciela Baronetti¹, Fernando Mariño¹

¹ ITHES, UBA-CONICET, Pabellón de Industrias, Ciudad Universitaria (1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Corresponding Author: eduardoaristidespf@di.fcen.uba.ar

Received February 27th, 2017. Accepted in final form May 29th, 2017

Resumen

En el actual trabajo se estudiaron catalizadores de Cu-Ni-Ce-Pr sobre esferas de γ -Al₂O₃ y monolitos para la reacción de Water Gas Shift. Se prepararon tres muestras sobre cada soporte, dos con 1,5% p/p de Cu ó Ni, y una bimetalica de Cu-Ni con relación másica 1-1. Luego de la etapa de impregnación del soporte se observó una disminución del área superficial; sin embargo, éstas mantuvieron un alto valor, cercano a 150 m²/g independiente del metal activo. Por otro lado el análisis de los perfiles de reducción mostró un efecto sinérgico entre la fase activa y los iones Ce⁴⁺-Pr⁴⁺. Este efecto fue evidenciado por una baja temperatura de reducción en los perfiles, y un mayor consumo de H₂ durante el ensayo. También fue observada una facilidad de reducción mejorada de las especies de Ni²⁺ debido al Cu⁰ presente en ambas muestras bimetalicas. Las pruebas de actividad mostraron un mejor desempeño para muestras monolíticas en comparación con las restantes. No obstante, fue hallada la misma tendencia en la conversión de CO, Ni>CuNi>Cu. En los catalizadores de Ni se observó la reacción indeseada de metanación de CO, siendo ésta la responsable de la mayor conversión observada. Sin embargo en el caso de las muestras bimetalicas, se encontró una gran selectividad en todo el rango de temperaturas. De acuerdo a la literatura, esto se debe a la presencia de una aleación Cu-Ni, que modifica el calor de adsorción de CO sobre la fase activa. En resumen el catalizador monolítico bimetalico mostró la mejor relación selectividad-conversión.

Abstract

In the present work we studied catalysts based on Cu-Ni-Ce-Pr over γ -Al₂O₃ spheres and monoliths for Water Gas Shift reaction. Three samples were prepared over each mechanical support, two monometallic samples with 1.5 %wt of Cu or Ni, and one bimetallic Cu-Ni with 1-1 mass ratio. All samples were characterized by sorptometry and H₂-temperature-programmed reduction techniques. A decrease in surface area of catalysts was observed after the impregnation process of bare supports; however, these samples retained a high surface area, with values close to 150 m²/g irrespective of active metal. On the other hand the analysis of the reduction profiles of catalysts showed a synergistic effect between active metal phase and Ce⁴⁺-Pr⁴⁺ ions. This effect was evidenced by a low reduction temperatures in profiles and a high H₂ consumption during test. Also it was observed a reducibility improvement of Ni²⁺ species due to Cu⁰ presence in both bimetallic samples. The catalytic activity tests showed a higher performance for monolithic samples in comparison with solid based-spheres. Nevertheless the same trend was found for CO conversion, Ni>CuNi>Cu based catalysts. For Ni-based samples an undesired reaction took place, CO methanation, being the responsible of the increased conversion observed. However, in case of bimetallic

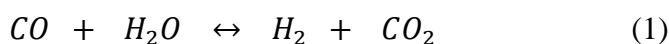
samples a high selectivity was found in the whole temperature range. According to literature, this is due to a Cu-Ni alloy presence, which modify the CO adsorption heat over active metal phase. In summary, monolithic bimetallic catalyst showed a great selectivity to Water Gas Shift, and high CO conversion values.

Palabras clave: Water Gas Shift, monolitos, catalizadores estructurados, ceria, cobre, níquel

Keywords: Water Gas Shift, monoliths, structured catalysts, ceria, copper, nickel

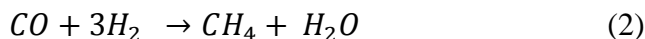
1. Introducción

La reacción de Water Gas Shift empleada en la industria desde inicio del siglo pasado, ha cobrado interés en las dos últimas décadas debido a nuevos usos del H₂, tal como su empleo como alimentación para celdas de combustible [1]. Entre ellas, las pilas del tipo PEM (Proton Exchange Membrane por sus siglas en inglés) poseen diversas aplicaciones debido a su versatilidad, ya que son usadas tanto para fuentes móviles como estacionarias. Debido a la gran oferta de bioetanol en la región, se plantea como alternativa a la quema de combustibles fósiles, el uso del hidrógeno obtenido por medio del reformado catalítico de etanol [2]. Esta reacción produce gran cantidad de H₂, pero a su vez varios subproductos como CO₂, CH₄, H₂O y CO. Este último puede encontrarse en concentraciones entre 6-8 %v/v, lo que resulta un veneno para el electrocatalizador de Pt la celda tipo PEM. Como alternativa, se propone acoplar dos etapas de purificación catalítica al reactor de producción de H₂ mediante reformado. La primera consiste en el empleo de un reactor de Water Gas Shift (WGS) Ec. (1), cuyo propósito es reducir el CO hasta 1-2 %v/v, y en la segunda se busca oxidar selectivamente el CO restante hasta alcanzar 20 ppm, sin consumir el H₂ presente en la corriente gaseosa [3].



Los catalizadores tradicionales para la reacción de WGS operan en dos rangos: a alta temperatura, 350-450 °C, se emplean compuestos a base de óxidos de Fe-Cr y, a baja temperatura 190-250 °C, catalizadores a base de óxidos de Cu-Zn-Al. Ambos catalizadores presentan el inconveniente de ser pirofóricos, por lo que varios autores han propuesto su reemplazo con una variedad de sólidos a base de metales nobles como Pt, Pd y Au soportados sobre distintos óxidos inertes como Al₂O₃, SiO₂, y también sobre CeO₂ (ceria) debido sus propiedades redox [4-7]. Como alternativa al elevado costo presentado por los metales anteriores, se emplean elementos de transición como fase activa, tales como Cu o Ni. Diversos autores reportaron un buen desempeño de estos metales soportados sobre ceria [8,9]. Recientemente se ha propuesto, en distintas reacciones redox, como oxidación de hollín o CO, reformado de hidrocarburos ligeros y también WGS, el uso de promotores para mejorar las propiedades redox y texturales de la ceria, siendo los más usados las tierras raras (La, Pr, Sm) [10-13]. En trabajos previos estudiamos el efecto de la adición de un promotor (Pr) a la ceria en

las propiedades redox, y también en el desempeño en la reacción WGS [14,15]. Se observó que los sólidos con Ni favorecieron la formación indeseada de CH₄, Ec. (2), pero el agregado de Pr moderó dicha tendencia. A su vez, el contenido de promotor mejoró el desempeño en reacción de los catalizadores de Cu. Cabe destacar que dichos resultados se han llevado a cabo siempre sobre muestras en polvo.



En el actual trabajo se propone estudiar la síntesis y el desempeño en reacción de dos tipos de catalizadores estructurados, uno en base a esferas de γ -Al₂O₃ y otro preparado sobre monolitos de cordierita revestidos con γ -Al₂O₃. Esto será llevado a cabo considerando la información obtenida para los sólidos en polvo. Los mismos poseen la ventaja de ser aptos para su uso a mayor escala, donde el empleo de grandes cantidades de catalizador de baja granulometría produciría una pérdida de carga inaceptable en el reactor. Dichos catalizadores estructurados han sido evaluados en condiciones de reacción a escala laboratorio. Los sólidos, además, fueron caracterizados mediante sortometría y ensayos de reducción a temperatura programada.

2. Materiales y métodos

Las esferas de γ -Al₂O₃ fueron calcinadas a 500°C durante 12 horas a modo de limpieza, previo a todo tratamiento. Luego fueron sumergidas durante 5 horas a temperatura ambiente y agitación, en una solución mixta de Ce(NO₃)₃·6H₂O (Fluka >99,0%) y Pr(NO₃)₃·6H₂O (Aldrich 99,9%) en la relación adecuada para dar un contenido de promotor de 15%, calculado como la relación de [Pr] a cationes totales ([Ce]+[Pr]). Luego fueron secadas a 70°C durante una noche y posteriormente calcinadas a 450 °C durante 5 horas en flujo de aire (100 ml/min) con una rampa de 10°C/min. En este proceso las esferas aumentaron su peso en un 30% aproximadamente. A su vez estos sólidos fueron impregnados con soluciones de Cu(NO₃)₃·3H₂O (Sigma 98,0%) y Ni(NO₃)₃·6H₂O (Merck 99,0%) en las condiciones ya mencionadas, secados a 70°C y calcinados a 450°C, para dar una carga metálica de 1,5%p/p de Cu o Ni. Un sólido bimetálico también fue sintetizado, donde la relación atómica Cu-Ni fue de 1:1. En el caso de los catalizadores monolíticos, la impregnación consistió en inmersión en las mismas soluciones de sales de Ce y Pr durante 3 minutos sin agitación. El monolito fue retirado lentamente de la solución y luego secados con una corriente de N₂ durante dos segundos por cada extremo, para retirar el exceso de solución y evitar la obstrucción de conductos. Posteriormente, se procedió a la calcinación de igual forma que en la preparación de las esferas. Esta etapa se repitió por segunda vez para obtener la carga de 30 %p/p, similar a la obtenida para las esferas. Los monolitos forrados con el

óxido de Ce-Pr fueron impregnados con las sales de Cu y Ni siguiendo el mismo procedimiento ya mencionado, luego secados a 70°C y calcinados nuevamente a 450°C. Los catalizadores fueron llamados X/CePr15-Y, donde X representa el metal activo Cu y/o Ni, e Y representa que dicho catalizador fue sintetizado sobre esferas o monolitos, notado con E o M respectivamente.

Las medidas de superficie específica se llevaron a cabo en un equipo Micromeritics ASAP 2020. Los ensayos de reducción a temperatura programada fueron llevados a cabo en un equipo Micromeritics Autochem II 2920 con una masa aproximada de 200 mg de catalizador, un caudal total de 50 ml/min con 4 %v/v de H₂ en Ar, y una rampa de 10 °C/min.

Los ensayos de actividad de los catalizadores en la reacción de WGS se llevaron a cabo en un reactor de lecho fijo con una masa de 400 mg. Previo a la reacción, se efectuó una limpieza de la superficie de los sólidos a 400°C durante 30 min en flujo de aire (50 ml/min). A continuación, se purgó con N₂ y luego los catalizadores fueron reducidos con H₂ en Ar (50%v/v), con un caudal de 100 ml/min, a 400°C durante 30 minutos. Los gases de reacción alimentados fueron CO (8%v/v), H₂ (45%v/v), H₂O (24%v/v) y N₂ como balance con un caudal total de 150 ml/min. Los dos parámetros usados para analizar los resultados de actividad catalítica fueron la conversión porcentual de CO notada con x_{CO} , Ec. (3), y la selectividad hacia WGS Ec. (4):

$$x_{CO} = \frac{F_{CO}^e - F_{CO}}{F_{CO}^e} \cdot 100 \quad (3)$$

$$Selectividad = \frac{F_{CO_2}^s}{F_{CO_2}^s + F_{CH_4}^s} \quad (4)$$

3. Resultados y discusión

3.1 Catalizadores impregnados sobre esferas de γ -Al₂O₃

El estudio de las esferas empleadas como soporte mecánico consistió en la determinación de propiedades texturales y redox. En primer lugar las esferas cuentan con un diámetro entre 1,8 y 2,2 mm, valor bastante mayor al de los polvos empleados en trabajos previos que consistían en partículas de diámetro comprendido entre 77 y 140µm, Figura 1.

El área superficial determinada mediante la isoterma BET muestra un valor muy superior al de cualquier sólido en polvo en comparación, los cuales no superaban los 110 m²/g [14], ver Tabla 1. En la misma tabla se muestran los resultados de las medidas para los catalizadores y se puede observar una disminución respecto a la alúmina desnuda. Ello puede deberse a un posible bloqueo de los poros durante las etapas de impregnación y un efecto de sinterizado ocurrido durante las dos etapas de calcinación (ver sección 2).

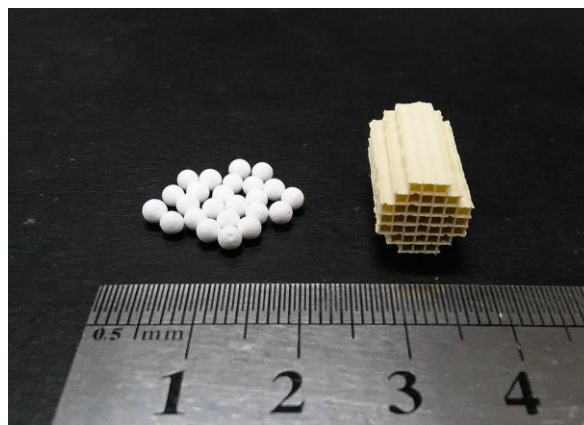


Figura 1: Imagen de los soportes mecánicos sin impregnar

Todos los sólidos fueron sometidos a ensayos de reducción a temperatura programada con el fin de determinar sus propiedades redox. En la Figura 2 se reportan los perfiles de reducción en el rango 50-1050°C para el soporte desnudo junto con los tres catalizadores impregnados sobre esferas. En el caso del soporte desnudo CePr5-E se hallaron dos regiones de reducción, la

Tabla 1: Resultados de área BET para los catalizadores con esferas de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$

| Muestra | Área BET (m^2/g) |
|--------------------------------|------------------------------------|
| $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ | 247,8 |
| CePr15-E | 156,6 |
| Cu/CePr15-E | 124,4 |
| Ni/CePr15-E | 133,6 |
| Cu-Ni/CePr15-E | 118,3 |

primera muy extensa y de señal muy débil en el rango de 300-500 °C, llamada α , y la segunda, con un pico mucho más definido, entre los 850-950 °C (llamada γ). La posición de la región de baja temperatura se encuentra en coincidencia con la previamente hallada para un óxido mixto en polvo de CePr5 de la misma composición [14], indicando entonces que se trataría de la reducción de las mismas especies, es decir, cationes superficiales de Ce^{4+} y Pr^{4+} . Cabe destacar que dicha muestra en polvo posee también un evento a alta temperatura, llamado β , debido a la reducción de los cationes tetravalentes Ce y Pr presentes en el seno del sólido [15]. Por otro lado, el pico γ de la muestra soportada se encontró a mayor temperatura que el β , lo cual indicaría que los cationes Ce y Pr se encuentran interactuando fuertemente con los cationes Al^{3+} .

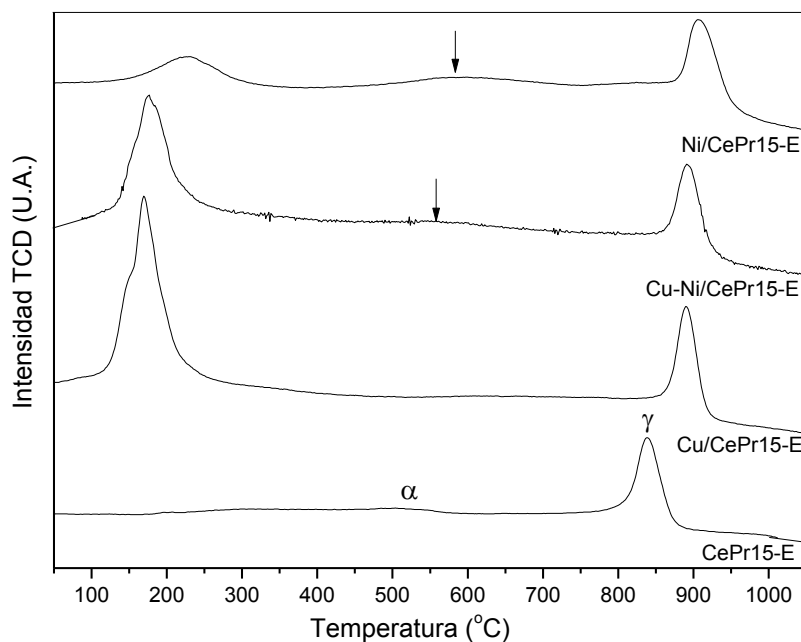


Figura 2: Perfiles de reducción de los catalizadores impregnados sobre esferas

Damyanova y colaboradores han estudiado soportes de $\text{CeO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ y reportado la presencia de un evento de reducción en este mismo rango de temperaturas, el cual asignaron a la formación de la especie CeAlO_3 en atmósfera reductora [16]. En concordancia con esta observación, Luisetto y colaboradores hallaron reflexiones de dicha fase en sus patrones de difracción de los catalizadores reducidos [17].

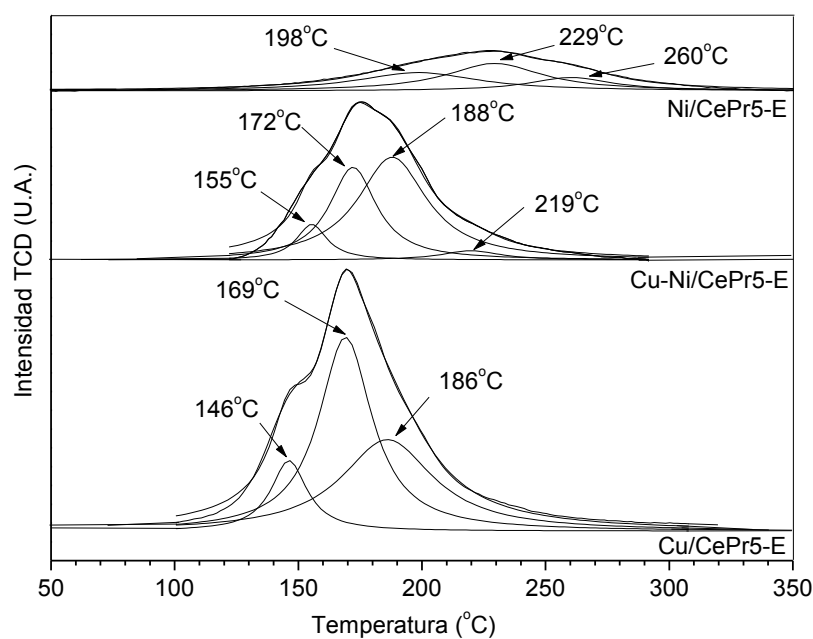


Figura 3: Deconvolución de los perfiles de reducción de la región de baja temperatura de los catalizadores impregnados sobre esferas

Los perfiles de los catalizadores poseen tres regiones diferenciadas, una a baja temperatura entre los 100-350°C, otra a media temperatura de escasa señal entre los 500-650°C marcada con una flecha en la figura, y finalmente un pico a alta temperatura entre los 850-950°C, coincidente con el pico γ del soporte desnudo. Cabe destacar que dicho pico se encuentra presente en todos los catalizadores, sugiriendo que existe poca interacción entre la especie de CeAl y la fase activa de Cu o de Ni. Por otro lado, la región comprendida entre los 100-350°C posee varios eventos que inician a menor temperatura que aquellos del soporte desnudo o inclusive CuO o NiO (perfiles no mostrados en el presente trabajo) [14]. Además, la cuantificación reportada en la Tabla 2, demuestra que todos los catalizadores consumieron mayor cantidad de H₂ que el valor estequiométrico necesario para reducir la totalidad de cationes Cu²⁺ y/o Ni²⁺. Ambas evidencias sugieren entonces la presencia de un efecto sinérgico de reducción entre los metales activos y los cationes del soporte, Ce⁴⁺ y Pr⁴⁺, donde todos los eventos presentes implican la reducción simultánea de cationes de las fases metálica y del soporte. Se puede notar además que el exceso estequiométrico se incrementa con la cantidad de Cu (comparando el contenido del mono con el bimetalico), indicando a su vez que el efecto sinérgico es más fuerte para la relación Cu-Ce-Pr en contraste con Ni-Ce-Pr.

Tabla 2: Consumos de H₂ por masa de catalizador hasta los 350°C

| Muestra | Consumo de H ₂ (μmol/g) | Exceso estequiométrico* |
|----------------|------------------------------------|-------------------------|
| Cu/CePr15-E | 705 | 4,9 |
| Ni/CePr15-E | 178 | 1,1 |
| Cu-Ni/CePr15-E | 433 | 2,9 |
| Cu/CePr15-M | 306 | 2,1 |
| Ni/CePr15-M | 221 | 1,4 |
| Cu-Ni/CePr15-M | 188 | 1,3 |

*calculado sobre el valor necesario para reducir la totalidad de cationes según Cu²⁺→Cu⁰ y/o Ni²⁺→Ni⁰

En la Figura 3 se reporta la deconvolución llevada a cabo para la región de baja temperatura. A partir de esta figura se puede observar una buena concordancia en la posición de los máximos de los eventos para ambos catalizadores de Cu, el mono y bimetalico, sugiriendo que la presencia de Ni no modifica sustancialmente la reducibilidad de la fase activa Cu. No obstante, en el sólido bimetalico el perfil de reducción mostró una caída lenta de la señal luego de los 210°C, indicando que un evento adicional tendría lugar, posiblemente la reducción de especies de Ni en interacción con el soporte. En conclusión, el Cu⁰ pareciera favorecer la reducción de las especies de Ni²⁺, comportamiento observado en trabajos previos [14] y reportado también por otros

autores en sólidos bimetálicos [13]. Analizando la región de media temperatura, se puede observar una señal apreciable en los perfiles de los catalizadores de Ni, la cual se incrementa con el contenido del mismo. Considerando que esta región tiene lugar en un rango similar de temperaturas a aquella del soporte marcada con α en la figura, se asume entonces que en la región mencionada ocurriría la reducción de cationes Ce^{4+} y Pr^{4+} que mantienen poca interacción con el metal activo, en coincidencia con el menor exceso estequiométrico reportado en la Tabla 2 para las muestras con Ni (valores correspondientes a la integración del área hasta los 350°C únicamente).

Los catalizadores monolíticos presentaron perfiles con una débil señal a los 670°C, posición similar al pico α , y una región a menor temperatura 100-370°C compuesta por varios eventos, ver Figura 4. En oposición a los catalizadores impregnados sobre esferas, estos sólidos monolíticos no mostraron el evento γ , lo cual indicaría que los cationes Ce^{4+} y Pr^{4+} poseen poca interacción con Al^{3+} . En la Figura 5 se reporta la deconvolución de la región de baja temperatura.

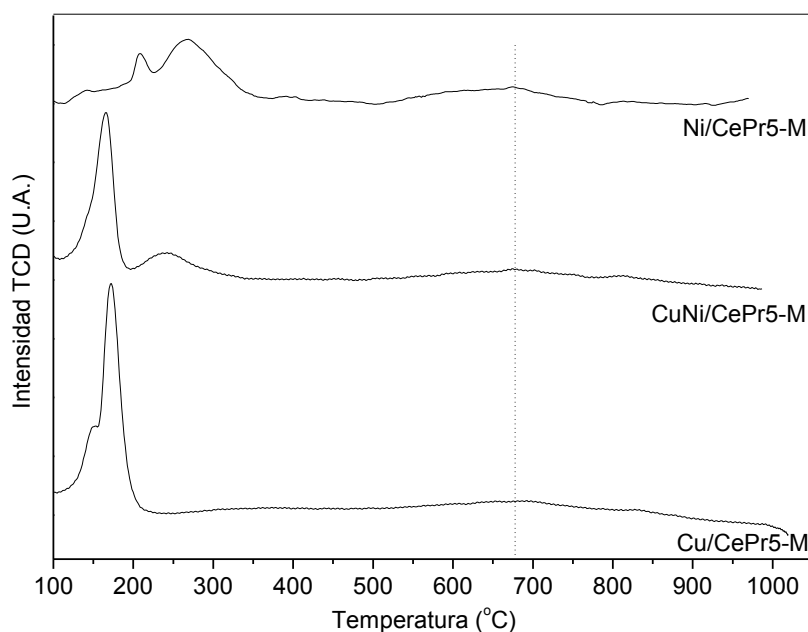


Figura 4: Perfiles de reducción de los catalizadores impregnados sobre monolitos,

Ambos catalizadores conteniendo Cu mostraron eventos a similar temperatura en el rango 100-200°C, indicando que la presencia de Ni no modifica apreciablemente la facilidad de reducción de las especies Cu^{2+} , en similitud con lo observado en la Figura 3. El tercer evento ubicado a mayor temperatura es coincidente con la región de reducción de la muestra monometálica de Ni, sugiriendo que la reacción de algunas especies $Ni^{2+} \rightarrow Ni^0$ se encuentra catalizada por las partículas de Cu^0 previamente reducidas. Observando los consumos de H_2 reportados en la Tabla 2, se concluye que todos los sólidos involucran la reducción simultánea parcial del soporte CePr

durante los eventos ubicados entre 100 y 350°C. Ello implica la presencia de un efecto sinérgico entre la fase activa y el soporte, de la misma manera que se observó para los catalizadores impregnados sobre esferas.

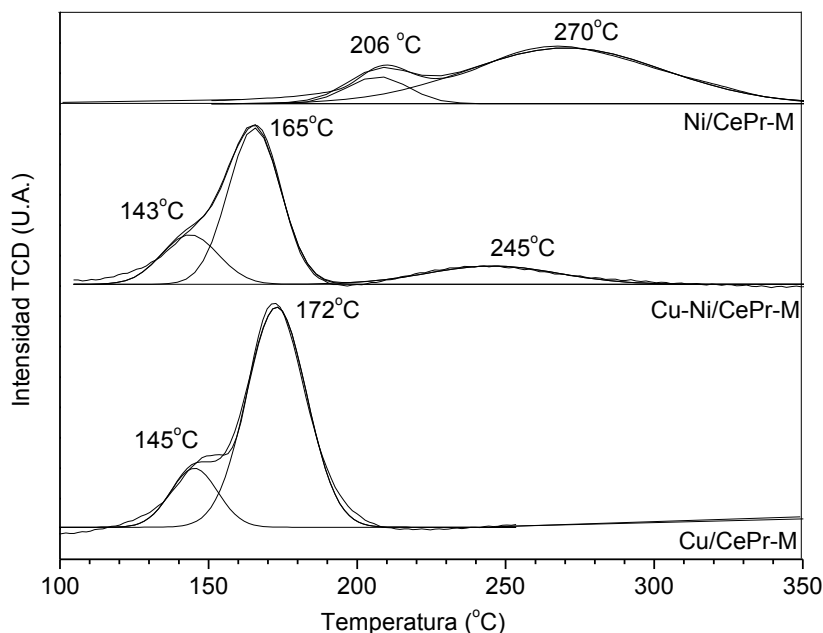


Figura 5: Deconvolución de la región de baja temperatura de los perfiles de reducción de los catalizadores impregnados sobre monolitos

3.2. Actividad catalítica

Todos los sólidos fueron evaluados en condiciones de reacción para analizar su desempeño como catalizadores para la reacción de Water Gas Shift. Los resultados para los catalizadores impregnados sobre esferas de alúmina se muestran en la Figura 6. Se observan conversiones apreciables en el rango 250-450 °C: el catalizador de Cu alcanzó el 50 % a la máxima temperatura, seguido luego por el bimetálico y el catalizador monometálico de Ni superó a los previos, alcanzando el 75% de conversión. Sin embargo, se halló CH₄ en la composición de la corriente gaseosa a la salida del reactor operado con este último catalizador, indicando que el mismo también favoreció la reacción de formación de metano, Ec. 2. La selectividad hacia la reacción de Water Gas Shift se presenta en la Figura 7. El sólido monometálico de Cu mostró la mejor selectividad del conjunto, mientras que aquel con Ni tuvo una clara tendencia a formar CH₄. El objetivo de la reacción de Water Gas Shift es emplearla como primera etapa de purificación del H₂ que se ha producido previamente en el reactor de reformado. Se busca entonces remover CO desde el 8 %v/v generado en la etapa de producción, hasta un 2 %v/v (requerimiento mínimo) o 1 %v/v (valor óptimo), sin pérdidas apreciables de H₂. Si bien la

reacción de metanación de CO, Ec. 2, contribuye con el objetivo de eliminar el CO como la WGS, también consume H_2 , por lo tanto dicha reacción debe ser moderada. Observando las estequiometrías de ambas reacciones, Ec. 1 y 2, se puede notar que la reacción de metanación consume 3 moles de H_2 por cada mol de CO, mientras que la reacción de WGS genera 1 mol de H_2 por cada mol de CO consumido. Por este motivo es posible definir una selectividad mínima, a partir de la cual se alcanza el objetivo de remover CO de la corriente gaseosa sin pérdida neta de H_2 .

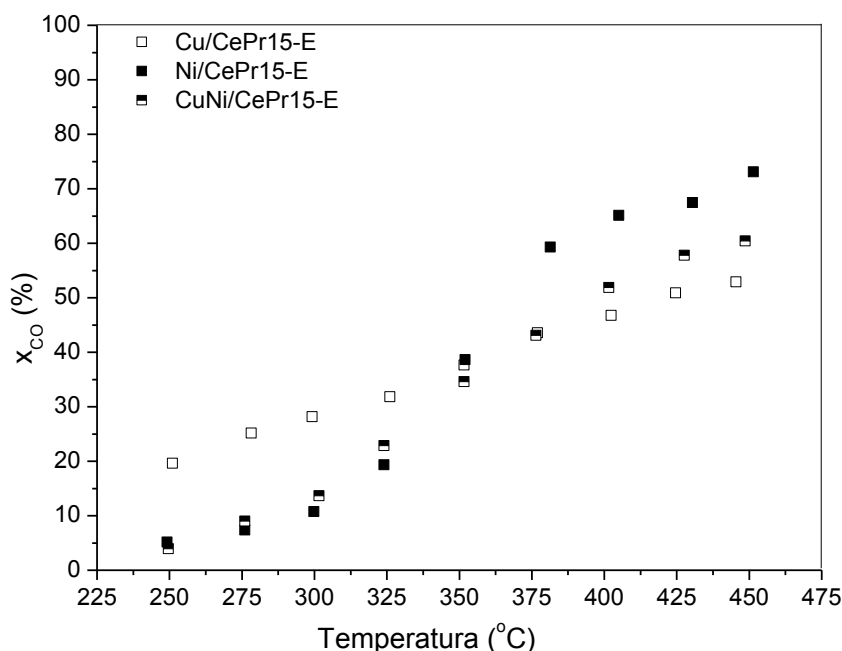


Figura 6: Conversión total de CO para los catalizadores impregnados sobre esferas.

Dicha selectividad se obtiene cuando el grado de avance de la reacción 1 es tres veces mayor al de la reacción 2, lo cual da como resultado una selectividad igual a 0,75. Este límite no es superado a ninguna temperatura de operación con el catalizador de Ni, pero si por ambos sólidos con Cu en su composición. En el caso del monometálico de Cu la selectividad es unitaria, sugiriendo que únicamente la WGS tiene lugar. Por otro lado el sólido bimetálico mostró un comportamiento intermedio, donde también se observó la presencia de CH_4 , pero con valores muy elevados de selectividad hacia WGS, superiores al 90%. Este comportamiento ha sido observado también en trabajos previos del grupo así como también en la literatura [13,14,19]. Grenoble y Estadt analizaron el comportamiento de varios metales activos para la WGS versus el calor de adsorción de CO, y encontraron una mayor velocidad de reacción intrínseca para el Cu en comparación con el Ni [20]. Concluyeron que debía existir una fuerza de interacción óptima entre el adsorbente y el adsorbato, de manera tal que la interacción sea lo suficientemente fuerte como para generar especies intermediarias, pero no tan fuerte como para evitar los pasos

subsecuentes de reacción. De hecho, Yu y colaboradores estudiaron el espectro de desorción de CO para una serie de aleaciones de Cu-Ni. Estos autores reportaron que la desorción de CO se favorecía para la fase pura de Cu en lugar de la de Ni, y que incluso una pequeña adición de Cu a la muestra de Ni tendía a favorecer la cinética de adsorción-desorción del CO [21]. En resumen, la presencia de una aleación Cu-Ni sería la responsable de gran selectividad hallada para el catalizador bimetalico.

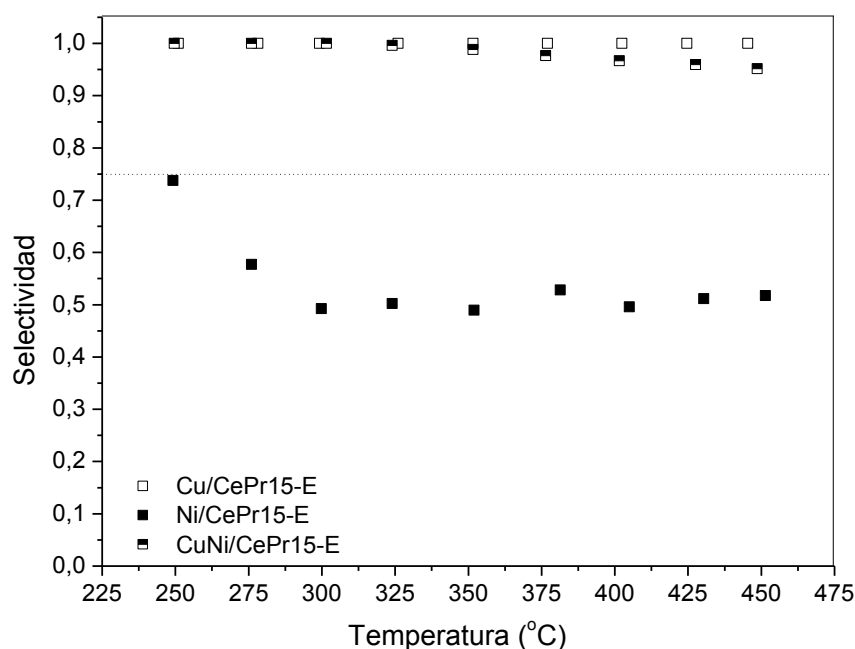


Figura 7: Selectividad hacia WGS para los catalizadores impregnados sobre esferas.

Los catalizadores impregnados sobre monolitos también fueron sometidos a ensayos de reacción, y los resultados de conversión y selectividad se reportan en las Figuras 8 y 9 respectivamente. La tendencia en actividad es igual a la observada para los sólidos preparados sobre esferas, aquel con Ni tuvo el mejor desempeño, seguido por el bimetalico y finalmente el monometalico de Cu. Sin embargo, en este caso, el catalizador de Ni alcanzó el 100% de conversión. Dicho valor de conversión aumenta abruptamente a 350°C, en coincidencia con la disminución en la selectividad, implicando que la reacción de metanación es en gran parte responsable de la conversión de CO. Por otro lado, el sólido bimetalico alcanzó valores de conversión más elevados en comparación con el mismo catalizador preparado sobre esferas, cercanos al 80% por encima de los 400°C. Observando la selectividad, se puede destacar que los valores superaron siempre el valor límite de 0,75, lo cual sugiere que se alcanzaron conversiones elevadas sin pérdida neta de H₂. Finalmente, el sólido monometalico de Cu mostró valores de conversión moderados y selectividad unitaria en todo el rango de temperaturas estudiado.

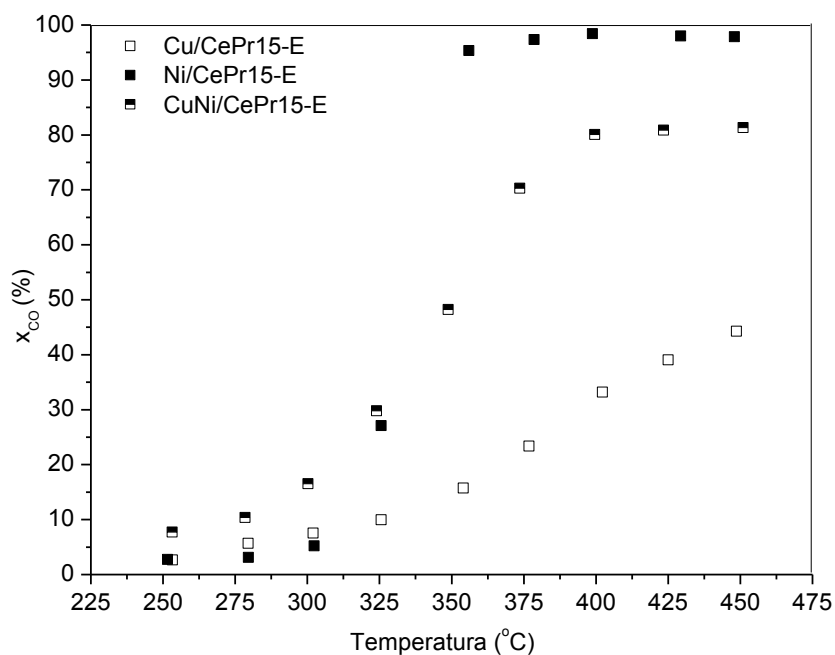


Figura 8: Conversión total de CO para los catalizadores impregnados sobre monolitos.

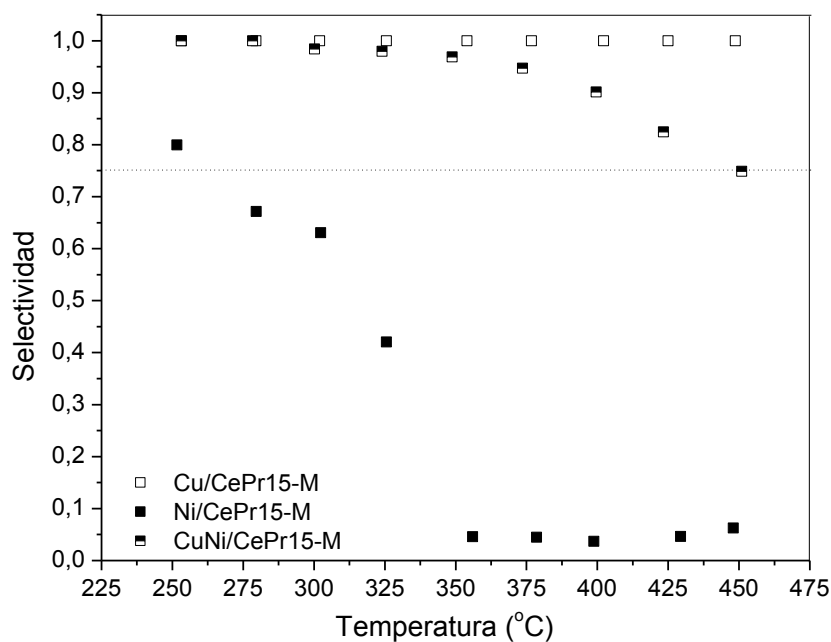


Figura 9: Selectividad hacia WGS para los catalizadores impregnados sobre monolitos.

4. Conclusiones

El presente trabajo se desprende de un estudio previo sobre el desempeño de catalizadores en polvo a base de Cu-Ni sobre ceria promovida con Pr en la reacción de WGS. El objetivo reside en el estudio de catalizadores para su aplicación a escala piloto, con igual composición pero preparados por impregnación sobre esferas de γ -Al₂O₃ o monolitos de cordierita forrados con γ -

Al_2O_3 . Se sintetizaron tres catalizadores sobre cada soporte estructural, dos monometálicos y un bimetálico. Los resultados BET mostraron que la impregnación de la fase activa produjo una disminución en el área, aunque dichos catalizadores retuvieron valores muy superiores a los catalizadores en polvo.

Los ensayos de reducción a temperatura programada de los catalizadores sobre esferas mostraron eventos a alta temperatura debido a la formación de una especie Ce-Pr-Al reducida, la cual no se modificó por la presencia de la fase activa. Se hallaron también eventos a baja temperatura donde se concluyó que ocurre la reducción de especies de la fase activa Cu^{2+} y/o Ni^{2+} en simultáneo con Ce^{4+} y/o Pr^{4+} . El análisis del perfil del sólido bimetálico mostró gran similitud en la posición de eventos respecto a la muestra monometálica de Cu, lo cual indicó que la facilidad de reducción de las especies de Cu no se modifican apreciablemente por la presencia del Ni. Sin embargo, se halló evidencia que sugiere que la reducción de especies de Ni^{2+} fueron catalizadas por el Cu^0 previamente generado durante el ensayo de TPR. Los catalizadores monolíticos presentaron perfiles de similares características, sugiriendo que no se introducen cambios apreciables en la facilidad de reducción debido al soporte estructural, a excepción del evento de alta temperatura (especie Ce-Pr-Al), el cual se encuentra ausente.

El desempeño de las muestras en la reacción WGS mostró que los sólidos con Ni tuvieron tendencia a generar CH_4 , contribuyendo a la remoción de CO pero disminuyendo la concentración de H_2 . Los sólidos monometálicos de Cu, por el contrario, mostraron conversiones moderadas, pero una selectividad absoluta hacia la reacción de WGS. Finalmente, los catalizadores bimetálicos tuvieron un comportamiento intermedio superando la conversión mostrada por los de Cu y la selectividad de los de Ni. De hecho, el catalizador monolítico con CuNi como fase activa alcanzó valores de conversión cercanos al 80% a 400°C , con selectividades siempre superiores a la mínima requerida. Por lo tanto, este catalizador se presenta como adecuado para su utilización a escala piloto.

Agradecimientos

Se agradece el financiamiento otorgado por la Universidad Buenos Aires y al CONICET

5. Referencias

- [1] C. Ratnasamy, J. Wagner, *Catalysis Review* 51, **2009**, 325-440.
- [2] M. Laborde, *Nuevas Fuentes de Energía y Medio Ambiente*, en: M. Laborde, M. Abello, P. Aguirre, N. Amadeo, J. Bussi, H. Corti, E. González-Suarez, M. Ortiz, V. Kafarov, A. Rodriguez

(Eds), Producción y Purificación de Hidrógeno a Partir de Bio-etanol y su Aplicación en Pilas de Combustible, Buenos Aires

[3] M. Zalc, D. Löffler, *Journal of Power Sources* 11, **2002**, 58-64.

[4] G. Jacobs, E. Chenu, P. Patterson, L. Williams, D. Sparks, G. Thomas, B. Davis, *Applied Catalysis A: General*, 258, **2004**, 203-214.

[5] K. Chayakul, T. Srithanratana, S. Hengrasmee, *Catalysis Today* 175, **2011**, 420-429.

[6] A. Gayen, M. Boaro, C. Leitenburg, J. Llorca, A. Trovarelli, *Journal of Catalysis* 270, **2010**, 285-298.

[7] S. Hilaire, X. Wang, T. Luo, R. Gorte, J. Wagner, *Applied Catalysis A: General* 215, **2001**, 271-278.

[8] Y. Li, Q. Fu, M. Flytzani-Stephanopoulos, *Applied Catalysis B: Environmental* 27, **2000**, 179-191.

[9] P. Djinovic, J. Levec, A. Pintar, *Catalysis Today* 138, **2008**, 222-227.

[10] K. Sato, K. Nagaoka, H. Nishiguchi, Y. Takita, *Journal of Japan Petroleum Institute* 52, **2009**, 295-296.

[11] X. Du, D. Zhang, L. Shi, R. Gao, J. Zhang, *Journal of Physical Chemistry C* 116, **2012**, 10009-10016.

[12] A. Duarte de Farias, D. Nguyen-Thanh, M. Fraga, *Applied Catalysis B: Environmental* 93, **2010**, 250-258.

[13] J. Lin, P. Biswas, V. Gulians, S. Misture, *Applied Catalysis A: General* 387, **2010**, 87-94.

[14] E. Poggio-Fraccari, F. Mariño, M. Laborde, G. Baronetti, *Applied Catalysis A: General* 460, **2013**, 15-20.

[15] E. Poggio-Fraccari, B. Irigoyen, G. Baronetti, F. Mariño, *Applied Catalysis A: General* 485, **2014**, 123-132.

[16] S. Damyanova, C. Perez, M. Schmal, J. Bueno, *Applied Catalysis A: General* 234, **2002**, 271-282.

[17] I. Luisetto, S. Tutia, C. Battocchio, S. Mastro, A. Sodo, *Applied Catalysis A: General* 500, **2015**, 12-22.

[18] E. Poggio-Fraccari, P. Giunta, F. Mariño, G. Baronetti, *Reaction Kinetics Mechanism and Catalysis*, In press (2017).

[19] V. Shinde, G. Madras. *Applied Catalysis B: Environmental* 123, **2002**, 367-378.

[20] D. Grenoble, M. Estadt, *Reaction, J. Catal.*, 67, **1981**, 90-102.

[21] K. Yu, D. Ling, W. Spicer, *J. Catal.* 44, **1976**, 373-384.



REFRACCIÓN MOLAR Y PROPIEDADES VOLUMÉTRICAS EN MEZCLAS DE ALCANODIOL CON ACETONITRILO

María del C. Grande^{1,*}, Carmen R. Barrero¹, Adriana E. Sarkozy¹, Jorge Álvarez Juliá²
y Carlos M. Marschoff³

¹Departamento de Química, FI-UBA, Buenos Aires, Argentina

²Departamento de Matemática, FI-UBA, Buenos Aires, Argentina

³Departamento de Ingeniería Química, FI-UBA, Buenos Aires, Argentina

*Autor corresponsal: E-mail: mgrande@fi.uba.ar

Recibido 28 de febrero de 2017, Aceptado en forma final el 19 de julio de 2017

Resumen

Se determinaron experimentalmente los valores de densidad, velocidad de sonido e índice de refracción de mezclas de 1,3-butanodiol + acetonitrilo a cinco temperaturas entre 293,15 y 323,15 K. Se calcularon los volúmenes molares de exceso, los volúmenes parciales molares, los coeficientes de expansión térmica, las compresibilidades isentrópicas y los valores de refracción molar de las mezclas. Se concluye que, a diferencia de lo que ocurre en mezclas de acetonitrilo con 1,2-alcandioles las desviaciones de la idealidad en el sistema estudiado deben adjudicarse a la capacidad de las moléculas de acetonitrilo para ocupar espacios en el volumen libre del diol.

Abstract

Density, sound velocity and refractive index of 1,3-butanediol + acetonitrile mixtures were measured at five temperatures from 293,15 to 323,15 K. Excess molar volumes, partial molar volumes, thermal expansion coefficients, isentropic compressibility and molar refraction values were calculated. It is concluded that, as is not the case with 1,2-alkanediols, deviations from ideality in this system should be assigned to the ability of the smaller acetonitrile molecules to occupy free volume space of 1,3-butanediol.

Palabras clave: mezclas líquidas, velocidad del sonido, índice de refracción, desviación de la idealidad

Keywords: liquid mixtures, sound velocity, refractive index, deviation from ideality

1. Introducción

Los dioles alifáticos son compuestos de interés por sus aplicaciones en la industria farmacéutica [1,2] y por su papel como reactivos en la síntesis de varios polímeros. Si bien existen varios trabajos que reportan datos sobre mezclas de dioles con agua [3-6], hasta donde

sabemos, hay escasos trabajos sobre mezclas de dioles con solventes no acuosos entre los cuales se señala el estudio de Iloukhani et al. acerca de soluciones de acetonitrilo con 1,2-alcanodiolos [7]. No hay estudios realizados sobre mezclas de acetonitrilo con dioles del tipo 1,3.

El 1,3-butanodiol tiene importantes aplicaciones en productos cosméticos y como solvente no tóxico para la preparación de soluciones y suspensiones estériles de uso farmacéutico. Además, participa en un importante número de reacciones de síntesis de diferentes tipos de polímeros. Resulta de interés el estudio de sus mezclas con un compuesto como el acetonitrilo que tiene amplio uso como solvente en los procesos industriales.

Por lo tanto, se decidió realizar determinaciones experimentales sobre mezclas de 1,3-butanodiol (1) + acetonitrilo (2) del índice de refracción, la velocidad del sonido y la densidad, calcular las propiedades derivadas y correlacionar los resultados con los de otras mezclas de alcanodiol + acetonitrilo.

El estudio de la propagación del ultrasonido en los sistemas líquidos y sólidos se ha consolidado como un medio eficaz para el examen de algunas propiedades físicas de los materiales. Los datos obtenidos de la velocidad del sonido en mezclas de líquidos y su variación con la concentración de los componentes, ayudan a comprender la naturaleza de las interacciones moleculares en las mezclas.

En el ámbito de la investigación y desarrollo, se está explorando la posibilidad de extender el uso de los sensores ultrasónicos como complemento de los sensores de conductividad y temperatura, ya ampliamente utilizados en las plantas industriales actuales. La medición de la velocidad del sonido permite obtener información relevante para el control de procesos. Una cuestión importante es el establecimiento de correlaciones entre la concentración, la temperatura y la velocidad del sonido para poder consolidar algoritmos para el procesamiento de los datos obtenidos y su correlación con la calidad del producto.

2. Materiales y Métodos

Se utilizó 1,3-butanodiol anhidro (1,3-BD) y acetonitrilo (AN) grado espectroscópico, provistos por Sigma Aldrich, con fracción másica mayor a 0,99. El análisis por cromatografía mostró agua como única impureza con una fracción molar menor a 0,0010. Las soluciones se prepararon por pesada utilizando una balanza con una precisión de 10^{-5} g.

Tabla 1. Valores experimentales de la densidad, ρ , la velocidad del sonido, u , y el índice de refracción, n_D , en el sistema 1,3-BD (1) + AN(2) a temperaturas de 293,15 a 323,15 K

| x_2 | T/K | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 |
| | $\rho/(g \cdot cm^{-3})$ | | | | | $u/(m \cdot s^{-1})$ | | | | | n_D | | | | |
| 0,0000 | 1,00354 | 1,00013 | 0,99384 | 0,98665 | 0,98314 | 1538,29 | 1523,61 | 1494,82 | 1469,60 | 1455,91 | 1,33298 | 1,33249 | 1,33129 | 1,32972 | 1,32879 |
| 0,02994 | 1,00069 | 0,99695 | 0,99038 | 0,98284 | 0,97909 | 1531,36 | 1517,19 | 1488,67 | 1463,49 | 1449,98 | 1,33701 | 1,33650 | 1,33506 | 1,33334 | 1,33236 |
| 0,05885 | 0,99717 | 0,99353 | 0,98668 | 0,97899 | 0,97518 | 1524,78 | 1510,69 | 1482,16 | 1456,67 | 1442,88 | 1,34367 | 1,34295 | 1,34108 | 1,33922 | 1,33821 |
| 0,07878 | 0,99496 | 0,99125 | 0,98409 | 0,97627 | 0,97243 | 1520,09 | 1505,98 | 1477,30 | 1451,56 | 1437,68 | 1,34757 | 1,34622 | 1,34455 | 1,34237 | 1,34123 |
| 0,10926 | 0,99101 | 0,98722 | 0,97995 | 0,97193 | 0,96806 | 1512,69 | 1498,46 | 1469,44 | 1443,28 | 1429,19 | 1,35209 | 1,35098 | 1,34868 | 1,34637 | 1,34512 |
| 0,15282 | 0,98530 | 0,98116 | 0,97370 | 0,96568 | 0,96165 | 1501,54 | 1487,03 | 1457,49 | 1430,78 | 1416,44 | 1,35717 | 1,35531 | 1,35263 | 1,35028 | 1,34889 |
| 0,20869 | 0,97728 | 0,97308 | 0,96534 | 0,95697 | 0,95283 | 1486,01 | 1471,19 | 1441,28 | 1413,80 | 1399,14 | 1,36076 | 1,35936 | 1,35624 | 1,35347 | 1,35187 |
| 0,25567 | 0,97019 | 0,96579 | 0,95784 | 0,94918 | 0,94499 | 1472,38 | 1457,22 | 1426,95 | 1398,96 | 1384,21 | 1,36842 | 1,36649 | 1,36285 | 1,35938 | 1,35784 |
| 0,35973 | 0,95291 | 0,94824 | 0,93970 | 0,93059 | 0,92620 | 1441,93 | 1426,19 | 1394,54 | 1365,44 | 1350,40 | 1,37297 | 1,37104 | 1,36684 | 1,36334 | 1,36163 |
| 0,46627 | 0,93291 | 0,92786 | 0,91881 | 0,90937 | 0,90474 | 1410,91 | 1394,01 | 1361,30 | 1330,91 | 1315,10 | 1,37778 | 1,37578 | 1,37110 | 1,36738 | 1,36537 |
| 0,54632 | 0,91608 | 0,91073 | 0,90142 | 0,89176 | 0,88690 | 1386,07 | 1369,42 | 1336,41 | 1305,04 | 1289,06 | 1,37998 | 1,37785 | 1,37333 | 1,36920 | 1,36704 |
| 0,65484 | 0,89060 | 0,88485 | 0,87529 | 0,86531 | 0,86024 | 1354,98 | 1338,36 | 1304,26 | 1271,28 | 1254,86 | 1,38112 | 1,37889 | 1,37442 | 1,36992 | 1,36751 |
| 0,75280 | 0,86401 | 0,85870 | 0,84872 | 0,83838 | 0,83326 | 1330,99 | 1313,90 | 1278,50 | 1244,32 | 1227,41 | 1,38141 | 1,37918 | 1,37462 | 1,36991 | 1,36760 |
| 0,84647 | 0,83560 | 0,83035 | 0,82015 | 0,80953 | 0,80429 | 1314,67 | 1296,42 | 1259,11 | 1222,71 | 1204,68 | 1,38143 | 1,37911 | 1,37445 | 1,36963 | 1,36717 |
| 0,92636 | 0,80900 | 0,80364 | 0,79314 | 0,78228 | 0,77692 | 1304,39 | 1285,30 | 1247,18 | 1208,75 | 1189,75 | 1,38128 | 1,37891 | 1,37417 | 1,36925 | 1,36676 |
| 0,95927 | 0,79730 | 0,79194 | 0,78127 | 0,77032 | 0,76488 | 1301,89 | 1282,62 | 1243,34 | 1204,04 | 1184,58 | 1,38108 | 1,37865 | 1,37385 | 1,36886 | 1,36631 |
| 0,97874 | 0,79016 | 0,78477 | 0,77404 | 0,76304 | 0,75758 | 1300,59 | 1280,72 | 1240,81 | 1201,28 | 1181,49 | 1,38080 | 1,37832 | 1,37345 | 1,36839 | 1,36581 |
| 1,0000 | 0,78207 | 0,77669 | 0,76591 | 0,75485 | 0,74936 | 1298,96 | 1278,59 | 1238,21 | 1198,15 | 1178,18 | 1,38047 | 1,37796 | 1,37306 | 1,36791 | 1,36551 |

Las mediciones de densidad (ρ) y velocidad de sonido (u) entre 293,15 K y 323,15 K se realizaron con un equipo Anton Paar DSA 5000, que incluye un densímetro de tubo vibratorio y un analizador de velocidad de sonido, con control de temperatura de 0.01 K. El equipo se calibró utilizando aire y agua ultra pura a presión atmosférica. La precisión de las mediciones fue de $1 \cdot 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ y $0,1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivamente.

El índice de refracción (n_D) se midió utilizando un refractómetro digital automático Abbemat RXA 156 de Anton Paar con una resolución de 10^{-6} nD y una precisión de 10^{-5} nD. El equipo incorpora un termostato de efecto Peltier que permite un control de temperatura de 0,01 K. A cada temperatura de trabajo se calibró el equipo empleando agua ultra pura.

3. Resultados

Los valores obtenidos, para la densidad, la velocidad del sonido y el índice de refracción de los solventes puros, están en buen acuerdo con los datos de la literatura.

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para las tres magnitudes en función de la composición de las soluciones a las temperaturas utilizadas.

Tabla 2. Volumen molar de exceso, V^E , coeficiente de expansión térmica, α , para el sistema 1,3-BD (1) + AN(2) con $T = (293,15 \text{ a } 323,15) \text{ K}$.

| x_2 | T/K | | | | | T/K | | | | |
|---------------------|---|--------|--------|--------|--------|---------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 |
| | $V^E \text{ (cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$ | | | | | α / kK^{-1} | | | | |
| 0,0000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,69 | 0,69 | 0,68 | 0,68 | 0,68 |
| 0,0299 ₄ | -0,095 | -0,070 | -0,056 | -0,034 | -0,017 | 0,73 | 0,73 | 0,72 | 0,72 | 0,72 |
| 0,0588 ₅ | -0,126 | -0,116 | -0,086 | -0,060 | -0,043 | 0,75 | 0,75 | 0,74 | 0,74 | 0,73 |
| 0,0787 ₈ | -0,171 | -0,157 | -0,108 | -0,077 | -0,059 | 0,77 | 0,77 | 0,76 | 0,76 | 0,75 |
| 0,1092 ₆ | -0,198 | -0,182 | -0,134 | -0,095 | -0,080 | 0,79 | 0,79 | 0,78 | 0,77 | 0,77 |
| 0,1528 ₂ | -0,246 | -0,207 | -0,159 | -0,134 | -0,113 | 0,82 | 0,81 | 0,81 | 0,80 | 0,80 |
| 0,2086 ₉ | -0,279 | -0,243 | -0,192 | -0,155 | -0,134 | 0,85 | 0,85 | 0,84 | 0,83 | 0,83 |
| 0,2556 ₇ | -0,304 | -0,261 | -0,208 | -0,163 | -0,145 | 0,89 | 0,88 | 0,87 | 0,87 | 0,86 |
| 0,3597 ₃ | -0,330 | -0,282 | -0,220 | -0,171 | -0,154 | 0,96 | 0,95 | 0,95 | 0,94 | 0,93 |
| 0,4662 ₇ | -0,328 | -0,269 | -0,206 | -0,166 | -0,147 | 1,03 | 1,03 | 1,02 | 1,01 | 1,00 |
| 0,5463 ₂ | -0,305 | -0,237 | -0,183 | -0,152 | -0,128 | 1,09 | 1,08 | 1,07 | 1,06 | 1,05 |
| 0,6548 ₄ | -0,258 | -0,179 | -0,146 | -0,124 | -0,103 | 1,16 | 1,16 | 1,14 | 1,13 | 1,12 |
| 0,7528 ₀ | -0,162 | -0,131 | -0,104 | -0,086 | -0,076 | 1,23 | 1,22 | 1,21 | 1,19 | 1,18 |
| 0,8464 ₇ | -0,075 | -0,062 | -0,052 | -0,041 | -0,037 | 1,30 | 1,29 | 1,27 | 1,26 | 1,25 |
| 0,9263 ₆ | -0,028 | -0,019 | -0,015 | -0,010 | -0,008 | 1,38 | 1,37 | 1,35 | 1,33 | 1,32 |
| 0,9592 ₇ | -0,016 | -0,011 | -0,006 | -0,003 | -0,001 | 1,41 | 1,40 | 1,38 | 1,37 | 1,36 |
| 0,9787 ₄ | -0,010 | -0,007 | -0,003 | -0,002 | -0,001 | 1,43 | 1,42 | 1,40 | 1,38 | 1,37 |
| 1,0000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 1,46 | 1,45 | 1,43 | 1,40 | 1,39 |

4. Discusión

Los valores del volumen molar de exceso se calcularon de acuerdo con la ecuación:

$$V^E = \frac{x_1 M_1 + x_2 M_2}{\rho} - \left(\frac{x_1 M_1}{\rho_1^*} + \frac{x_2 M_2}{\rho_2^*} \right) \quad (1)$$

Donde M_1 y M_2 son las masas moleculares de los componentes. Los valores obtenidos se detallan en la Tabla 2. Los volúmenes molares de exceso a 293,15 K se grafican en la Figura 1 junto con los datos publicados para mezclas de 1,2-alcanodiol + AN.

El coeficiente de expansión térmica, α , se obtuvo a través de la expresión:

$$\alpha = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_{p,x} \quad (2)$$

Siendo V el volumen molar de la mezcla. Los valores calculados se listan en la Tabla 2.

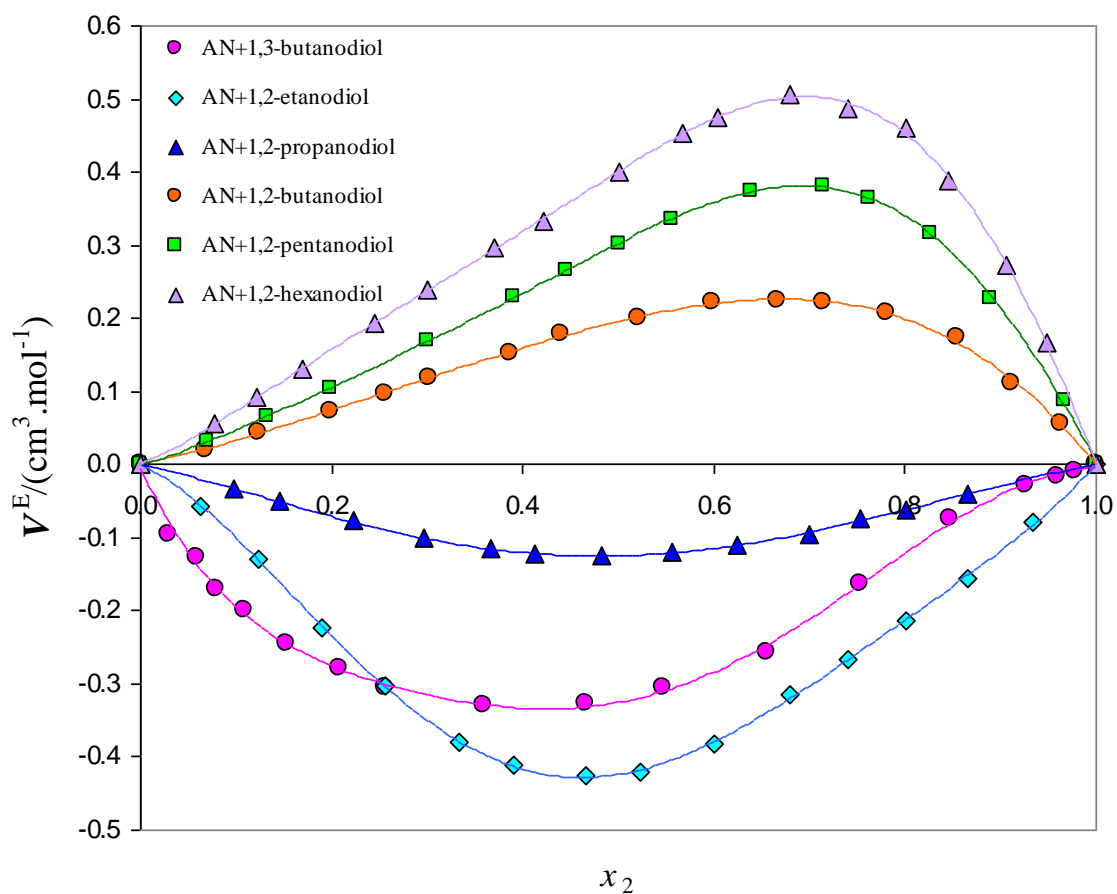


Figura 1. Volúmenes molares de exceso a $T= 293,15$ K para sistemas alcanodiol + AN.

Se calculó, a partir de los datos de velocidad del sonido y densidad, la compresibilidad isentrópica empleando la ecuación de Laplace:

$$\kappa_s = u^{-2} \rho^{-1} \quad (3)$$

y la compresibilidad isentrópica de exceso, de acuerdo con:

$$\kappa_s^E = \kappa_s - \kappa_s^{id} \quad (4)$$

donde κ_s^{id} se calcula como en [8-9]

$$\kappa_s^{id} = \sum_{i=1}^2 \phi_i \left[\kappa_{s,i}^* + \frac{TV_i^* \alpha_i^{*2}}{C_{P,i}^*} \right] - \left[\frac{T(\sum x_i V_i^*)(\sum \phi_i \alpha_i^*)^2}{\sum x_i C_{P,i}^*} \right] \quad (5)$$

donde $\kappa_{s,i}^*$, V_i^* , α_i^* , $C_{P,i}^*$ son, respectivamente, la compresibilidad isentrópica, el volumen molar, el coeficiente de expansión térmica y la capacidad calorífica molar de los componentes puros y ϕ_i es la fracción en volumen de cada componente. Los valores obtenidos para esta magnitud se grafican en la Figura 2.

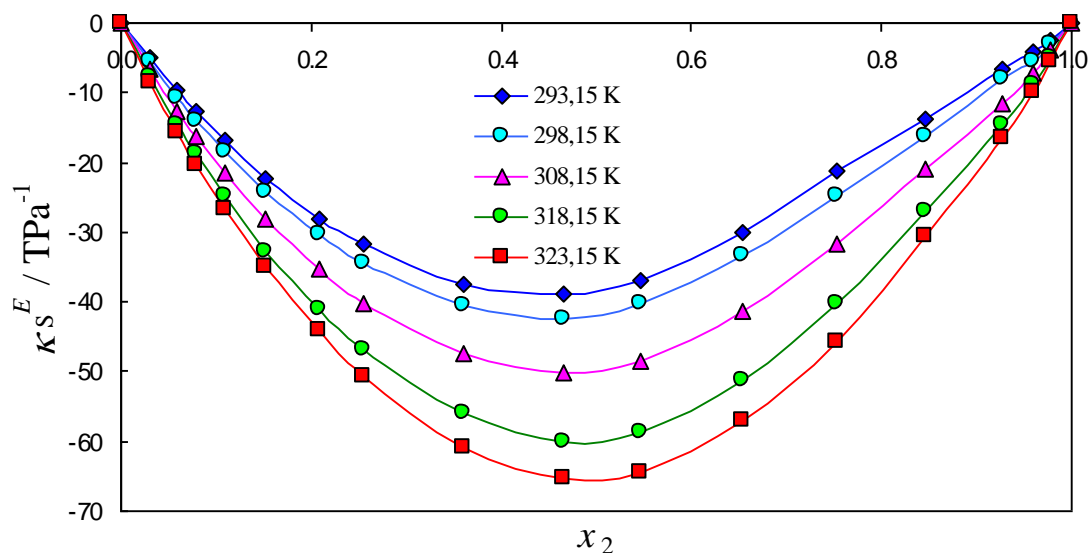


Figura 2. Exceso de compresibilidad isentrópica para el sistema 1,3-BD(1) + AN(2).

Los volúmenes parciales molares de cada componente (V_i) se obtuvieron mediante la ecuación:

$$V_i = M_i \left[\rho^{-1} - \frac{x_j}{M_i} (x_1 M_1 + x_2 M_2) \frac{\partial \rho^{-1}}{\partial x_j} \right] \quad (6)$$

Se ajustó la curva de densidad en función de la composición con la función exponencial propuesta por nosotros como forma superadora de la aproximación de Redlich – Kister [10]. Los valores obtenidos para ambos componentes, representados en la Figura 3, se detallan en la Tabla 3.

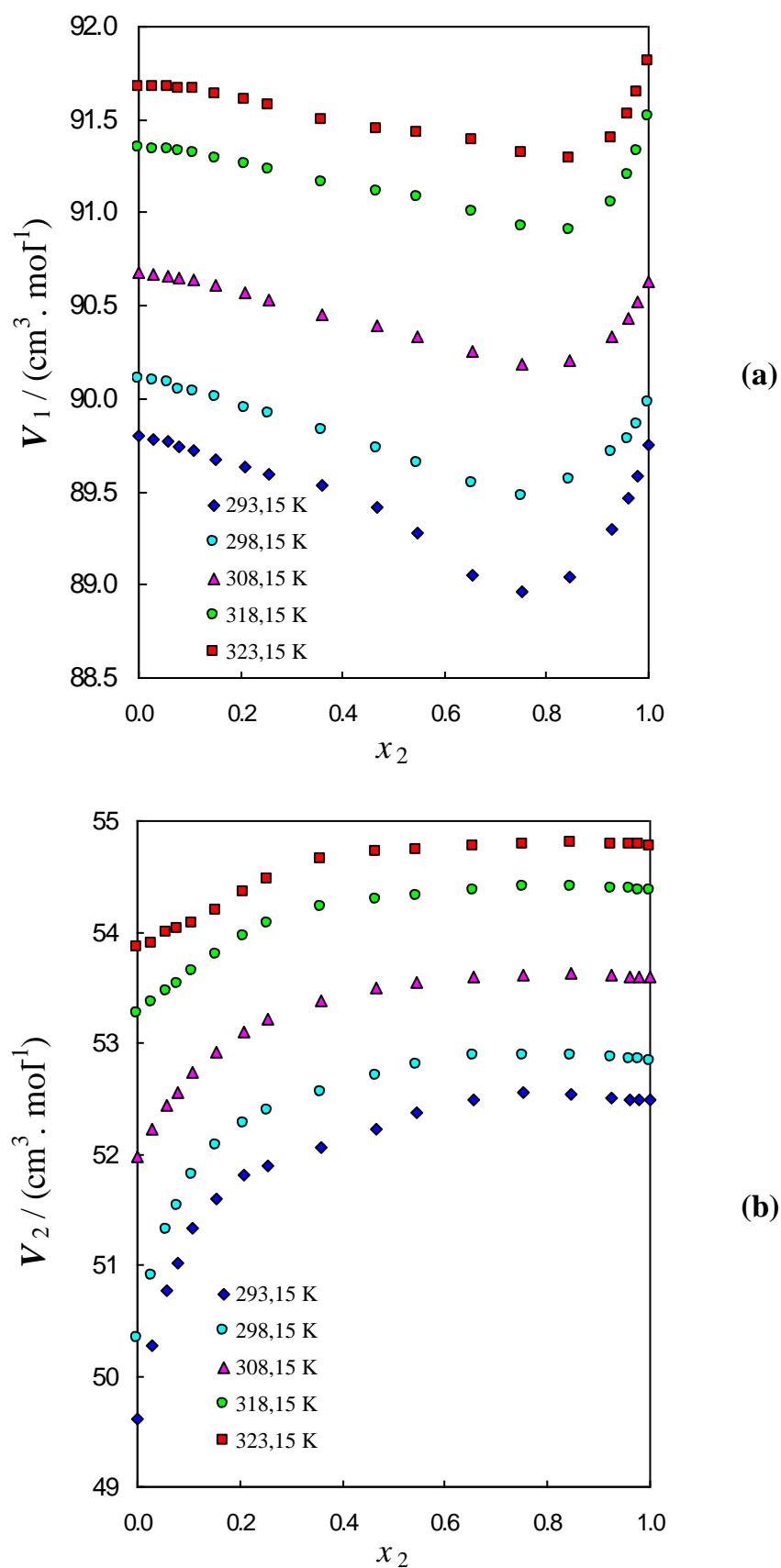


Figura 3. (a) Volúmenes parciales molares del 1,3-BD, V_1 , y (b) volúmenes parciales molares del AN, V_2 , para el sistema 1,3-BD (1) + AN (2).

Table 3. Volúmenes parciales molares del 1,3-BD, V_1 , y del AN, V_2 , para el sistema 1,3-BD (1) + AN (2).

| x_2 | T/K | | | | | T/K | | | | |
|---------------------|---|--------|--------|--------|--------|---|--------|--------|--------|--------|
| | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 |
| | $V_1 / (\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1})$ | | | | | $V_2 / (\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1})$ | | | | |
| 0,0000 | 89,80 | 90,11 | 90,68 | 91,35 | 91,68 | 49,60 | 50,33 | 51,98 | 53,26 | 53,86 |
| 0,0299 ₄ | 89,78 | 90,10 | 90,67 | 91,34 | 91,68 | 50,27 | 50,90 | 52,23 | 53,36 | 53,90 |
| 0,0588 ₅ | 89,77 | 90,08 | 90,66 | 91,34 | 91,67 | 50,77 | 51,31 | 52,44 | 53,46 | 54,00 |
| 0,0787 ₈ | 89,74 | 90,05 | 90,65 | 91,33 | 91,67 | 51,02 | 51,53 | 52,56 | 53,54 | 54,02 |
| 0,1092 ₆ | 89,72 | 90,04 | 90,64 | 91,32 | 91,66 | 51,33 | 51,80 | 52,73 | 53,65 | 54,08 |
| 0,1528 ₂ | 89,67 | 90,01 | 90,61 | 91,29 | 91,64 | 51,60 | 52,07 | 52,92 | 53,80 | 54,20 |
| 0,2086 ₉ | 89,63 | 89,95 | 90,57 | 91,26 | 91,61 | 51,80 | 52,28 | 53,11 | 53,96 | 54,36 |
| 0,2556 ₇ | 89,60 | 89,92 | 90,53 | 91,23 | 91,58 | 51,90 | 52,39 | 53,22 | 54,07 | 54,48 |
| 0,3597 ₃ | 89,53 | 89,84 | 90,46 | 91,17 | 91,50 | 52,05 | 52,56 | 53,38 | 54,22 | 54,65 |
| 0,4662 ₇ | 89,42 | 89,74 | 90,39 | 91,11 | 91,45 | 52,23 | 52,70 | 53,49 | 54,29 | 54,72 |
| 0,5463 ₂ | 89,28 | 89,65 | 90,34 | 91,08 | 91,43 | 52,36 | 52,80 | 53,55 | 54,32 | 54,74 |
| 0,6548 ₄ | 89,05 | 89,54 | 90,25 | 91,01 | 91,39 | 52,49 | 52,88 | 53,60 | 54,37 | 54,77 |
| 0,7528 ₀ | 88,96 | 89,48 | 90,19 | 90,93 | 91,32 | 52,55 | 52,89 | 53,62 | 54,40 | 54,79 |
| 0,8464 ₇ | 89,04 | 89,56 | 90,20 | 90,90 | 91,29 | 52,54 | 52,88 | 53,62 | 54,41 | 54,80 |
| 0,9263 ₆ | 89,29 | 89,71 | 90,33 | 91,05 | 91,40 | 52,50 | 52,86 | 53,61 | 54,39 | 54,79 |
| 0,9592 ₇ | 89,47 | 89,78 | 90,44 | 91,20 | 91,53 | 52,49 | 52,85 | 53,60 | 54,38 | 54,78 |
| 0,9787 ₄ | 89,59 | 89,86 | 90,52 | 91,33 | 91,64 | 52,49 | 52,85 | 53,60 | 54,38 | 54,78 |
| 1,0000 | 89,75 | 89,98 | 90,63 | 91,51 | 91,81 | 52,48 | 52,84 | 53,59 | 54,37 | 54,77 |

Por otro lado, se representa en la Figura 4 el resultado del cálculo de la desviación del índice de refracción [12-13]:

$$\Delta_{\phi} n = n - (\phi_1 n_1 + \phi_2 n_2) \quad (7)$$

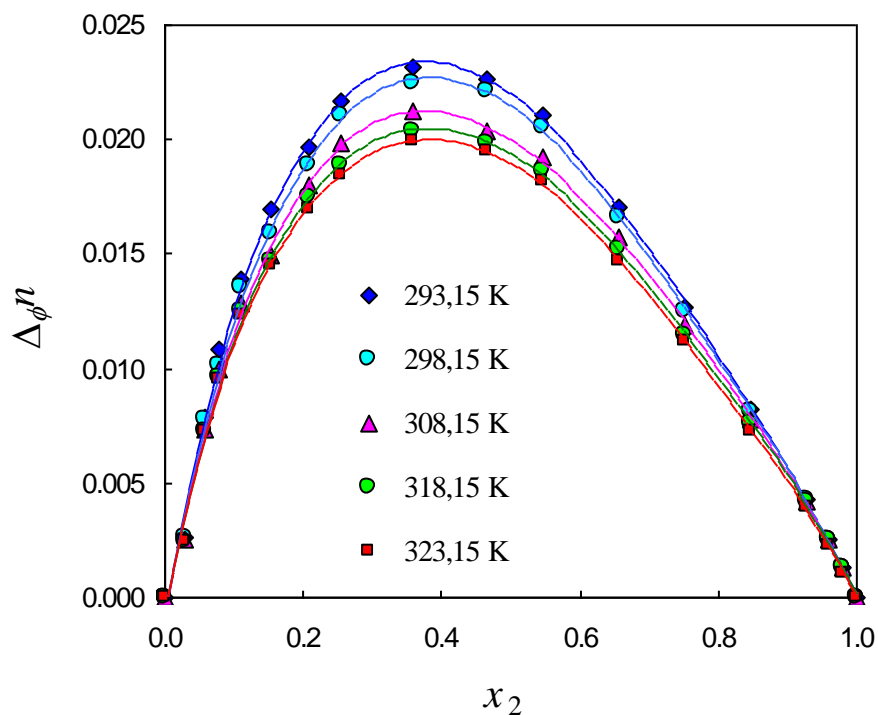


Fig. 4. Desviación del índice de refracción, $\Delta_{\phi}n$, para el sistema 1,3-BD (1) + AN (2).

Se presentan en la Tabla 4 los valores calculados de la refracción molar:

$$\mathbf{R} = \mathbf{V} \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \quad (8)$$

La desviación de la idealidad de la refracción molar se grafica en la Figura 5.

$$\Delta_x \mathbf{R} = \mathbf{R} - (x_1 \mathbf{R}_1^0 + x_2 \mathbf{R}_2^0) \quad (9)$$

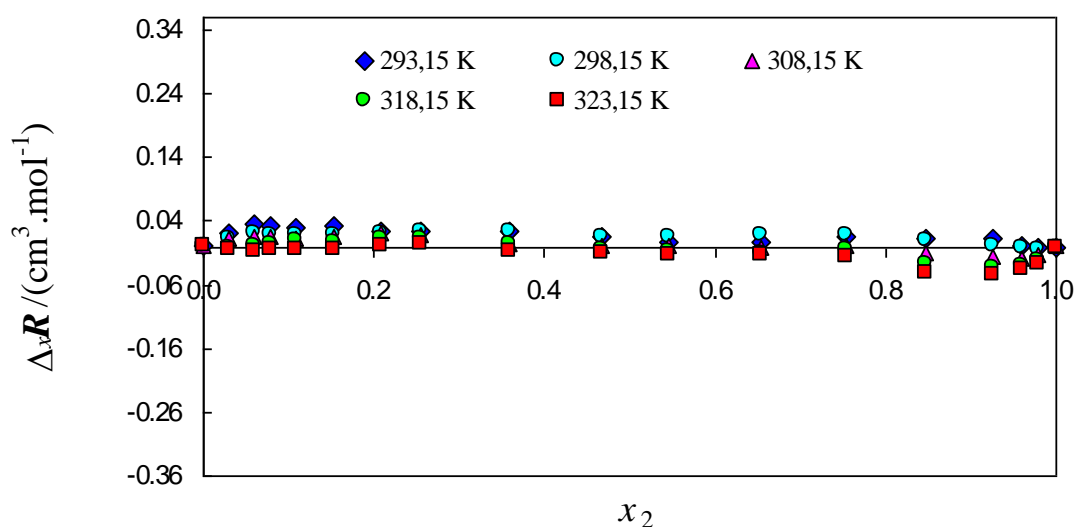


Figura 5. Desviación de la refracción molar, $\Delta_x \mathbf{R}$, para el sistema 1,3-BD (1) + AN (2).

Table 4. Refracción molar, R , para el sistema 1,3-BD (1) + AN (2) con $T=$ (293,15 a 323,15) K.

| x_2 | T/K | | | | |
|---------------------|---------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 293,15 | 298,15 | 308,15 | 318,15 | 323,15 |
| | $R/(cm^3 \cdot mol^{-1})$ | | | | |
| 0,0000 | 23,72 | 23,70 | 23,66 | 23,64 | 23,66 |
| 0,0299 ₄ | 23,36 | 23,34 | 23,30 | 23,26 | 23,28 |
| 0,0588 ₅ | 23,01 | 22,98 | 22,94 | 22,91 | 22,92 |
| 0,0787 ₈ | 22,76 | 22,73 | 22,69 | 22,66 | 22,68 |
| 0,1092 ₆ | 22,37 | 22,35 | 22,31 | 22,28 | 22,29 |
| 0,1528 ₂ | 21,83 | 21,80 | 21,77 | 21,74 | 21,75 |
| 0,2086 ₉ | 21,11 | 21,10 | 21,07 | 21,05 | 21,06 |
| 0,2556 ₇ | 20,52 | 20,51 | 20,48 | 20,46 | 20,47 |
| 0,3597 ₃ | 19,21 | 19,21 | 19,17 | 19,15 | 19,16 |
| 0,4662 ₇ | 17,86 | 17,86 | 17,83 | 17,82 | 17,83 |
| 0,5463 ₂ | 16,84 | 16,85 | 16,83 | 16,81 | 16,83 |
| 0,6548 ₄ | 15,47 | 15,49 | 15,47 | 15,46 | 15,47 |
| 0,7528 ₀ | 14,25 | 14,26 | 14,25 | 14,24 | 14,24 |
| 0,8464 ₇ | 13,06 | 13,08 | 13,07 | 13,05 | 13,05 |
| 0,9263 ₆ | 12,06 | 12,07 | 12,06 | 12,05 | 12,05 |
| 0,9592 ₇ | 11,63 | 11,65 | 11,65 | 11,64 | 11,64 |
| 0,9787 ₄ | 11,38 | 11,40 | 11,41 | 11,41 | 11,41 |
| 1,0000 | 11,12 | 11,14 | 11,16 | 11,16 | 11,17 |

Se comprueba que la desviación de la idealidad resulta considerablemente menor que el volumen de exceso:

$$\Delta_x R \ll V^E \quad (10)$$

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos indican que hay un mínimo de V^E , de κ_S^E y de $\Delta_\phi n$ alrededor de $x_{AN}=0,4$. Es interesante notar que el V^E de esta mezcla es fuertemente negativo, comparable al que presenta la mezcla 1,2-etanodiol + AN, en tanto que para la mezcla 1,2-butanodiol + AN la desviación es positiva.

El 1,3-butanodiol establece puente de hidrógeno intramolecular o bien intermolecular, el 1,2-butanodiol establece puente de hidrógeno intermolecular [11]. Por lo tanto, el 1,3-butanodiol puede proporcionar mejor entorno de volumen libre a moléculas de menor tamaño como las del AN.

Por otro lado, el hecho de que $\Delta_x R \ll V^E$ indica que el comportamiento de la mezcla se puede describir en términos de un modelo de esferas rígidas [12-13].

En consecuencia, es posible interpretar los resultados obtenidos en función de la capacidad de las moléculas de AN de ocupar el volumen libre en el 1,3-butanodiol líquido y que ese proceso de ocupación del volumen libre se completa alrededor de la composición $x_{AN} = 0,4$.

6. Referencias

- [1] M.J. Hendrix, L.M. Postovit, R.E.B. Seftor, A. Elsiabeth, U.S. Patent 8975037 (2015).
- [2] J. Weikard, D. Greszta-Franz, W. Fischer, J. Schmitz, H. Mundstock, C. Detrembleur, U.S. Patent 8980970 (2015).
- [3] G. Czezhowski, B. Zywuicki, J. Jadzyn, J. Chem. Eng. Data 33 (1988) 55-57.
- [4] J. George, N.V. Sastry, J. Chem. Eng. Data 48 (2003) 1529-1539.
- [5] C. Yang, M. Peisheng, Q. Zhou, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 582-587.
- [6] I. Cibulka, L. Hnědkovský, J.C. Fontaine, K. Sosnkowska-Kehiaian, H.V.Kehiaian, Physical Chemistry 23 (2009) 10936-10940.
- [7] H. Iloukhani, J.B. Parsa, M. Soltanieh, J. Solution Chem. 30 (2001) 807-814.
- [8] W.E. Acree Jr., J. Chem. Eng. Data 28 (1983) 215-216.
- [9] S.L. Oswal, V. Pandiyan, B. Krishnakumar, P. Vasantharani, Thermochim. Acta. 507 (2010) 27-34.
- [10] M.C. Grande, J. Alvarez Juliá, C.R. Barrero, C.M. Marschoff, H.L. Bianchi, J. Chem. Thermodyn. 38 (2006) 760-768.
- [11] D. Chopra, T.N. Guru Row, E. Arunan, R.A. Klein, J. Mol. Structure 964 (2010) 126-133.
- [12] P. Brocos, A. Pineiro, R. Bravo, A. Amigo, Phys. Chem. Chem. Phys. 5 (2003) 550-557.
- [13] P. Brocos, A. Amigo, Recent Res. Devel. Chemical Engg. 6 (2005) 47-84.



*Journal of the
Argentine
Chemical Society*

HIGH PRECISION GAS SENSORS BUILT WITH CERAMIC NANOFILMS

Mariana P. Poiasina¹, Mario F. Bianchetti², Víctor Wittemberg², Cristian L. Arrieta³,
Héctor Lacomí³, Noemí E. Walsøe de Reca^{1*}

¹ DEINSO-CITEDEF- UNIDEF (MINDEF-CONICET), Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina

² Dept. Química Aplicada, CITEDEF, Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina

³ División Microelectrónica- CITEDEF, Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina

CITEDEF: Juan Bautista de la Salle 4397, (B1603ALO)

*Corresponding Author: walsoe@citedef.com.ar

Recibido 1° de Marzo de 2017; Aprobado en forma final 3 de julio de 2017

Resumen

Semiconductores como el SnO₂ (puros o dopados), han sido intensamente utilizados para construir sensores de gases de película gruesa de tipo resistivo que permitan detectar gases tóxicos o combustibles: NO_x, SO₂, CO, H₂, CH₄ o VOCs (Volatile Organic Compounds). Los sensores convencionales basados en SnO₂ microcristalino resultan interesantes debido a su alta sensibilidad y a su temperatura de operación (T_{op}) relativamente baja (350-450)°C. Los autores han probado que la sensibilidad de varios de los sensores, construidos en el DEINSO-CITEDEF, aumenta en (30-35)% y la T_{op} disminuye de (350-450)°C a un rango de (180-220)°C si el SnO₂ microcristalino convencional es reemplazado por SnO₂ nanocristalino para la construcción de los dispositivos. En consecuencia, en los últimos años, se han sintetizado polvos nanocristalinos, con una alta relación [superficie/volumen] y se han empleado con mejoras considerables en los dispositivos. Los sensores de tipo resistivo operan en presencia de oxígeno y se han estudiado los mecanismos de sensado para los casos de SnO₂ micro- y nanocristalino. El objetivo de este trabajo fue construir un sensor de película fina con SnO₂ puro nanocristalino para obtener un dispositivo para detectar ppm de hidrógeno en aire y optimizar su comportamiento. Se eligió construir el sensor de H₂ para poner a punto las técnicas de película fina multicapas que luego se usarán en la construcción de un sensor fabricado con SnO₂ dopado con Cu₂O para medir ppm de SH₂ (g) en aire. El SnO₂ nanocristalino puro para medir H₂ fue sintetizado por tres técnicas de película fina cuyos resultados

se compararon y caracterizaron por DRX, determinando el tamaño de cristalita (ecuación de Scherrer) y estudiando las tensiones generadas por cada film. Las películas delgadas debido a su espesor, a su depósito en capas múltiples y a los tratamientos térmicos a los cuales son sometidas, producen tensiones las que, a su vez, causan defectos tales como dislocaciones, bordes de grano, interfaces o intercaras, aglomeraciones de vacancias, etc. que aceleran los procesos difusionales de los gases en los materiales sensibles y, en consecuencia, mejoran la performance del sensor. También se caracterizaron los films por la técnica de absorción BET y se observó la morfología por HRTEM. Estas dos últimas técnicas se efectuaron en los primeros crecimientos. Técnicas de SEM se emplearon para medir espesores de los films y la rugosidad o relieve de las superficies. Se realizaron las mediciones de la sensibilidad del sensor de H_2 y se compararon con datos de referencia propia de los autores. Se describe también el circuito electrónico de control del sensor (de doble meandro obtenido por MEMS) que se ha mejorado mediante un nuevo circuito de medición microcontrolado, modular y transportable, que permite programar la temperatura de trabajo, los modos de operación del sensado, la calefacción y los tiempos de conmutación entre ellos.

Abstract

The semiconductor metallic oxides, like pure or doped SnO_2 , have been intensively used for resistive thick film gas sensors to detect toxic, fuel or explosive gases: NO_x , SO_2 , CO , H_2 , CH_4 or VOCs (Volatile Organic Compounds) using thick film techniques. For many years, SnO_2 gas sensors (as based on microcrystalline materials) have been considered by its high sensitivity and relatively low operation temperature $T_{op}=350^{\circ}C-450^{\circ}C$ for many years. If conventional microcrystalline SnO_2 is substituted by nanocrystalline SnO_2 to build the sensors, the authors have proved that sensor sensitivity increases from 30% to 35% and that the T_{op} decreases from $(350-450)^{\circ}C$ to a range $(180-220)^{\circ}C$. In the last decade, nanocrystalline powders with high [surface/volume] ratio have been synthesized and applied reaching a considerable improvement of devices. As sensors work in oxygen atmosphere, the sensing mechanisms have been carefully studied for micro- and nanocrystalline SnO_2 . In this case, a H_2 (g) sensor built with pure SnO_2 was chosen to carry out the multi-layered thin film techniques which will be used in a future experience to build a doped with Cu_2O - SnO_2 sensor to measure SH_2 (g) ppm in air. At first, H_2 (g) sensors were built at DEINSO with thick films. Techniques to build the layered nanocrystalline pure SnO_2 thin films were performed and they are going to be optimized. The nanocrystalline pure SnO_2 has been synthesized by three thin film techniques to compare results. Nanomateriales were characterized by DRX: crystallite size was measured by Scherrer equation and lattice stresses as produced by the different synthesis methods were also studied by X-rays diffraction. The thin films due to their thickness, to their deposit in multiple layers and to the thermal treatments to which they are subjected, produce stresses causing defects, such as: dislocations, grain boundaries, interfaces, vacancies clusters, etc. These defects accelerate the gases diffusional processes in the sensor, improving, in consequence, the device performance. Adsorption BET techniques and HRTEM morphology studies were performed on films. SEM was used to measure the films thickness and the surface relief or rugosity.

The double meander electronic circuit (built by MEMS) to control sensors (already patented by the authors) was also improved by a new controlled, modular and portable circuit, being able to program the working temperature, the sensing operation modes, the heating and the commutation time between them.

Palabras clave: sensores de gases; nanopelículas cerámicas; nano-óxidos metálicos semiconductores; nano-SnO₂; sistema electrónico para control de sensores.

Keywords: Gas sensors; ceramic nanofilms; nano-metallic-oxides-semiconductors; nano-SnO₂; electronic system to control gas sensors.

1. Introduction

Semiconductive oxides (pure or doped SnO₂ among them) have been used to build resistive type gas sensors. As the oxide particles decrease to the nanometric scale, considerable changes are found in sensors built with nanomaterials. An increase of sensors sensitivity (30-37%) was observed in devices built with nanocrystalline materials in comparison with the sensitivity of sensors built with the same material but microcrystalline. With regards to the sensor operation temperature (T_{op}): the usual temperature range for conventional microcrystalline sensors (350-450)°C decreases to a range (180-200)°C for nanocrystalline sensors [1]. At first, the polycrystalline semiconductor was deposited on one face of an AlSiMg substrate; on the other face a heating circuit was built to reach the necessary high T_{op}. In case of sensors built with nanocrystalline materials [1], at first, semiconductive pastes were deposited as thick films. Pastes were prepared with SnO₂ powders, inorganic and organic additives [1-2]. Afterwards, pure or doped SnO₂, as prepared by dip-coating or spin-coating techniques with a previous sol-gel treatment or grown by spray-pyrolysis [3] were deposited. To be applied to this type of sensors, an electronic system with a microheater was designed and built by MEMS which operation is based in a circuit working with a commutation logic. The circuit, already patented by the authors [4], enables to measure the film surface resistivity (which results proportional to the concentration of the measured analyte) and, alternatively, to control the T_{op}. In this work, thin film sensors were built as layered system (three layers) deposited on a glass substrate to improve the device mechanical properties. The double meander electronic circuit built by MEMS [4] has been improved with a new modular and portable controlling microcircuit, being possible to program the operation temperature, the operation sensing modes, the heating and the commutation times between them.

2. Materials and Methods

1. Nanocrystalline SnO₂ synthesis

Three synthesis techniques have been comparatively used to grow the thin films:

--*Spin coating*: in this method a previous sol-gel synthesis is required with a precursor solution containing the cation from which the nanometric oxide thin film is desirable to be obtained. A solution of $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in absolute ethanol is maintained in the ebb of a thermostatic bath at (80-85)°C, forming at first the sol and later the gel. The sol is formed by an alkoxide which, after condensation, produces the gel, appearing long chains which increase the solution viscosity. The gel is used to produce the thin film by the deposition of few drops on a substrate and the system is undergone to a 3000 rpm rotation rate for 20s. To reach a measurable resistivity value, a minimal film thickness is required as obtained by the deposit of several overlapped layers, a preheating between each layer is undergone trying to avoid that, during the drying process, a layer could drag the previous one. Finally, an oxidation by calcination is performed at high temperature for a short time till forming the nanocrystalline ceramic material.

-- *Dip Coating*: in this method the described sol-gel solution is also used. The film is prepared by immersing the substrate (hold by an extreme) inside a solution and taking it back in normal direction at controlled rate and temperature. These two last parameters determine the film thickness and microstructure. Previously, it was necessary to build at DEINSO the small equipment to deposit the films by the Spin- and Dip-coating techniques.

-- *Spray Pyrolysis*: an aerosol is produced with a solution of the cation salt ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) from which it is desirable to prepare the thin film on the substrate projecting the aerosol on the hot substrate. Controlling the mouthpiece diameter, the distance and projection time, the thickness of the thin film will also be controlled. The Sn^{2+} to Sn^{4+} oxidation is produced by the contact of the hot surface with the atmospheric oxygen.

The materials characterization was performed with:

-- XRD diffraction to measure the crystallites size using the Scherrer equation [5] and to determine the stresses as generated by the different synthesis methods to prepare the nanofilms. Both studies were performed with Pananalytical Diffractometer, Empyrean Model with PIXCEL3D Detector from the XRD Laboratory, Department of Condensed Matter Physics-CAC-CNEA.

-- BET (Brunauer-Emmer-Teller isotherms) for adsorption measurements with an Autosorb-1 Quantachron Equipment, were only performed on the first grown films due to later equipment troubles. BET adsorption technique constitutes a basic form of surface analysis, highly relevant for nanomaterials and able to determine the specific area as expressed in [m^2g^{-1}]. This is usually performed by measurement of the volume of gas adsorbed onto a specific mass of sample, as a function of gas pressure being this measurement known as an adsorption isotherm. This technique will be again applied in the final characterization program.

-- Microstructure studies of films surface (surface relief or rugosity and thickness measurements were performed with a SEM-Philip 505, DEINSO-CITEDEF and the observation of the bulk pure SnO₂ films observations with a HRTEM, JEM-2100 (Jeol, Tokyo, Japan) were performed at the Josef Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia.

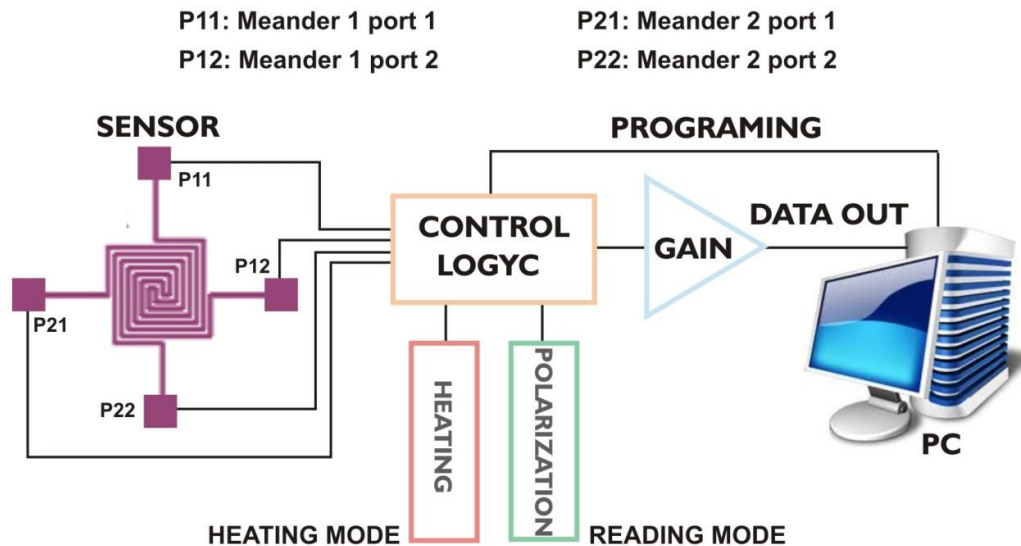


Figure 1: Control electronics associated to the sensor. The detail of the double meander structure with four contacts is observe on the left.

2. Heating platform and associated electronics

Previously, it was used the patented system [4] which enabled to alternatively measure the resistivity variation of sensor (proportional to the adsorbed gas concentration) and to control the device T_{op} to spare energy. To explain the use of the double Pt meander as heater and as electrodes for the signal extraction, it was taken into account to the ad-hoc electronics as described in the above mentioned patent, Figure 1.

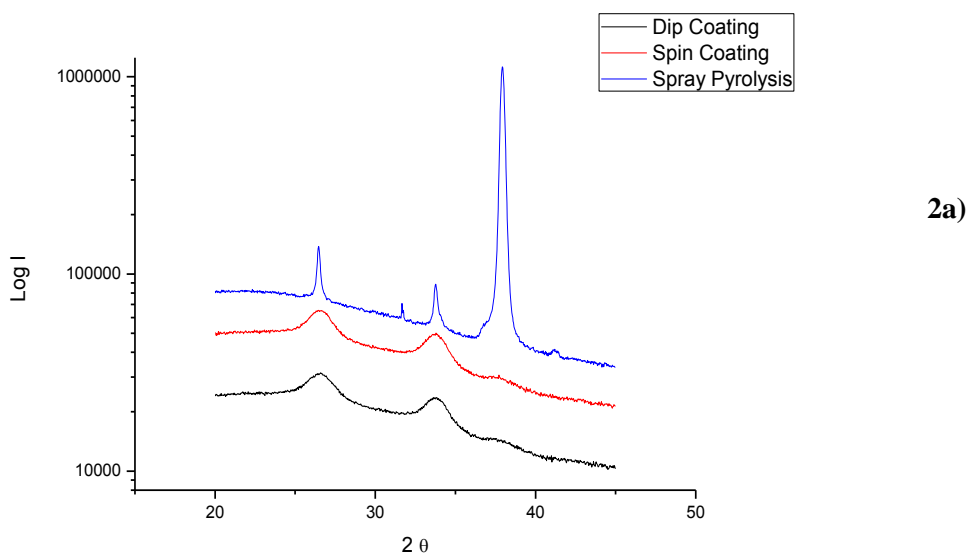
At first the sensitive material was deposited on glass substrates and afterwards on the Si_xN_y membrane, which is coating the Si wafer substrate) [3, 4]. The substrate is chemically etched in the central zone till reaching the membrane which mechanically supports the sensor structure. The system when functioning for a long time can damage the Si_xN_y membrane [3]. The structure minimises the thermal lost being possible to heat the sensor with a reduced power. This circuit was adapted since the thin films of nanocrystalline pure SnO₂ reach the higher sensitivity at an operation temperature range; $T_{op} = 120-150^{\circ}\text{C}$. In this work, the designed electronic system was improved and a new controlled, modular and portable measurement microcircuit was built, which enables to program the operation temperature, the sensing response and the heating and commutation times between them.

3. Results and Discussion

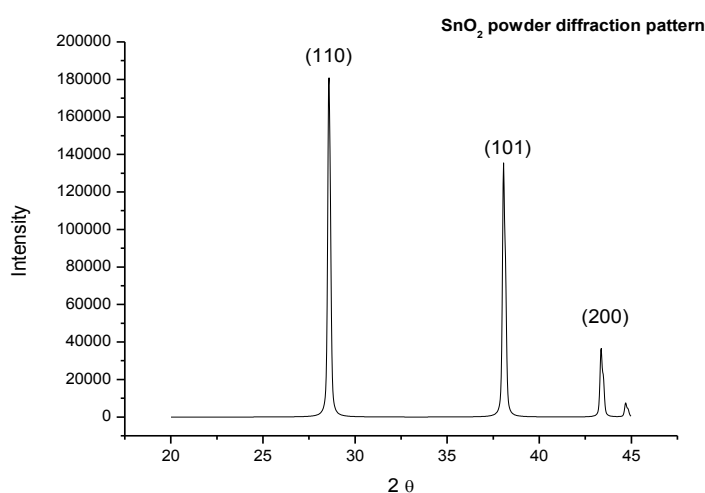
1. *Material characterization results:* The crystallite size depends upon the nanoparticles synthesis method and it is evaluated by XRD (Scherrer equation) [5]. Nanoparticles, as obtained by spin-coating or by dip coating exhibit smaller crystallites diameter [mean values: (8 ± 1) nm- (9 ± 1) nm, respectively] in comparison with the mean crystallites size for synthesis by Spray Pyrolysis reaching a mean value (150 ± 6) nm.

XRD is also used to determine the lattice stresses of films as produced by the different synthesis methods [6]. Results of diffraction patterns of films prepared by spin-coating, dip-coating or spray pyrolysis are compared with the standard data of pure SnO₂ powder diffraction pattern [7] Figures 2a and 2b. It is observed in the spectra of the grown by the three techniques nanomaterials that the peaks shift towards smaller angles (Θ), particularly, in case of the nanomaterials grown by layers techniques (spin-coating and dip-coating). The peak shifting towards smaller angles is due to the presence of stresses which are normal to the diffraction planes. This fact causes the expansion of the strained interatomic distance in comparison with the non-strained distance. According to Bragg law, the diffraction peaks will be shifted towards smaller angles. Other authors point out that some thin films appear to be in a complex stress state after their preparation [8, 9] even before being thermally treated. The small thickness of thin films produces (mainly by thermal action) important stress gradients acting as driving forces for diffusion. Mass transport in thin films is produced by grain boundaries and the high grain boundaries density in thin films contributes to increase the stress effects on the whole diffusion flux. Actually, the effect of stresses on diffusion and, consequently, on the sensors behaviour, are studied at DEINSO-CITEDEF.

BET adsorption measurements by BET - Brunnauer-Emmer-Teller isotherms enable to determine the specific area as before described [3]. Nano-SnO₂ microstructure was studied on the material surface by SEM and in the bulk by High Resolution Transmission Electron Microscopy-HRTEM [3]. Figure 3 shows a pure SnO₂- thin film HRTEM micrograph and its corresponding electron diffraction pattern as obtained with a JEM-2100 (Jeol, Tokyo) microscope, Josef Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia.



2a)



2b)

Figures 2a and 2b: *2a)* Diffraction patterns corresponding to specimen as synthesized by Dip-Coating (DC), Spin-Coating (SC) and Spray-Pyrolysis (SP) with a considerable widening of peaks for DC and SC specimen due to their smaller crystallite size. The mean crystallite size was calculated by Scherrer equation: $(8\pm 1)\text{nm}$ for SC, $(9\pm 1)\text{nm}$ for DC and $(156\pm 6)\text{nm}$ for SP specimens. *2b)* corresponds to the reference [7] standard diffraction pattern.

Measurements of the resistivity variation in the H₂ (g) sensor have shown that the device results sensitive for ~ 20 ppm of gas in air at a T_{op} ~ 150°C. Otherwise, sensitivity depends upon the thin film thickness operation temperature (T_{op}). These first results were compared with those of the thick film H₂ sensors built at DEINSO [1] showing that sensitivity was improved and that measurements could be performed at a lower T_{op}.

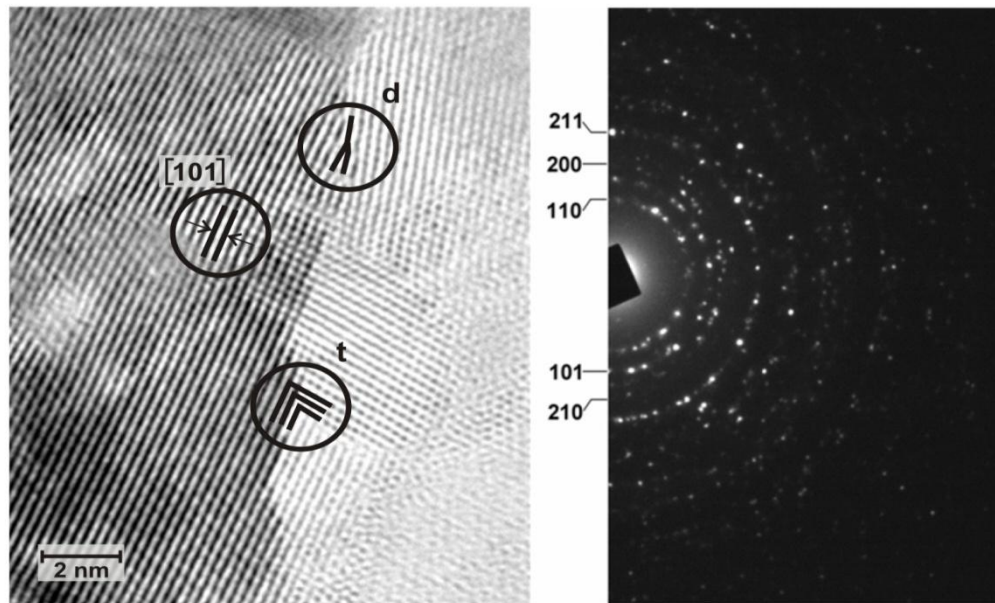


Figure 3: HRTEM micrograph of the nanocrystalline pure SnO_2 film and the electron diffraction pattern. In the micrograph of **Figure 3** defects of the original film are observed like grain boundaries (crossing from up to down, dislocations (in the circle upper circle, marked as *d*), twinned arrangement, in the circle marked *t*).

2. *Microheater temperature characterisation by power commuted excitation:* Measurements were performed according to the scheme of Figure 4 to characterise the thermal behaviour of the system composed by the two heaters. One of them is heated and the response of the other resistor which, in this case, operates as temperature sensor (Pt thermal-resistor) is measured.

This fact enables to evaluate the response time of the heater-substrate, particularly its thermal inertia. The measurement set-up enables to excite with pulsed power one of the heaters and to measure with the other the temperature operating in thermo-resistor mode. This fact enables to evaluate how long the system remains heated after the elimination of the heater-power, resulting this evaluation essential to define the commutation times which are useful to establish the strategy of the power administration for the MEMS type sensor.

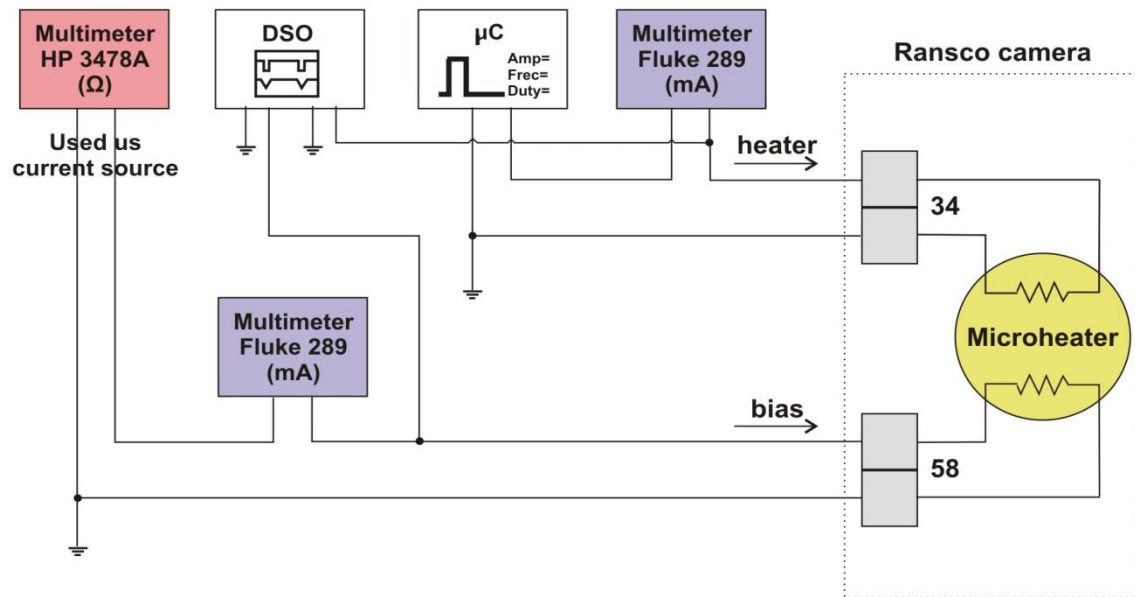
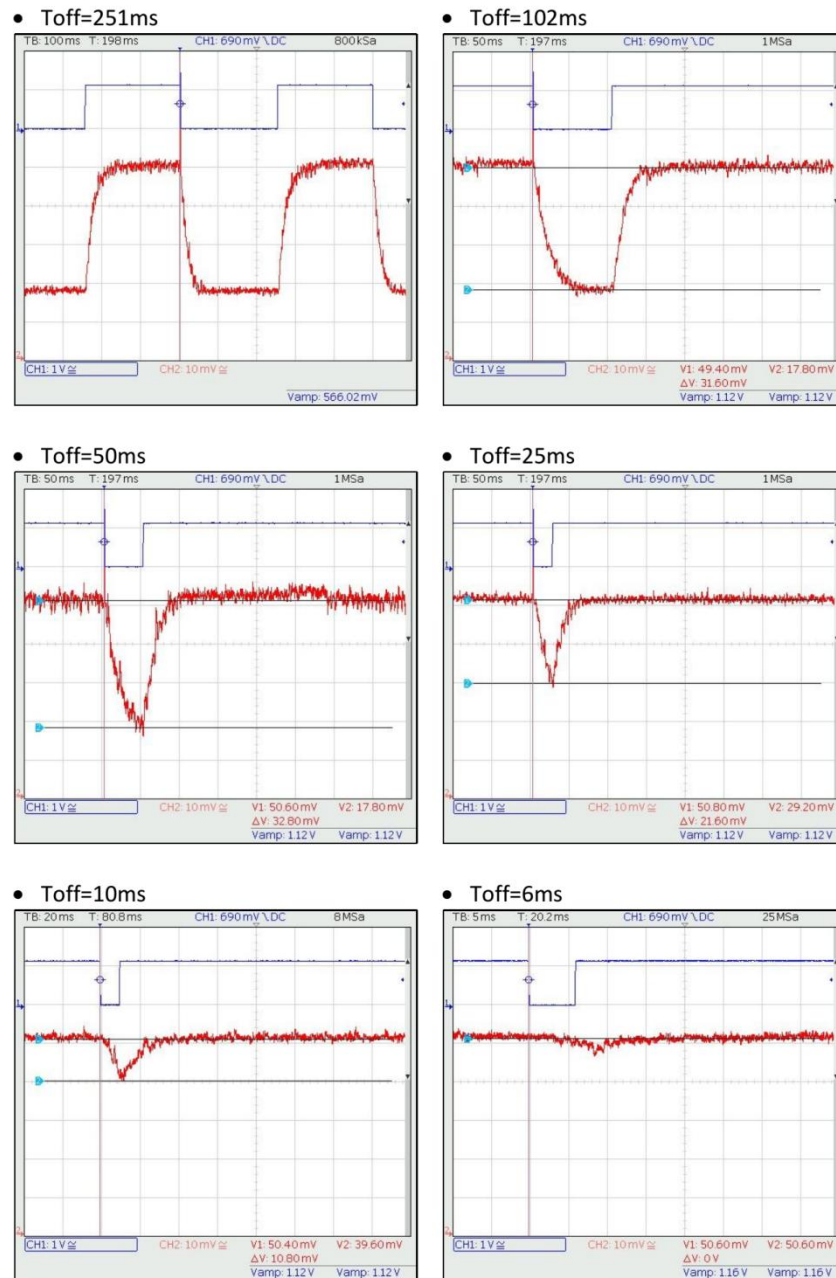


Figure 4. Measurement circuit for the thermal response of sensor system

As the polarization current of the heater (used as temperature sensor: meander 58 in Figure 4) is fixed, the current on this component will be modified proportionally to its resistance variation and, consequently, it will enable to measure the temperature variation. With this strategy, it is possible to prove how long it can be used without applying heating power and without reaching a significant temperature variation. The current on the meander, used as temperature sensor, is amplified to improve the signal visualization.

The measurement method was programmed to a microcontroller (Figure 5) in order to: 1) generate a square wave with period and pulse width regulated through two connected potentiometers, 2) filter the noise at the entrance of the analogic-digital converters and 3) inform to the users by console the values of the configured parameters. Different work cycles are programmed till observing that the microheater (used as sensor) response would be approximately constant. The polarization current enables that the output signal could be different from noise being easy to be read in the oscilloscope scales, without reaching a value able to induce self-heating. According to that, in this case, a polarization current about 1mA was used (Figures 4 and 5).



Figures 5: the generator pulse with which is excited one of the heating meanders is observed in blue and the substrate thermal response (as measured in the second heating meander) is observed in red, both considered for different times (ms).

4. Conclusions

In this work, a thin film resistive H_2 (g) sensor was built with pure (catalysed with Ag) SnO_2 finding better results in comparison with those of thick film H_2 (g) sensors [1] also built at DEINSO-CITEDEF. In fact, the sensitivity of the thin film sensor resulted: 20ppm in air in a Top range of (120-150°C) and in case of resistive thick film H_2 (g) in is 50 ppm and the Top range is: (180-200)°C Spin-coating and Dip-coating are the chosen techniques to deposit the pure SnO_2 thin films to build the resistive sensors since both techniques generate larger stresses (as measured with XRD) than those produced by Spray.Pyrolisis. Defects like grain boundaries,

dislocations, interfaces or vacancies clusters as generated by stresses are able to accelerate the gas diffusion in the sensors. Relations between stresses and diffusion are actually studied at DEINSO. With regards to the control of sensor performance, the electronic circuits developed at DEINSO have to be modified enabling the reliably measure and control of the sensor operation temperature to determine the heating/sensing cycles as well as to find the more convenient times to measure the sensing signal.

Acknowledgements

Thanks are given by the authors to the Defense Ministry, A.R., by the PIDDEF 017/11 granted to perform Research and Development of high Precision Sensors built with nanocrystalline Materials. The authors thank Fernando Vázquez Rovere by the paper drawings and schemes.

References

- [1] M. Bianchetti, N.E. Walsøe de Reca, Patente en trámite de “Thick film Sensor to sense Hydrogen built with nanostructured pure Tin Oxide, P20130101354, applied on 11/04/**2013**.
- [2] G. Wiegleb, “Entwicklung ein Zinndioxide-Gassensensors in Dicht-Schicht-Technologie”, Thesis, Witten-Herdecke Universität, Deutschland (**1990**).
- [3] M.F. Bianchetti, C. L. Arrieta and N. E. Walsøe de Reca, “Microstructural Study of Nanocrystalline pure and doped Tin Dioxide to be used for resistive Gas Sensors”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 217 (**2014**) 113-118.
- [4] L.T. Alaniz, C.L. Arrieta, M. F. Bianchetti, C. A. Gillari, J. F. Giménez, H. A. Lacomi, D. F. Valerio and N. E. Walsøe de Reca, “Sensor de gas con dispositivo de calentamiento y método de sensado”, Patente R. A. P-070105987, otorgada en Diciembre 28, **2013**.
- [5] H.P. Klug, L. E. Alexander, “X-ray Diffraction Procedures for polycrystalline and amorphous Materials”, Wiley Interscience Publications, New York (**1974**).
- [6] Guozhong Cao, “Nanostructures and Nanomaterials.Synthesis, Properties and Applications, Imperial College Press (**2004**) London, UK.
- [7] *Acta Crystallographica B* (24, 19-38, 1982) (**1971**) 27, 2133-213968.
- [8] K. L. Chopra. *Thin Film Phenomena*, Mc Graw-Hill, New York (**1969**).
- [9] R. W. Hoffman, *Thin Solid Films*, 171, 1 (**1989**) 5-15.



Sr HEXAFERRITE / Ni FERRITE MAGNETIC NANOCOMPOSITES: ATTENUATION AND REFLECTION LOSS IN THE X-BAND

**Carlos A. Herme^{1*}, Leandro A. Vives², Gustavo D. Liponetzky²,
Paula G. Bercoff³, Silvia E. Jacobo¹**

¹*F. de Ingeniería, U. de Buenos Aires, DiQuiMMAI, Instituto de Tecnologías y Ciencias de la Ingeniería “Hilario Fernández Long” (INTECIN), Buenos Aires, Argentina*

²*División Antenas y Propagación, Instituto de Investigaciones Científicas y Técnicas para la Defensa CITEDEF, Ministerio de Defensa, Villa Martelli, Buenos Aires, Argentina*

³*F. de Matemática, Astronomía y Física, U. Nacional de Córdoba, IFEG, CONICET, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina*

*Autor Corresponsal: carlosherme@gmail.com

Recibido 1° de marzo de 2017; Aprobado 21 de julio de 2017

Resumen

Se sintetizaron nanopartículas de ferrita de níquel mediante el método de auto-combustión sobre polvos de hexaferrita de estroncio sustituida con Nd–Co en diferentes relaciones de masa. Las muestras se caracterizaron por difracción de rayos X, microscopía electrónica de barrido y análisis de la energía dispersiva de rayos X. Se determinaron sus ciclos de histéresis con un magnetómetro y se midió la interacción con la banda X de radiación de microondas empleando un analizador de red vectorial. Las mediciones magnéticas mostraron un intenso acoplamiento de intercambio entre ambas fases magnéticas para el material compuesto de 50% de hexaferrita de Sr y 50% de ferrita de Ni. Esta muestra además exhibió dos picos de resonancia a 9,95 y 10,55 GHz en su espectro de pérdida por reflexión. En cuanto a la transmisión de microondas, el comportamiento de todas las muestras fue muy parecido, mostrando valores de atenuación entre –2 y –6 dB dentro de la banda X.

Abstract

Nickel ferrite nanoparticles were synthesized by self-combustion method over powders of Nd–Co substituted strontium hexaferrite at different mass ratios. The samples were characterized by X-ray

diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM) and energy dispersive X-ray analysis (EDX). Their hysteresis loops were determined with a magnetometer and the interaction with the X-band microwave radiation of the composites dispersed in epoxy resin was measured using a vector network analyzer (VNA). The magnetic measurements showed an intense exchange-coupling between the two magnetic phases for the Sr hexaferrite 50% / Ni ferrite 50% composite. This sample also exhibited two resonance peaks at 9.95 and 10.55 GHz in its reflection loss spectrum. The microwave transmission behaviour was very similar in all the samples, which showed attenuation values between -2 and -6 dB within the X-band.

Palabras Clave: *Materiales compuestos o compositas, materiales magnéticos, nanopartículas, absorbentes de microondas, pérdida por reflexión*

Keywords: *Composite materials, magnetic materials, nanoparticles, microwave absorbers, reflection loss*

1. Introduction

The expanding use of microwaves (MW) in telecommunications has increased the interference caused by electromagnetic radiation (EMI) and has simultaneously encouraged the development of MW absorbing materials. Among ferrites, the absorption of EM waves is due to their magnetic losses. It is possible to modify and improve the magnetic properties of ferrites, such as saturation magnetization, coercivity, magnetocrystalline anisotropy, permeability, and permittivity, by varying their chemical composition. The coupling between different magnetic phases by synthesis of magnetic composites, may cause a shifting in the frequency range of their interaction with the EM radiation [1–3].

The electromagnetic behaviour of two different ferrites composites within the radar engineering X-band (8-12 GHz) was studied. The samples had a hard magnetic *core* of a Nd–Co substituted strontium hexaferrite [4], $\text{Sr}_{0.5}\text{Nd}_{0.5}\text{Fe}_{10.5}\text{Co}_{0.5}\text{O}_{19}$, recovered by a soft magnetic layer of nickel ferrite nanoparticles. These composites were prepared in three different mass ratios hard ferrite:soft ferrite by gel self-combustion and heat treatment.

The powders of these magnetic materials were characterized by XRD, SEM and magnetic measurements. The EM response into the X-band of the nanocomposites dispersed in a matrix of epoxy resin was evaluated into aluminum 4 mm thick sample holders using a vector network analyzer (VNA) Anritsu 37247D. Significant values of reflection loss and attenuation were obtained for the Sr hexaferrite 50% / Ni ferrite 50% composite powder in resin.

2. Materials and Methods

Synthesis of Sr hexaferrite / Ni ferrite magnetic composites in two steps. Nd–Co substituted strontium hexaferrite was prepared by a self-combustion method [5].

$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$, SrCO_3 , Nd_2O_3 and $\text{Co}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ were weighed to obtain a ferrite with nominal composition $\text{Sr}_{0.5}\text{Nd}_{0.5}\text{Fe}_{10.5}\text{Co}_{0.5}\text{O}_{19}$. The salts were dissolved in HNO_3 , then a citric acid solution was added to obtain the metallic ions citrate complexes, and finally the pH was adjusted to 8.0 with concentrated NH_3 . The solution was slowly evaporated until self-combustion started in the precipitated gel. The synthesized magnetic powders were grinded to obtain a particle size of 200 nm or less, and heat-treated at 800°C for 2 hours [4]. This sample was named **C10**.

Then the **C10** hexaferrite particles were suspended in an aqueous solution of $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ (with three different concentrations) and citric acid. The whole previously described self-combustion method was repeated with these three suspensions to obtain $\text{Sr}_{0.5}\text{Nd}_{0.5}\text{Fe}_{10.5}\text{Co}_{0.5}\text{O}_{19} / \text{NiFe}_2\text{O}_4$ composites and NiFe_2O_4 (without a Sr hexaferrite core) powders (the last one labelled as **C01** sample). All of them were heat-treated at 800°C for 2 h [6].

Chemical and magnetic characterization. The crystalline structures of both strontium and nickel ferrites in the prepared composites were confirmed by X-ray diffraction [6] (results not shown here). The chemical composition of the five samples was analyzed via SEM-EDX with a Sigma Zeiss microscope and the hysteresis loops were determined at room temperature by a VSM Lakeshore 7300, with a maximum applied field of 15 kOe. Magnetic susceptibility values ($\chi = dM / dH$) of the composites were computed from their M vs H loops in order to evaluate the interaction between single magnetic phases and the inversion-field, χH_C , distribution [6]. The compositions (nominal and EDX results), labels and magnetic properties of the samples are shown in Table 1.

Table 1 Composition and magnetic properties of Sr hexaferrite / Ni ferrite composites.

| Sample | Sr hexaferrite: Ni ferrite % mass (nominal) | Sr hexaferrite: Ni ferrite % mass (EDX) | maximum magnetization (at 15 kOe) M_{max} [emu/g] | coercivity H_C [kOe] | inversion-field χH_C [kOe] |
|------------|--|--|--|--------------------------------------|--|
| C10 | 100:0 | 100:0 | 42.7 | 4.52 | 6.59 |
| C73 | 70:30 | 78:22 | 45.7 | 2.03 | 0.46/5.12 |
| C55 | 50:50 | 52:48 | 49.9 | 0.72 | 0.39 |
| C37 | 30:70 | 35:65 | 53.5 | 0.60 | 0.45 |
| C01 | 0:100 | 0:100 | 57.6 | 0.12 | 0.28 |

Preparation of samples and measurement of electromagnetic properties. The grinded powders of the two ferrites and their composites were mixed with epoxy resin and a hardener as

a filler to obtain a mixture with 45% mass of magnetic material. These sample / resin mixtures were poured into aluminum sample holders with a rectangle-shaped window of $23 \times 10 \times 4$ mm.

The microwave reflection and transmission properties were determined with a VNA in a rectangular transmission line. The reflection and transmission scattering parameters, S_{11} , S_{12} , S_{21} , and S_{22} , were measured between 7 and 13 GHz, with a 10 MHz step [7]. In the reflection measurements the rear face of the sample holder was covered by an aluminum plate as a short-circuiter [8]. For the transmission experiences the calibration had to be repeated every 500 MHz interval along the X-band.

3. Results

Magnetic measurements. The M vs H loops of the **C37** and **C55** samples look like there would be a single magnetic phase in them. This may be caused by a strong exchange-coupling between the hard magnetic phase and the soft one. However, the **C73** sample hysteresis loop has a “bee waist” shape, as it can be seen in Figure 1. That would be the result of an overlap of two loops from different magnetic phases with a weak coupling between them, or no coupling at all [6].

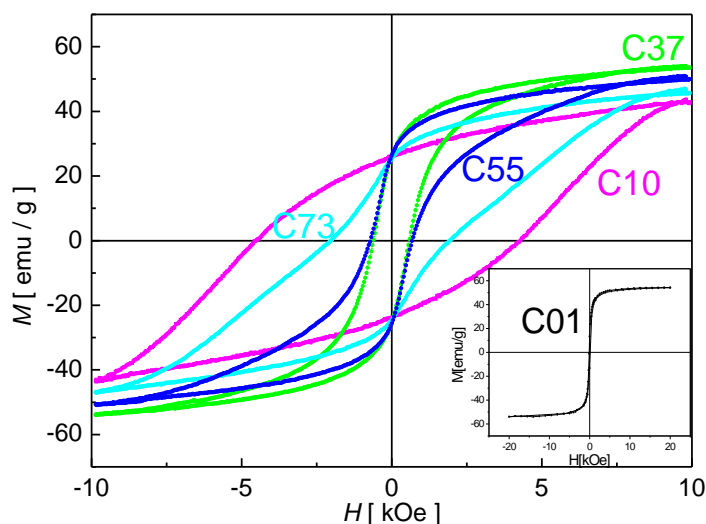


Fig. 1 M vs H loops of all samples. Inset: NiFe_2O_4 hysteresis loop (**C01** sample).

These couplings between the Sr hexaferrite and the Ni ferrite were evaluated by calculating the magnetic susceptibility χ , which is the value of dM / dH along the upper branch of the hysteresis loops. These results showed that there were single magnetic phases with single values of inversion-field in the **C37** and **C55** composites, whereas the **C73** sample had a bimodal distribution caused by two phases without interaction (see Table 1).

Microwave interaction measurements. The magnetic composites dispersed in a mixture of epoxy resin and hardener were put into rectangular sample holders and attached to a transmission line connected to the VNA (Figure 2). The reflection and transmission scattering parameters S_{11} and S_{21} of the composites, the ferrites and the epoxy resin were measured in all the X-band range [7,8] Previously, the transmission line was calibrated with an empty holder in 500 MHz intervals.

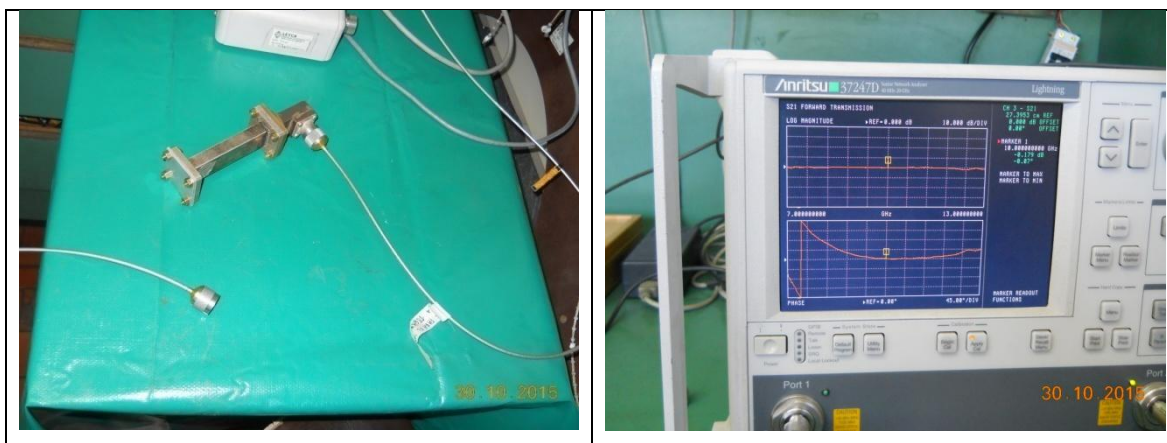


Fig. 2 Assembling of the transmission line to measure the scattering parameters (left). VNA displaying module and phase adjustments to calibrate the transmission line (right).

The reflection loss (*R.L.*) and attenuation values in dB of all the samples were calculated from the measurements of S_{11} and S_{21} vs frequency within the X-band [9]. These calculations were corrected with the epoxy resin parameter values.

$$R.L. = \text{mod } S_{11} \quad [\text{Eq. 1}]$$

$$\text{Atten}(f) = \text{mod } S_{21} - 10 \times \log_{10} (1 - 10^{(\text{mod } S_{11} / 20)^2}) \quad [\text{Eq. 2}]$$

The reflection loss spectrum of the C55 composite showed a resonant response with two strong loss peaks at 9.95 and 10.55 GHz. The reflection losses of the other samples were weaker and very similar (Figure 3). A reflection loss value below -10 dB is considered an adequate level for shielding applications [10].

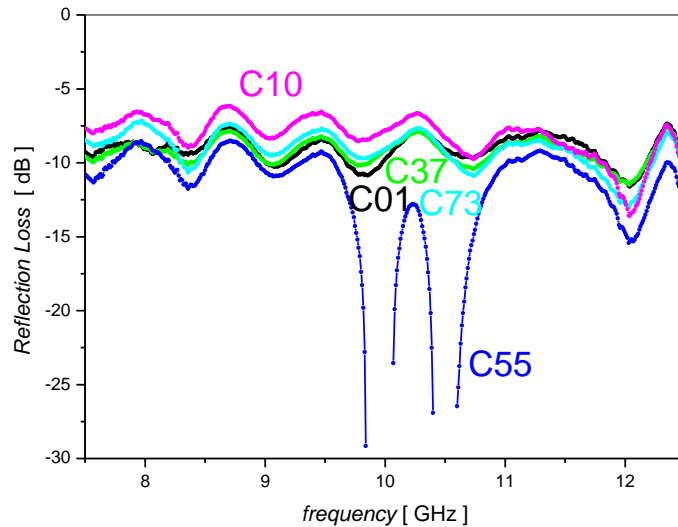


Fig. 3 Reflection loss ($R.L.$) vs frequency in the X-band of Sr hexaferrite, Ni ferrite and the three composites, dispersed in epoxy resin (45% mass).

The attenuation results were similar for all the samples. These values were very close to the S_{21} transmission scattering parameter module, besides. All the composites exhibited attenuation values (and S_{21} module values) between -2 and -6 dB in the X-band. The Figure 4 showed only the spectrum of the **C55** composite (the rest of the spectra were very similar).

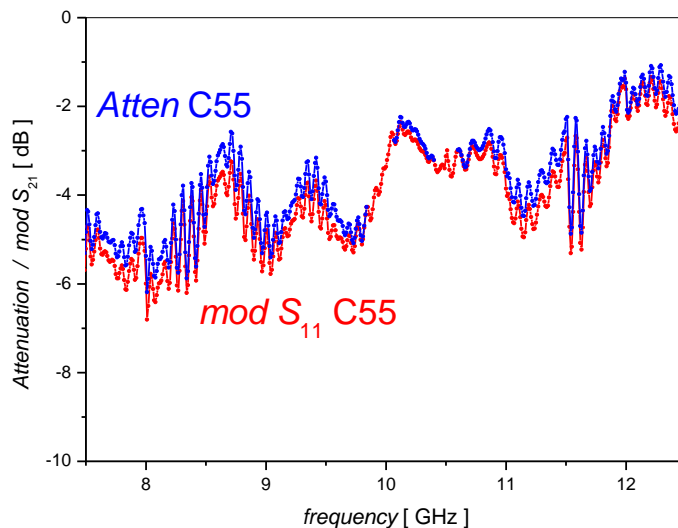


Fig. 4 Attenuation and S_{21} module vs frequency of the **C55** composite in epoxy resin.

4. Discussion

The **C37** and **C55** composites single-phase like hysteresis loop would be related with a complete exchange coupling between both magnetic phases. The single peaks observed in the dM / dH values for these samples support this explanation. This strong exchange-coupling may

be due to the two-step method used for the preparation of these composites. The Ni ferrite phase has grown over the hexaferrite nanoparticles, increasing the interfacial exchange between both phases [6].

The reflectivity response of the composites is strongly enhanced in the **C55** sample. This dramatic improvement may be due because of the increase of magnetization and the decrease of coercivity (see Table 1). The variations of these properties are related to the intense exchange-coupling as the interaction between hexaferrite particles and nickel ferrite phase increases.

Other authors [11,12] have reported strong values of reflection loss within the X-band for other hard / soft composites synthesized by co-precipitation and heat-treatment.

5. Conclusions

In this work, $\text{Sr}_{0.5}\text{Nd}_{0.5}\text{Fe}_{10.5}\text{Co}_{0.5}\text{O}_{19}$ / NiFe_2O_4 hard / soft magnetic nanocomposites were successfully synthesized in a two-step self-combustion method, with different hard / soft ratios. XRD showed the presence of both ferrites crystalline structures and SEM images indicated nanometric particle size distributions.

For the composite with equal amounts of hard and soft phase (**C55**), the hysteresis loop showed a single-phase like magnetic behaviour with a smooth demagnetizing curve, indicating an effective interphase exchange-coupling. This coupling results in cooperative magnetization switching of the two phases and improves the reflectivity. The reflection loss spectrum of this 50% / 50% composite was the only one that exhibited a resonant response with two strong peaks in the X-band.

We found that the microwave transmission response seems to be the same for all the samples. The attenuation values depend on the module of the transmission scattering parameter, S_{21} .

Sr hexaferrite / Ni ferrite nanocomposites open up the possibility of tuning the microwave operating frequency by varying the hard / soft ratio in the chemical preparation process.

Acknowledgements

The authors are indebted to Eng. Norberto Dalmas Di Giovanni of CITEDEF for the use of the Vector Network Analyzer and to Dr. Sangeeta N. Kale for the design of the calibration routine. This work was partially funded by Universidad de Buenos Aires (UBACyT, grant 01-Q603).

References

[1] Z. Zhang, X. Liu, X. Wang, Y. Wu, R. Li, *J. All. Compd.* **525** (2012) 114-119.

- [2] A. Drmota, J. Koselj, M. Drofenik, A. Žnidaršič, *J. Magn. Magn. Mat.* **324** (2012) 1225-1229.
- [3] Z. Peng, J.-Y. Hwang, M. Andriese, *IEEE Trans. Magn.* **49** (3) (2013) 1163-1166.
- [4] C.A. Herme, P.G. Bercoff, S.E. Jacobo, *Mat. Res. Bull.* **47** (2012) 3881-3887.
- [5] S.E. Jacobo, C. Herme, P.G. Bercoff, *J. All. Compd.* **495** (2010) 513-515.
- [6] S.E. Jacobo, P.G. Bercoff, C.A. Herme, L.A. Vives, *Mat. Chem. and Phys.* **157** (2015) 124-129.
- [7] E.L. Ginzton, *Microwave Measurements*, McGraw-Hill, New York, 1957.
- [8] Hewlett Packard Test & Measurement Application Note 95-1, <http://www.hp.com/go/tmappnotes>
- [9] C. Singh, S.B. Narang, I.S. Hudiara, *Microwave Ferrites*, LAP LAMBERT Acad. Publ., Saarbrücken, 2012.
- [10] S. Yang, K. Lozano, A. Lomeli, H.D. Foltz, R. Jones, *Composites: Part A* **36** (2005) 691-697.
- [11] S. Tyagi, H.B. Baskey, R.C. Agarwala, V. Agarwala, T.C. Shami, *Ceramics International* **37** (2011) 2631-2641.
- [12] M. Mehdipour, H. Shokrollahi, *J. of Applied Physics* **114** (2013) 043906-1 to -7.



*Journal of the
Argentine
Chemical Society*

LA TEORÍA DE COLISIONES DESDE UNA METODOLOGÍA DE APRENDIZAJE DIFERENTE

D. A. Barbiric^{1*}, M. R. Soriano² y A. M. García³

¹ Universidad de Buenos Aires-Facultad de Ingeniería, CABA, Argentina.

² Univ. Nacional de General Sarmiento (UNGS), Los Polvorines, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

³ Dpto. de Ing. Química – Fac. Reg. Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional, CABA, Argentina.

* Autor Corresponsal: dbarbiri@fi.uba.ar

Recibido 10 de abril de 2017; aprobado en versión final 1° de agosto de 2017

Resumen

Se presentan dos fichas de actividades, una referida a Teoría Cinético-molecular de los Gases, y la segunda referida a Teoría de Colisiones de reacciones químicas, organizadas para un curso de Química Física para Ingenieros. Ambas fichas respetan el Ciclo de Aprendizaje de la metodología POGIL, de enfoque constructivista, que además del contenido, atiende el desarrollo de habilidades de proceso. Los estudiantes ejercitan en pequeños grupos autogestionados, en los que cumplen diversos roles que se recomienda rotar de clase en clase. El docente acompaña y coordina el trabajo de los grupos, pone en valor los acuerdos alcanzados en cada uno de ellos y lidera la puesta en común.

Este estilo de trabajo estimula cambios importantes de conducta que tienen que ver con el futuro profesional de los estudiantes, cuando no sólo importará qué se sabe, sino saber cómo adaptarse a nuevas situaciones, buscar la información que se necesita, seleccionar la relevante y organizarla.

Abstract

Two activity sheets are presented, one related to Molecular Kinetic Theory of Gases, and the second one referred to Collision Theory of Chemical Reactions, organized for a course in Physical Chemistry for Engineers. Both activities follow the Learning Cycle of the POGIL methodology, of constructivist approach, which in addition to the content, takes care of the development of process skills. Students work in small self-managed groups, in which they act diverse roles that it is recommended to rotate for each activity period. The instructor accompanies and coordinates the groups' work, assesses the agreements reached in each group and leads the final pooling.

This style of work stimulates important behavioural changes that have to do with the professional future of the students, when it will matter not only *what* is known, but also to know how to adapt oneself to new situations, find the information that is needed, select the relevant one and organize it.

Palabras Clave: *Aprendizaje cooperativo, POGIL, Teoría de colisiones, Aprendizaje centrado en el alumno, Teoría cinética de los gases.*

Keywords: *Cooperative learning, POGIL, Collision Theory, Student-centred learning, Kinetic theory of gases.*

1. Introducción

Presentamos el tema Teoría de Colisiones (TC) para Química Física en carreras de Ingeniería Química, tratado de acuerdo con los lineamientos del método POGIL [1]. Los contenidos de la asignatura Química Física incluyen entre otros temas el de Cinética Química, donde se desarrollan diferentes aspectos y teorías tales como: leyes de velocidad, mecanismos de reacción, catálisis, teoría del complejo activado y también TC. Para un aprendizaje efectivo de esta última, es conveniente que los estudiantes posean conocimientos previos sobre Teoría Cinético-Molecular (TCM) de Gases, ley de distribución de Maxwell-Boltzmann, valores medios y colisiones en fase gaseosa. Sin embargo, no en todos los planes de estudio de Ingeniería Química se desarrollan o tratan estos temas en Química Física de manera exhaustiva. Este trabajo presenta dos fichas de actividades para abordar el tema TC, especialmente organizadas para un curso de Química Física para Ingenieros, con los requerimientos previamente explicitados.

Actualmente se está avanzando a nivel universitario en el uso de metodologías de clases no tradicionales, que tienen en cuenta que el proceso de adquisición de conocimientos es personal y se desarrolla mejor en interacción con otros [2]. La metodología POGIL, con enfoque constructivista y que fue propuesta en un principio para cursos básicos de Química, se está extendiendo con la intervención de diversos autores a otras áreas, como cursos superiores y carreras de Ingeniería [3]. Los autores de la metodología han publicado dos libros de Fisicoquímica [4], [5] que no responden por entero a nuestros programas. Sin embargo representan una buena base para utilizarlos en nuestras asignaturas tras algunas reformulaciones, es así que hemos tomado las fichas de Gases y de Teoría de velocidades de Maxwell-Boltzmann disponibles en [4], a las que hemos selectivamente reorganizado y ampliado para armar la primera ficha. La ficha de Teoría de Colisiones original [4] fue localmente reformulada, como segunda ficha, con el agregado de conceptos necesarios para nuestro programa y de preguntas orientadoras que mejoran la comprensión del tema. Las dos fichas propuestas respetan el Ciclo de Aprendizaje POGIL [6].

Existen numerosos estudios [7], [8], [9], [10] que indican que, en el aprendizaje guiado a través de un camino donde el estudiante construye de manera activa su aprendizaje en interacción con otros, con las explicaciones entre pares se facilita el progreso, se mejora la adquisición de conceptos y la utilización de distintas herramientas, y se prepara mejor a los estudiantes para el mundo profesional, especialmente pensando en los desafíos del siglo XXI [11]. Los estudios también resaltan que así los alumnos desarrollan mayor autonomía y diseñan ellos mismos estrategias para desempeñarse mejor. Esto les ayuda a identificar qué hacen bien, además de cómo mejorarlo, y les permite tomar conciencia del propio progreso.

La metodología POGIL es flexible y permite al docente utilizarla en algunos temas, mientras desarrolla otros por el camino tradicional. En nuestro caso hemos experimentado ambos formatos: aplicación a todo el curso (Química General, UTN; Fisicoquímica, UB) y formato mixto (Química General y Química Física, FIUBA; Fisicoquímica, UTN; Fisicoquímica, UNGS). En el formato mixto las guías de trabajo son las mismas o muy similares a las del otro formato.

2. Metodología de trabajo con fichas pogil

Son elementos fundamentales en la metodología: los grupos pequeños, el rol del docente, el uso del material especialmente diseñado que sigue el ciclo de aprendizaje [6] y el énfasis en desarrollar habilidades de proceso, además de los contenidos del curso.

En el material POGIL de Química Física las fichas de trabajo comienzan con una pregunta *foco*: una pregunta disparadora centrada en el tema de trabajo y que debería poder responderse con fundamentos al finalizar la actividad con la ficha. Se continúa con información pertinente y una serie de preguntas (preguntas de pensamiento crítico, PPC) que siguen el ciclo de aprendizaje antes mencionado. Hay así una primera etapa de exploración, en la que los estudiantes examinan un modelo, buscan patrones de comportamiento, extraen el sentido de los mismos. El modelo puede ser una figura, tablas, ecuaciones, gráficos, prosa, cualquier combinación de ellos u otro tipo de información. Las preguntas llevan al alumno a proponer hipótesis o a explicar comportamientos y relaciones del modelo.

La introducción de conceptos será la segunda etapa, y se presenta como necesidad para reseñar las relaciones que han ido descubriendo o para poder generalizar, a partir del modelo, los comportamientos analizados. Esto presenta una marcada diferencia con la enseñanza tradicional, en cuyo caso se introducen al inicio los nuevos términos y se dan ejemplos que pueden ayudar a entender lo que se explica. En el tipo de trabajo que presentamos para el aula, los términos

nuevos sólo se introducen cuando el estudiante ya tiene la construcción mental situada de manera tal que el nuevo término le quede asociado a los saberes previos.

La tercera fase, la aplicación de los conceptos, le otorga al estudiante la posibilidad de propagar y aplicar estos conceptos a nuevas situaciones, lo que ayuda a fijarlos. Esto da al alumno un dominio sobre las relaciones entre los nuevos elementos y los ya conocidos, y le otorga también un control de estrategias de acción. Las últimas preguntas serán las que lo conduzcan a proyectar la aplicación del nuevo concepto más allá del contenido que la ficha explícitamente abarca. Al final de cada ficha aparece ejercitación adicional.

Con esta metodología se busca que el estudiante adquiera conocimiento como apropiación de los conceptos a partir de las acciones desarrolladas en las que él mismo, con los otros integrantes del grupo, habrán tenido que pensar, ordenar, analizar [12].

Las fichas POGIL están diseñadas para que los estudiantes ejerciten en pequeños grupos autogestionados. La metodología comprende un diseño de clase muy diferente de la clase expositiva tradicional, la que se deja completamente de lado para comprometer a los alumnos en el aula en un debate sobre los temas del curso. Ya no hay, del lado de ellos, una escucha pasiva de una serie de conferencias. En parte, el éxito del aprendizaje cooperativo es que el aprendizaje efectivo se produce a través de la interacción del individuo con su entorno, y el lenguaje es el medio por el que se aprende. Trabajar con otros hace conscientes a los estudiantes de los significados, les permite dar sentido a lo que están aprendiendo, y los convierte en los responsables de articular y discutir en clase con sus compañeros. La discusión grupal pone de manifiesto los saberes previos de cada uno y los conflictos entre dichos saberes, si los hubiere. Así los errores afloran y pueden corregirse a tiempo antes de la evaluación, a diferencia de lo que suele ocurrir en cursos tradicionales.

i.-Los estudiantes

Los estudiantes exhiben signos de mejor comprensión cuando son responsables de explicar los conceptos a sus pares y cuando sus compañeros les enseñan conceptos a ellos. Que los miembros del grupo presenten una mayor tendencia a ayudar a otros miembros a aprender conceptos, depende del entendimiento y el compromiso de cada alumno con el tema y con el grupo. El aprendizaje cooperativo también ofrece oportunidades para la discusión y la clarificación de ideas. La interacción entre pares les posibilita aprender, unos de otros, habilidades y experiencias. Las discusiones del grupo pueden obligar a los alumnos a confrontar argumentos, animándolos a pensar más allá de sus propias perspectivas e induciéndolos a mejorar su respeto a la diversidad. En cada grupo de trabajo los estudiantes tienen roles: se necesita un moderador, un lector, alguien que tome las notas y alguien que exponga cuando se hacen las puestas en común

de los grupos. Es recomendable que roten los roles de clase en clase y que los alumnos cambien periódicamente de grupo. Sin embargo es difícil lograr los cambios de roles naturales o los cambios de los integrantes establecidos.

ii- El docente

El docente en esta metodología tiene un rol fundamental que es atender la dinámica de la clase. Su tarea es acompañar y coordinar el trabajo de los grupos en el proceso de aprendizaje; no responder preguntas cuando los alumnos las pueden responder por sí mismos; encontrar la oportunidad para introducir una pausa, si es necesario discutir o esclarecer algo; poner en valor los acuerdos alcanzados por cada grupo. También administra los roles, cuida que los grupos estén focalizados en el trabajo en forma conjunta, y que se tome nota y se hable en forma ordenada y respetuosa. Se recomienda que sólo una persona del grupo sea quien realice las preguntas al docente. Al cerrar cada tema resulta útil una puesta en común moderada por el docente. Si las respuestas no son coincidentes, el docente coordina el alcance de un acuerdo, la corrección entre los grupos, tanto en la redacción y notación, como en la claridad de las respuestas [13].

En cursos de unos treinta alumnos con un docente a cargo y uno o dos auxiliares se puede seguir el desenvolvimiento de los estudiantes cuidadosamente, prestando atención a sus discusiones y al trabajo volcado sobre las fichas. Bajo esta disposición el tiempo que se dedica a un tema es equivalente al que se le asigna en un curso tradicional. En lo que llamamos un curso tradicional hay un tiempo dedicado a cada tema que se imparte en clases expositivas y de problemas. En una clase expositiva los alumnos escuchan con muy diferente grado de atención e interiorización; salvo por contadas consultas de algunos alumnos, el docente no tiene oportunidad de percibir el nivel de comprensión con que se retiran los alumnos de la clase. Asimismo en las horas de problemas las interacciones entre los sujetos serán muy dependientes del estilo de clase que desarrolle cada profesor a cargo. Según nuestra experiencia con la metodología POGIL, el docente puede abarcar los mismos temas en un lapso equivalente, con la ventaja de que puede detectar y corregir tempranamente errores conceptuales. La posibilidad de conocer las inquietudes e intereses individuales permite ofrecer problemas desafiantes para quienes se muestren interesados.

iii.- Aplicación de las Fichas POGIL a Teoría de Colisiones

Cinética Química es un tema que se puede dar en los cursos de Química Física en distintos momentos del calendario de cursada, aunque como ya expusimos, la TC necesita como

antecedente la TCM. En cursos previos se nos presentaba el inconveniente de que los alumnos desconocían este último tema y eso fue precisamente lo que nos condujo a la organización de estas dos fichas de trabajo.

El material referido a la TC se presenta en dos partes: la primera ficha trata de las velocidades de las partículas dentro del marco de la TCM de los Gases y se titula *Ley de distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann*. La segunda trata sobre los valores medios y la TC propiamente dicha y se denomina *Teoría de colisiones para reacciones en fase gaseosa*.

a.- *Ley de distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann*

La pregunta foco es *¿cuál es la velocidad de una molécula gaseosa a temperatura ambiente? ¿Tenemos idea de la velocidad a la que se mueven las moléculas gaseosas a nuestro alrededor? ¿Será una gran velocidad? ¿O será una velocidad pequeña?* Luego se centra la atención en la no uniformidad de un conjunto de moléculas gaseosas con relación a su energía cinética. Una sucesión de modelos con información apropiada y el conjunto adecuado de PPC conducen a los alumnos, en su trabajo grupal, a deducir la ley de distribución de velocidades y la influencia ejercida por la temperatura. Estos conceptos se van a utilizar en la segunda ficha de trabajo. Llegados a este punto pueden buscar en Internet el tema: ley de distribución de Maxwell-Boltzmann, época en la que se desarrolló y diferentes aspectos biográficos de sus autores. La indagación guiada conduce a los alumnos a los conceptos correctos, de lo contrario surge una controversia de razonamiento que, a menos que se resuelva, no permite continuar con el trabajo.

b.- *Teoría de colisiones para reacciones en fase gaseosa*.

En la segunda ficha, la pregunta foco alude a la relación entre el elevado número de colisiones inter-moleculares y la rapidez observada de las reacciones en fase gaseosa. *¿Por qué no suceden todas las reacciones en fase gaseosa rápidamente? ¿Qué relación existe entre las colisiones de las moléculas y la formación de productos en las reacciones químicas?* Esta ficha se inicia con un modelo y PPC referidos al cálculo de un parámetro promedio. Luego continúa con la TC propiamente dicha. Los estudiantes obtienen la velocidad media de las partículas aplicando la ley de distribución. A partir de esto pueden plantear las reacciones bimoleculares en fase gaseosa interpretadas mediante las colisiones entre partículas de distintas clases. En el Modelo 2 se les informa acerca del número de choques que sufre una partícula en movimiento con otras idénticas consideradas estacionarias. Las PPC que siguen conducen a obtener la ecuación del número de choques de esa partícula por segundo, denotado Z_1 . A continuación se informa cómo se modifica Z_1 debido al movimiento de las otras partículas y cuál es la expresión final del número de colisiones por unidad de volumen y tiempo entre partículas de una misma clase, denotado Z_{11} . Las PPC subsiguientes llevan a los estudiantes a obtener Z_{12} , referido a los choques entre

partículas diferentes. Con el resto de la ficha los estudiantes consiguen explicar por qué no todas las colisiones bimoleculares conducen a productos.

En general, antes de la presentación de cada nuevo modelo, se plantean algunos ejercicios que ayudan a verificar la interpretación lograda hasta ese punto del trabajo. Los estudiantes encuentran estas verificaciones muy tranquilizadoras porque confirman sus propias deducciones. Mientras tanto, el haberles informado la notación tradicional (por ej. Z_{ij}) les permitirá reconocer y seguir el tema en la bibliografía, sin dificultades.

3. Resultados Y Discusión

Las dos fichas que se ofrecen son una extensión y adaptación de las fichas de los autores de POGIL [4]. Hemos aplicado esta metodología desde el año 2006 en diferentes temas, asignaturas y universidades. Notamos que el trabajo de los estudiantes en grupos pequeños, idealmente alrededor de una mesa pero también en pupitres o aula en gradas, hace la clase más distendida pero a la vez responsablemente más activa. Bajo esta metodología se logra mayor proximidad con la tarea del alumno, viendo efectivamente cómo trabaja, a diferencia de lo que ocurre en cursos tradicionales. Escucharlos acordar respuestas es una nueva manera de apreciar el progreso de su aprendizaje y resulta muy estimulante para el docente. El docente atento podrá descubrir al estudiante de bajo perfil e intervenir para incluirlo.

Antes sobre un escritorio de clase había calculadoras y tablas periódicas, ahora priman los celulares con los que los alumnos están permanentemente conectados: allí buscan datos, respuestas e información sobre los temas tratados en el curso y también tienen el material de clase. Sin embargo las fichas están diseñadas para ser respondidas por escrito sobre papel, y a tal fin se dejan los espacios necesarios y variables entre preguntas. Nos ha dado buenos resultados pautar la tarea de modo de interrumpir en partes estratégicas su elaboración. Existirá una ficha representativa del trabajo colectivo que, en cada pausa, se intercambiará con otro grupo y permitirá una discusión intergrupala del tema que sucede al trabajo y la discusión intragrupal.

Establecidas las consignas, los estudiantes se adaptan rápidamente al método de trabajo, aunque no han faltado alumnos que prefieren ser oyentes pasivos. En general las discusiones grupales son ricas, la negociación del acuerdo en las respuestas es un aprendizaje y el método estimula que surjan nuevos interrogantes que es un modo de aprender. Saber preguntar es tan importante como saber responder. Los docentes estamos muy habituados a responder en forma casi inmediata a las preguntas de los alumnos; esta metodología nos obliga a un cambio de actitud y, ante las preguntas de los estudiantes, debemos ver si ellos mismos pueden encontrar la respuesta, revisando las PPC previas y las respuestas que fueron dando, consultando en libros o en recursos

informáticos. En un principio, no recibir respuestas directas y llevarlos a revisar lo realizado los perturba, pero a medida que internalizan esta modalidad, se afianzan y avanzan en ella. El objetivo de esta actitud es enseñarles a ganar autonomía. Naturalmente, hay casos que ameritan la respuesta directa y concisa del docente.

Con referencia a las evaluaciones, la experiencia nos ha mostrado que tanto los alumnos que siguieron un curso totalmente POGIL como los de los cursos mixtos, evidenciaron un rendimiento destacado en los temas tratados bajo esta metodología. Esto tanto en exámenes parciales organizados con el enfoque POGIL como en los tradicionales. También se distinguen en los exámenes finales que por ahora siguen un diseño tradicional. *Los estudiantes que forman parte de una comunidad interactiva son más proclives a ser exitosos* [14].

4. Conclusiones

Cada actividad POGIL está pensada para trabajo grupal a desarrollar en hora y media, cinco días a la semana, se aconseja dejar la resolución de los problemas como actividad grupal fuera del aula, para revisarlos y discutirlos en la clase siguiente. Esta distribución horaria no es la nuestra. En un curso de seis horas en un día por semana, por ejemplo, es necesario trabajar de otra manera. Aspectos como éste contribuyeron a la necesidad de realizar modificaciones sobre las fichas originales. Con cuatrimestres de dieciséis semanas de clase se pueden abarcar los mismos temas de Química Física que con la metodología tradicional, en lo que a la parte nodal se refiere; quizás deban sacrificarse subtemas. Sin embargo el alumno con POGIL habrá adquirido la autonomía suficiente como para abordarlos de manera independiente. Tenemos experiencia con comisiones que desarrollaron algunos o todos los temas con la metodología POGIL, mientras que otras fueron cursos totalmente tradicionales, siendo sometidas todas las comisiones al mismo examen de evaluación parcial. Por tanto, ningún tema central puede dejarse de lado, mientras que sí pueden obviarse aquéllos que resulten ilustrativos, amenos o enriquecedores, tales como los ejemplos, analogías o aspectos anecdóticos.

Este estilo de trabajo estimula cambios importantes de conducta que tienen que ver con la futura vida profesional de los estudiantes. Los alumnos hacen muchas preguntas, buscan definiciones y se ayudan entre pares para alcanzar la comprensión de los temas. Como ya vimos en la descripción de la ficha TC, para llegar al número de colisiones Z_{ij} , los estudiantes han trabajado sobre la resolución de ecuaciones interactuando estrechamente para lograr el progreso de la tarea. Celebran la comprensión personal de las deducciones y sienten la satisfacción de obtener el resultado correcto. Aprenden a escuchar al otro, explicarle, respetar sus tiempos; aspectos que de otro modo, en general, no aparecen en las aulas. En una clase tradicional al alumno se le transfiere un conjunto de ecuaciones, por ejemplo la expresión para Z_{ij} , que luego aplicará en

forma práctica a la resolución de problemas, sin haberse apropiado oportunamente de su deducción.

Actualmente se buscan profesionales con iniciativa, colaboradores, perseverantes, con sentido de liderazgo y confianza en sus capacidades. En este mundo cambiante no sólo importa qué se sabe, sino saber cómo adaptarse a las nuevas situaciones, buscar lo que se necesita, seleccionar la información relevante y saber organizarla. La propuesta referida a Teoría de Colisiones, no sólo ayuda a la formación de los conceptos pertinentes, sino que promueve también el desarrollo de las habilidades que busca el mundo de hoy. Propuestas como ésta requieren revisiones permanentes: se produce una retroalimentación surgida a partir de la tarea desarrollada por los alumnos sobre las fichas, que redundará en su mejora. En temas de la asignatura que hemos tenido la oportunidad de repetir a lo largo de varios años, las modificaciones de las fichas de trabajo bajo esta metodología fueron mejorándolas, pero no buscamos establecer fichas definitivas. La metodología misma nos enseña que se pueden hacer cambios secundarios de adaptación para satisfacer las necesidades de cada cursada. En las fichas que ofrecemos en el Anexo, quedaron plasmadas diferentes modificaciones que fuimos introduciendo durante nuestra práctica en el aprendizaje POGIL de TC.

Agradecimientos

Las autoras queremos agradecer a las Instituciones en las que se desarrolla este trabajo (FI-UBA; UNGS y UTN-FRBA) por permitirnos presentar las clases bajo esta propuesta diferente.

Referencias

- [1] R. Moog, F. Creegan, D. Hanson, J. Spencer, y A. Straumanis, *Industria & Química*, AQA 360 (2009) 53-59.
- [2] R.J. Beichner, History and Evolution of Active Learning Spaces: New Directions for Teaching and Learning, 137 (2014) 9-16.
- [3] E.P. Douglas, T.M. Raymond, C. Waters, W.L. Hughes, M. Koro-Ljungberg, M. D. Miller, *Use of Process Oriented Guided Inquiry Learning for Introduction to Materials*, Paper ID #8568, 121st ASSE Annual Conference & Exposition, Indianapolis, June 15-18, 2014, American Society for Engineering Education, 2014.
<https://www.asee.org/public/conferences/32/papers/8568/view> (leído 31/ene/2017).
- [4] J.N. Spencer, R.S. Moog, J.J. Farrell, *Physical Chemistry, A Guided Inquiry: Thermodynamics*, Houghton Mifflin, Boston, MA, 2004.

- [5] R.S. Moog, J.N. Spencer, J.J. Farrell, Physical Chemistry, A Guided Inquiry: Atoms, Molecules, and Spectroscopy, Houghton Mifflin, Boston, MA, **2004**.
- [6] A.E. Lawson, Science Teaching and the Development of Thinking, Belmont, CA, USA: Wadsworth, **1995**.
- [7] M.J. Prince, R.M. Felder, Journal of Engineering Education 95 (**2006**) 123-138.
- [8] D. Hanson, T. Wolfskill, Journal of Chemical Education 77 (**2000**) 120-130.
- [9] M.D. Svinicki, Learning and motivation in the postsecondary classroom. Anker Publishing Co., Inc., Bolton, Massachusetts, **2004**.
- [10] D. Adams, M. Hamm, New designs for teaching and learning, Jossey-Bass Inc., San Francisco, CA, **1994**.
- [11] J. Trevathan, T. Myers, Journal of Learning Desing 6 (**2013**) 1-11.
- [12] J.A. Castorina, S.L. Fernández, A.M. Lenzi, La psicología genética y los procesos de aprendizaje, en: J.A. Castorina, S.L. Fernández, A.M. Lenzi, H. Casávola, A.M. Kaufman, G. Palau (Eds), Psicología genética, Miño y Dávila, Buenos Aires, **1985**, pp, 13-41.
- [13] M.M. Cooper, An introduction to small-group learning, in: N.J. Pienta, M.M. Cooper, T.J. Greenbowe (Eds), Chemists' guide to effective teaching, Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, **2005**, pp, 117-128.
- [14] www.pogil.org (leído 31/ene/2017).

FICHA N°1

Ley de distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann

Pregunta foco: ¿Se mueven todas las moléculas de O₂ presentes en una habitación con la misma energía cinética? ¿Con la misma velocidad?

Modelo 1: La Teoría Cinético-Molecular (TCM) de los Gases.

- Cualquier muestra de gas, macroscópicamente medible, (1 L. por ej.), contiene una enorme cantidad de partículas. Estas partículas pueden tratarse como partículas puntuales (no poseen volumen).
- Las partículas se encuentran en movimiento continuo, desplazándose al azar en línea recta. No todas las partículas tienen la misma rapidez o celeridad, algunas se mueven lentamente, otras lo hacen más rápido.
- No hay fuerzas atractivas ni repulsivas entre las partículas.

- Las partículas colisionan entre ellas y contra las paredes del recipiente que las contiene. Estas colisiones son perfectamente elásticas (no hay pérdida de energía traslacional como resultado de una colisión).
- La presión es consecuencia de las colisiones de las partículas contra las paredes del recipiente.

Preguntas de Pensamiento Crítico

1.- De acuerdo con el modelo 1, ¿por qué la presión de un gas aumenta si aumenta la cantidad de partículas en un recipiente de volumen fijo?

2.- Un gas que tenga todas las propiedades de la TCM se llama **gas ideal**. Prediga qué gas, helio (He) o tetracloruro de carbono (CCl₄) tendrá un comportamiento más próximo al gas ideal. Explique.

3.- ¿Por qué las colisiones contra las paredes del recipiente causan la presión?

Información

Como establece el modelo 1, las colisiones de las partículas contra las paredes del recipiente causan la presión. Cuando una molécula choca contra la pared hay un cambio en el momento p de la molécula. Esto se muestra en la figura 1: al chocar la molécula con la pared el cambio de momento es $\Delta p = \Delta(mv)$.

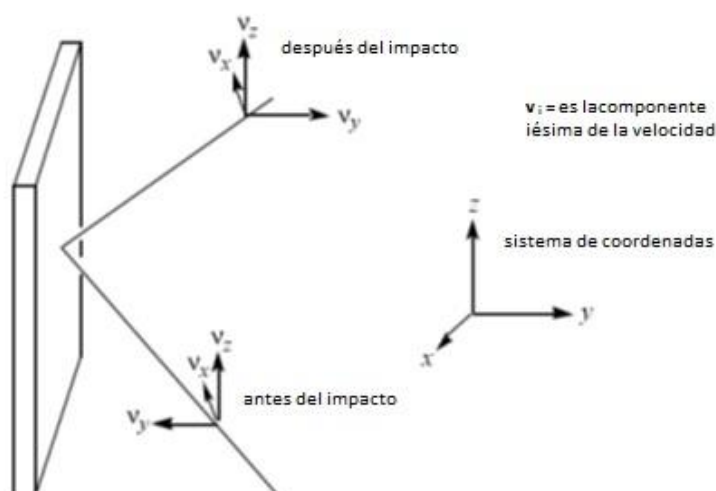
$$\Delta p = (mv)_{final} - (mv)_{inicial} = mv_y - (-mv_y) = 2mv_y$$

donde v_y es la componente de la velocidad en una dirección elegida.

Una fuerza es un cambio de momento respecto del tiempo:

$$f = \frac{\Delta p}{\Delta t} = \frac{2mv_y}{\Delta t}$$

Fig.1 Una molécula causa presión por el choque con la pared del recipiente



La presión es fuerza por unidad de área. Así la presión causada por una partícula depende de los siguientes factores: la masa de la partícula, la velocidad de la partícula (que determina el momento de la partícula y cuán frecuentemente colisiona con las paredes), las dimensiones del recipiente (cuanto más grande sea el recipiente, habrá menos colisiones con las paredes).

En un conjunto de N partículas iguales, no todas las partículas se mueven con la misma celeridad. La rapidez promedio \bar{v} es:

$$\bar{v} = \frac{v_1 + v_2 + \dots + v_N}{N} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i$$

Modelo 2: La Energía Cinética de una Partícula.

Energía cinética de una partícula $e_i = \frac{1}{2} m v_i^2$ (1)

e_i es la energía cinética de la partícula i .

Dado que la energía cinética de una partícula depende del cuadrado de la velocidad, resulta conveniente usar el promedio del cuadrado de la velocidad.

$$\overline{v^2} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i^2$$

Se puede demostrar¹ que la presión causada por N partículas de masa m , considerando cada partícula con velocidad v_i , en un recipiente cúbico de longitud de lado l y volumen l^3 , es:

$$P = \frac{1}{3} N \frac{m \overline{v^2}}{V} \text{ o } PV = \frac{1}{3} N m \overline{v^2}$$

Como el número de moles, n , es N/N_A , donde N_A es el número de Avogadro:

$$PV = \frac{1}{3} n N_A m \overline{v^2} \quad (2)$$

¹Esta resolución se encuentra en todo libro clásico de Físicoquímica, en el capítulo de gases.

Preguntas de Pensamiento Crítico

4.- Demuestre que la energía cinética de N partículas es $\frac{1}{2} N m \overline{v^2}$

5.- Demuestre que la energía cinética de un mol de partículas es $E_c = \frac{1}{2} N_A m \overline{v^2}$ (3)

6.- Use las ecuaciones (2) y (3) para obtener la ecuación (4).

$$PV = \frac{2}{3}nE_c \quad (4)$$

Ejercicio

1- El mismo número de moles de H₂ y de He gaseosos, a la misma temperatura, están en sendos recipientes del mismo tamaño. Considere que ambos gases obedecen a la ley límite de los gases ideales: a) ¿En qué recipiente habrá una presión mayor? b) ¿En qué recipiente será la energía cinética promedio de las partículas más baja? c) ¿En qué recipiente se mueven las partículas más rápido? d) ¿En qué recipiente será mayor la frecuencia de colisiones contra las paredes?

Nota: Recuerde que la velocidad es un vector y tiene tres componentes. La rapidez o celeridad es la magnitud o módulo de la velocidad y no contiene información direccional.

Modelo 3: La distribución de Maxwell de las celeridades moleculares.

No todas las partículas dentro de un conjunto de partículas (a temperatura constante) poseen la misma velocidad – algunas se desplazan más rápido, otras más lentamente. El problema de cómo determinar la distribución de celeridades más probable lo resolvió J. Clerk Maxwell. Comenzó con las siguientes consideraciones,

- La probabilidad de un estado molecular depende sólo del estado energético de la molécula.
- La misma distribución de probabilidades es válida para todo tipo de moléculas.

La ecuación de Maxwell para la distribución de celeridades es:

$$\text{fracción de moléculas por unidad de intervalo de rapidez} = 4\pi v^2 \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{3/2} e^{-mv^2/2kT} \quad (5)$$

donde k (la constante de Boltzmann) = $1,38066 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$

Tabla 1. La magnitud de la velocidad de las moléculas de N₂ gaseoso

| Velocidad de la molécula (m/s) | Fracción de moléculas por unidad de intervalo de velocidad a 300 K (s/m) | Fracción de moléculas por unidad de intervalo de velocidad a 1000 K (s/m) |
|--------------------------------|--|---|
| 0 | 0 | 0 |
| 25 | 1.87×10^{-5} | 3.08×10^{-6} |
| 50 | 7.40×10^{-5} | 1.23×10^{-5} |
| 100 | 2.84×10^{-4} | 4.85×10^{-5} |
| 200 | 9.60×10^{-4} | 1.85×10^{-4} |
| 300 | 1.63×10^{-3} | 3.82×10^{-4} |
| 400 | 1.96×10^{-3} | 6.03×10^{-4} |
| 500 | 1.84×10^{-3} | 8.10×10^{-4} |
| 600 | 1.43×10^{-3} | 9.69×10^{-4} |
| 700 | 9.39×10^{-4} | 1.06×10^{-3} |
| 800 | 5.28×10^{-4} | 1.07×10^{-3} |
| 1000 | 1.09×10^{-4} | 9.15×10^{-4} |
| 1100 | 4.07×10^{-5} | 7.78×10^{-4} |
| 1200 | 1.33×10^{-5} | 6.28×10^{-4} |
| 1300 | 3.84×10^{-6} | 4.84×10^{-4} |
| 1400 | 9.77×10^{-7} | 3.56×10^{-4} |
| 1500 | 2.20×10^{-7} | 2.51×10^{-4} |
| 1600 | 4.39×10^{-8} | 1.69×10^{-4} |
| 1700 | 7.77×10^{-9} | 1.10×10^{-4} |
| 1800 | 1.22×10^{-9} | 6.81×10^{-5} |
| 1900 | 1.70×10^{-10} | 4.07×10^{-5} |
| 2000 | 2.11×10^{-11} | 2.34×10^{-5} |

Ludwing Boltzmann desarrolló una ecuación más general para operar con energías.

Preguntas de Pensamiento Crítico

7.- Considere una velocidad de 1800 m/s, ¿a qué temperatura (300 o 1000K) es mayor la fracción de moléculas de N₂ por unidad de intervalo de rapidez?

8.- Considere una velocidad de 50 m/s, ¿a qué temperatura (300 o 1000 K) es mayor la fracción de moléculas de N₂ por unidad de intervalo de rapidez?

9.- Hay una fracción mayor de moléculas moviéndose a 1000 m/s cuando la temperatura es 1000 K que cuando la temperatura es 300 K. ¿Tiene esto sentido?

10.- ¿Por qué hay una fracción menor de moléculas moviéndose a 50 m/s cuando la temperatura del gas es 1000 K que cuando ésta es 300 K?

Ejercicios

2.- La rapidez más probable, v_{mp} , es la rapidez para la que la ecuación (5) presenta un máximo.

Demuestre que
$$v_{mp} = \sqrt{\frac{2RT}{M}}$$

3.- ¿Cuál es la celeridad más probable para N₂ a 300 K?

4.- Se puede demostrar que la rapidez promedio, \bar{v} , es
$$\bar{v} = \sqrt{\frac{8RT}{\pi M}}$$
. ¿Cuál es la rapidez promedio para N₂ a 300 K?

5.- Use los datos de la Tabla 1 para realizar un gráfico de la fracción de moléculas por unidad de intervalo de rapidez para N₂ gaseoso a 300 K. Indique la rapidez más probable y la rapidez promedio en

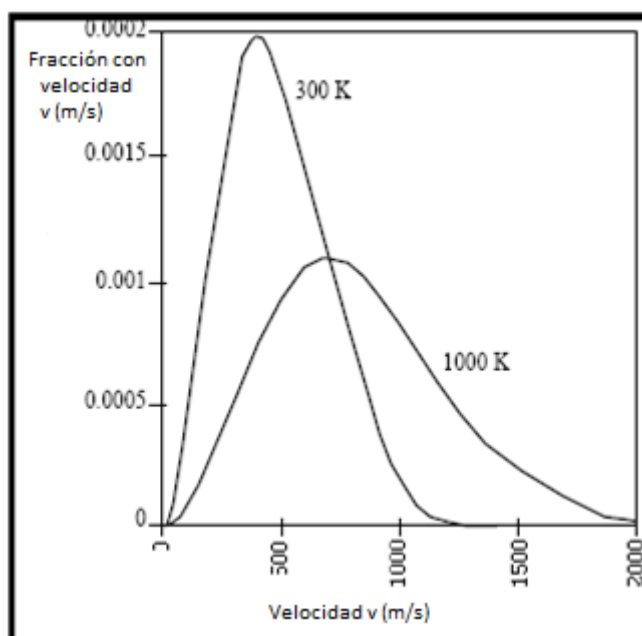
el gráfico. Agregue los datos a 1000 K en el mismo gráfico. Indique la rapidez más probable y la rapidez promedio a 1000 K en el gráfico. Haga un esquema de la fracción de moléculas por unidad de intervalo de rapidez para N_2 gaseoso a 1200 K en el mismo gráfico.

6.- ¿Cuál es mayor, la celeridad promedio o la celeridad más probable? Use las formas de las curvas generadas en el ejercicio 5 para explicar por qué esto es así.

INFORMACIÓN (Repaso)

La Teoría Cinético-Molecular supone que el gas está compuesto por un gran número de partículas de tamaño pequeño comparado con las distancias entre ellas y las dimensiones del recipiente. Las partículas están en continuo movimiento aleatorio, colisionan entre ellas y con las paredes del recipiente de manera perfectamente elástica, de tal forma que la Energía Cinética, antes y después de la colisión, no cambia. Se supone que cada partícula se mueve con una energía cinética diferente. Maxwell y Boltzmann derivaron la relación matemática que muestra cómo se distribuyen las celeridades entre las moléculas.

Modelo 4: Distribución de las celeridades del gas Nitrógeno a 300 y 1000 K.



Preguntas de Pensamiento Crítico

11-Cada una de las componentes de la velocidad, v_x , v_y y v_z , puede variar entre $-\infty$ y $+\infty$. ¿Cuál es el rango que puede abarcar entonces la magnitud de la velocidad v ?

12-La rapidez, v , de una partícula se relaciona con las componentes de velocidad mediante: $v^2 = v_x^2 + v_y^2 + v_z^2$. Si la rapidez de una partícula es 500 m/s, indique tres maneras posibles de distribución de las componentes de la velocidad.

13-Ubique la rapidez de la partícula en un sistema de ejes coordenados (v_x, v_y, v_z), para cada conjunto de componentes de la velocidad seleccionado en la PPC 12.

INFORMACIÓN

La Teoría Cinético- Molecular supone que existe una función $f(v_x)$, que representa la fracción del total de partículas $dN(v_x)/N dv_x$, con componente de velocidad v_x , en el intervalo desde v_x a $v_x + dv_x$.

$$\frac{1}{N} \frac{dN(v_x)}{dv_x} = f(v_x)$$

ó

$$\frac{dN(v_x)}{N} = f(v_x)dv_x$$

Las funciones que describen la fracción de partículas para las componentes de velocidad v_y y v_z , son análogas a la de v_x . Por lo tanto, cada función representa una probabilidad y, si las componentes de la velocidad son independientes, entonces la probabilidad para v es:

$$F(v) = f(v_x)f(v_y)f(v_z) \quad (6)$$

ó

$$\frac{dN(v)}{N} = F(v)dv = f(v_x)f(v_y)f(v_z) dv_x dv_y dv_z \quad (7)$$

Preguntas de Pensamiento Crítico

14-Use la regla de la cadena para mostrar que:

$$\left. \frac{\partial \ln F(v)}{\partial v_x} \right)_{y,x} = \left. \frac{d \ln F(v)}{dv} \frac{\partial v}{\partial v_x} \right)_{y,x} = \frac{d \ln f(v_x)}{dv_x} \quad (8)$$

15-Demuestre que

$$\frac{1}{v} \frac{d \ln F(v)}{dv} = \frac{1}{v_x} \frac{d \ln f(v_x)}{dv_x} \quad (9)$$

16-Si la componente v_y de la velocidad cambia, ¿a qué es igual el primer miembro de la ecuación (9)?

17-Si la componente v_z de la velocidad varía, ¿a qué es igual el primer miembro de la ecuación (9)?

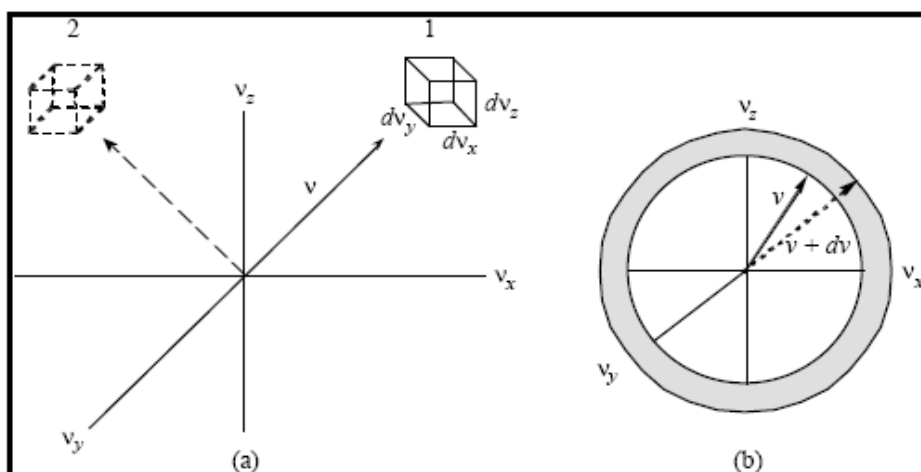
18-¿Cuál es su conclusión en relación al miembro izquierdo de la ecuación (9)? ¿Es constante o cambia?

19-Si $\frac{1}{v} \frac{d \ln F(v)}{dv} = \text{constante} = -a$, encuentre $F(v)$. Use A como constante de integración.

20-Demuestre que:

$$\frac{dN(v)}{N dv_x dv_y dv_z} = A e^{-\frac{av^2}{2}} = F(v) \quad (10)$$

MODELO 5: La magnitud de la velocidad es independiente de la orientación desde el origen, ($v_x=v_y=v_z=0$).



Para una celeridad dada, la probabilidad no depende de la dirección desde el origen. De esta manera, el mismo número de partículas puede encontrarse con velocidades tanto en el volumen 1 como en el volumen 2, es decir que la rapidez es independiente del ángulo desde el origen. El volumen anular entre v y $v + dv$, contiene todas las partículas con componentes de velocidad comprendidas entre $v_x + dv_x$, $v_y + dv_y$ y $v_z + dv_z$.

Preguntas de Pensamiento Crítico

21-Demuestre que:

$$\frac{dN(v)}{N} = A e^{-\frac{av^2}{2}} \cdot 4\pi v^2 dv \quad (11)$$

22- Si la ecuación de la PPC 21 se integra sobre todo el espacio, su valor debe ser la unidad. ¿Por qué?

INFORMACIÓN

La ecuación (11) contiene dos constantes, a y A. Estas constantes se pueden determinar haciendo uso de la relación de la PPC anterior.

De esta manera, se puede verificar que $A = \left(\frac{a}{2\pi}\right)^{\frac{3}{2}}$.

Preguntas de Pensamiento Crítico

23-Se puede demostrar que $a = \frac{m}{kT}$; ahora verifique A.

Para ello, recuerde que $\int_0^{\infty} x^2 e^{-b^2 x^2} dx = \frac{\sqrt{\pi}}{4b^3}$

24-Use la ecuación (11) para mostrar que:

$$\frac{dN(v)}{N} = 4\pi \left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^{3/2} v^2 e^{-\frac{mv^2}{2kT}} dv$$

25-Conocidas las constantes en la ec.(10), utilice la relación (6) para hallar las expresiones de $f(v_x)$, $f(v_y)$ y $f(v_z)$.

EJERCICIOS:

7-¿Cómo se relaciona la constante k de Boltzmann con la constante universal de los gases R?

8-Muestre que $e^{-\frac{mv^2}{2kT}} = e^{-\frac{Mv^2}{2RT}}$, donde m es la masa de una partícula y M es la masa de un número de Avogadro de partículas.

9-Trace un diagrama aproximado de la distribución de la componente de velocidad v_x vs. v_x , a dos temperaturas diferentes.

10-Grafique la distribución de la velocidad v vs. v , a dos temperaturas diferentes.

11-¿Cuál es el efecto de cambiar la masa, a una temperatura determinada, en el gráfico de la función distribución de la velocidad tridimensional?

FICHA N°2

Teoría de colisiones para reacciones en fase gaseosa

Pregunta foco: En fase gaseosa, una molécula puede experimentar 10^9 colisiones por segundo. El número total de colisiones entre dos moléculas diferentes está en el orden de $10^{34} \text{ m}^{-3} \text{ s}^{-1}$. ¿Por qué no suceden todas las reacciones en fase gaseosa rápidamente?

Modelo 1: Un método para calcular el promedio de un parámetro r es

$$\bar{r} = \sum_i \frac{r_i N_i}{N} = \left(\frac{1}{N}\right) \int_{\text{todos los valores}} r dN$$

donde N se refiere a número de objetos

Preguntas de pensamiento crítico

1- Defina todos los términos en el Modelo 1.

2- De acuerdo con la ley de distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann, en un gas, ¿cuántas partículas dN tienen una rapidez particular? Expréselo matemáticamente.

3- Escriba la relación matemática que permitirá calcular la celeridad media \bar{v} , a partir del modelo.

4- Las tablas de integrales comunes ofrecen, entre otras, la siguiente:

$$\int_0^{\infty} x^3 e^{-\beta x^2} dx = \frac{1}{2\beta^2}$$

Muestre que

$$\bar{v} = \left(\frac{8kT}{\pi m} \right)^{1/2}$$

Ejercicios

1- Halle una expresión para la raíz de la rapidez cuadrática media $v_{rms} = \sqrt{\overline{v^2}}$. Para ello necesitará otra de las integrales de tablas:

$$\int_0^{\infty} x^4 e^{-\beta x^2} dx = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \cdot \frac{3}{4} \frac{1}{\beta^{5/2}}$$

2- Muestre que la rapidez media de las partículas que se mueven en dirección x está dada por $\langle |v_x| \rangle = \bar{v} / 2$, donde $|v_x|$ es el valor absoluto de la componente de la velocidad en la dirección x y los corchetes denotan un valor medio.

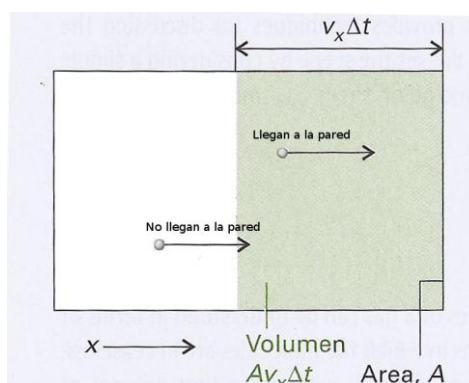
$$\int_0^{\infty} x e^{-\beta x^2} dx = \frac{1}{2\beta}$$

Note que se necesita la función distribución de velocidades en sólo una dimensión.

3- Para el O_2 a 298K, compare $\sqrt{\overline{v^2}}$, \bar{v} y v_{mp} .

Información

Sea una pared de área A , perpendicular al eje x . Una partícula con velocidad v_x ($0 < v_x < +\infty$), golpeará la pared en un tiempo Δt y habrá estado a una distancia $v_x \cdot \Delta t$ de ella, al inicio del intervalo Δt .



Por el contrario si $-\infty < v_x < 0$, la partícula se mueve en la dirección contraria y no chocará con la pared. Por lo tanto, todas las partículas que se encuentran en el volumen $A \cdot v_x \cdot \Delta t$, con velocidades $v_x > 0$, golpearán la pared en el intervalo Δt . El número medio total de colisiones en este intervalo es el valor medio de dicho volumen multiplicado por la densidad de partículas N/V :

$$\text{Número de colisiones contra una pared} = \frac{N}{V} A \Delta t \int_0^{\infty} v_x f(v_x) dv_x$$

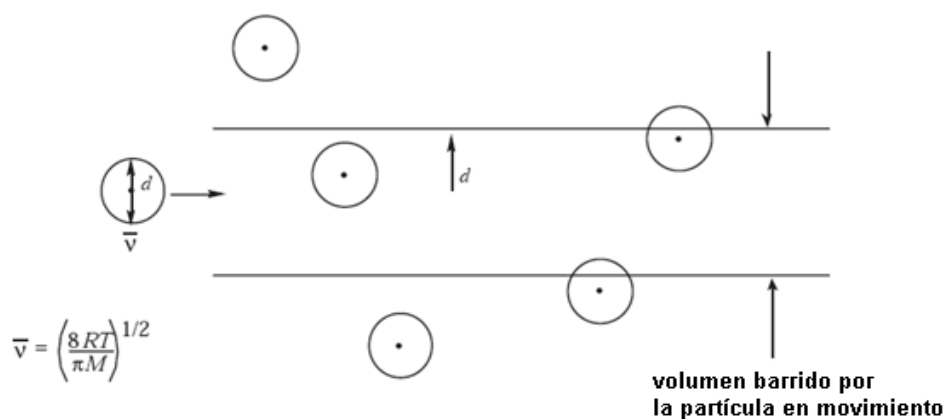
Ejercicios:

4- Muestre que el número de colisiones por unidad de tiempo y por unidad de área es $Z_w = \frac{N\bar{v}}{V4}$ y

que $Z_w = \frac{p}{(2\pi mkT)^{1/2}}$, siendo p la presión.

5- Dos recipientes idénticos se hallan ocupados por Ne(g) y Ar(g), respectivamente. El recipiente con Ne se halla al doble de temperatura, pero a mitad de la presión a las que se encuentra el recipiente con Ar. ¿Cuál es la razón entre los respectivos Z_w ?

Modelo 2: Las partículas deben chocar para poder reaccionar



Una partícula de diámetro d se mueve a través de un conjunto de partículas idénticas estacionarias. Cualquier partícula cuyo centro se halle dentro del cilindro barrido por la partícula en movimiento sufrirá una colisión con ésta. La teoría de colisiones requiere que las moléculas choquen para poder reaccionar. La velocidad de reacción depende entonces del número de colisiones que ocurran en la unidad de tiempo, multiplicadas por la fracción de colisiones que resultan efectivas en la producción de productos.

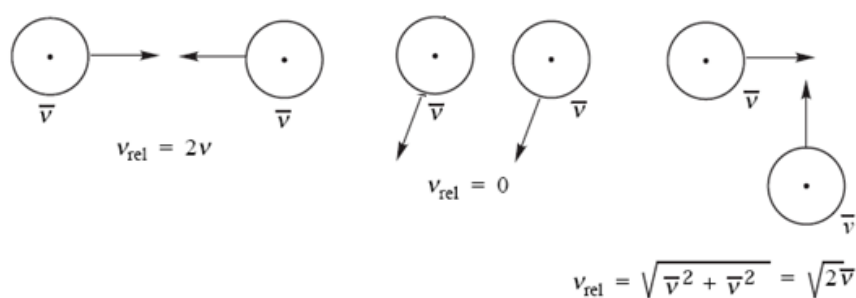
Preguntas de pensamiento crítico

5- Si la partícula en movimiento tiene una celeridad igual a la celeridad media \bar{v} , ¿cuál es la expresión para el volumen del cilindro barrido en un segundo, de acuerdo con el Modelo 2?

6- La densidad de las partículas estacionarias en el camino que recorre la partícula en movimiento es N/V . ¿Cuántas colisiones por segundo experimentará la partícula de referencia? Denote como Z_1 al número total de colisiones por segundo.

Información

Como todas las partículas se hallan en movimiento, la expresión desarrollada en la PPC 6 no es correcta. Hace falta considerar la velocidad relativa y resulta que, en promedio, la mayoría de las colisiones se producen a 90 grados.



$$Z_1 = \sqrt{2} \bar{v} \pi d^2 \frac{N}{V} \quad (1)$$

Número de colisiones experimentadas en un segundo por una partícula individual.

El número total de colisiones por unidad de volumen y por segundo experimentado por todas las moléculas está dado por

$$Z_{11} = \frac{1}{2} Z_1 \frac{N}{V} \quad (2)$$

donde N es el número total de moléculas en el volumen V .

Preguntas de pensamiento crítico

7- Explique de qué manera se puede obtener la ec. (2) a partir de la ec. (1). Preste especial atención al factor 2 que aparece en la ec. (2).

8- Use la ec. (1) en la ec. (2) para obtener una expresión para Z_{11} .

9-Si las partículas no son idénticas, el número total de colisiones por segundo y por unidad de volumen entre partículas diferentes se representa mediante Z_{12} . El promedio de los diámetros de las dos partículas es d_{12} .

$$Z_{12} = \pi d_{12}^2 \left(\bar{v}_1^2 + \bar{v}_2^2 \right)^{1/2} \frac{N_1 N_2}{V^2}$$

Identifique cada término en la ecuación anterior y explíquela.

Modelo 3: La velocidad de reacción según la Teoría de Colisiones

velocidad de reacción = (colisiones por unidad de tiempo y volumen) × (fracción de colisiones efectivas)

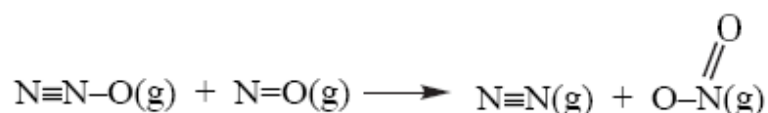
Preguntas de pensamiento crítico

10- Use el modelo anterior de teoría de colisiones para escribir una expresión para la velocidad de una reacción química entre partículas diferentes. Represente N_1/V y N_2/V mediante las expresiones C_1 y C_2 , respectivamente. No conoce aún la fracción de colisiones efectivas.

11- Expresar la ley de velocidad para una reacción de segundo orden. Use C_1 y C_2 para representar las concentraciones.

12- Identifique la constante de velocidad según la teoría de colisiones (k_{TC}), tras examinar las PPC 10 y 11.

Modelo 4: Colisiones efectivas e inefectivas



Algunas veces, el choque entre una molécula de N_2O y una de NO no conduce a una molécula de N_2 y una de NO_2 .

Preguntas de pensamiento crítico

13- En base a consideraciones energéticas, sugiera una razón por la cual una colisión entre N_2O y NO podría *no* producir N_2 y NO_2 .

14- Sugiera una razón por la cual *no* todas las colisiones suficientemente energéticas entre N_2O y NO , van a generar N_2 y NO_2 .

15- Represente mediante p el factor (empírico) sugerido en la PPC 14, que da cuenta de esos requerimientos necesarios durante las colisiones. Introdúzcalo en la expresión de la constante de velocidad k_{TC} .

16- Expresar la constante de velocidad de acuerdo con la ecuación de Arrhenius (k_A) y otorgue identidad al factor de "consideraciones energéticas", con lo cual completa la 'fracción de colisiones efectivas' en la expresión de k_{TC} .

Ejercicios

6- Calcule Z_1 y Z_{11} para O_2 gaseoso a 0°C y 1 bar; $d=3.6 \times 10^{-10}$ m.

7- La distancia promedio que una partícula recorre entre colisiones sucesivas se conoce como camino libre medio (λ). Éste depende del número de colisiones experimentadas por una partícula en la unidad de tiempo y la distancia promedio recorrida en esa unidad de tiempo. Obtenga una expresión para calcular λ . ¿Qué efecto provoca sobre λ un aumento de la temperatura? ¿Y un aumento de la presión? Calcule λ para el O_2 a 0°C y 1 bar.

8- A T y N constantes, se deja expandir el volumen de un recipiente al doble. ¿En qué factor cambia Z_{11} ? ¿Y en cuánto lo hace Z_1 ?



QUANTITATIVE STRUCTURE–PROPERTY RELATIONSHIPS FOR PREDICTING THE RETENTION INDICES OF FRAGRANCES ON STATIONARY PHASES OF DIFFERENT POLARITY

Cristian Rojas^{a,b,*}, Pablo R. Duchowicz^{a,*}, Piercosimo Tripaldi^b, and Reinaldo Pis Diez^c

^a *Inst. de Invest. Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, UNLP, Diag. 113 y 64, C.C. 16, Suc. 4, 1900 La Plata, Argentina*

^b *Vicerrectorado de Investigaciones, U. del Azuay, Av. 24 de Mayo 7–77 y Hernán Malo, Cuenca, Ecuador*

^c *CEQUINOR, Centro de Química Inorgánica (CONICET, UNLP), Dto. de Química, F. de Cs. Exactas, UNLP, C.C. 962, 1900 La Plata, Argentina*

*Corresponding authors: crojasvilla@gmail.com ; pabloducho@gmail.com

Received Feb. 28th, 2017. Accepted Jul. 6th, 2017.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue el desarrollo de relaciones cuantitativas estructura–propiedad predictivas para el modelado de índices de retención (*I*) de fragancias, medidas en tres fases estacionarias de diferente polaridad: DB–225MS, HP5–MS y HP–1. Se ha prestado particular atención al curado de los datos experimentales. Posteriormente, se usó el método de subconjuntos balanceados (BSM) para dividir cada base de datos en grupos de calibración, validación y predicción. Los modelos se construyeron a partir de 1819 descriptores moleculares independientes de la conformación, los cuales fueron analizados mediante el método de reemplazo (RM) para la selección de los mismos, con la finalidad de obtener los mejores modelos. Para la fase estacionaria DB–225MS se obtuvo un modelo basado en cuatro descriptores, mientras que para las columnas HP5–MS y HP–1 se propusieron modelos con tres descriptores. Los modelos fueron validados mediante validación cruzada de dejar–uno–fuera y dejar–varios–fuera, así como otros criterios de validación. Adicionalmente, con la finalidad de cumplir los principios propuestos por la Organization for Economic Co–operation and Development (OECD), la capacidad predictiva de los modelos se evaluó mediante la predicción de los índices de retención del grupo externo de predicción, el dominio de aplicabilidad fue apropiadamente definido y se realizó una interpretación de cada descriptor molecular involucrado.

Abstract

The purpose of this work was to develop predictive quantitative structure–property relationships for modeling the retention indices (I) of fragrances measured in three stationary phases of different polarities: DB–225MS, HP5–MS and HP–1. Attention was paid to the curation of the experimental data. Subsequently, the Balanced Subsets method (BSM) was used to split each dataset into training, validation and test sets. Models were established by using 1819 conformation–independent molecular descriptors which were analyzed by the replacement method (RM) variable subset selection in order to obtain the optimal models. A four–descriptor model was obtained for the DB–225MS stationary phase while a three–parametric model was proposed for both the HP5–MS and HP–1 columns. Models were validated by means of the leave–one–out and leave–many–out cross–validation procedures, as well as other validation criteria. Moreover, in order to accomplish the principles proposed by the Organization for Economic Co–operation and Development (OECD), the model’s predictive ability was measured by predicting retention indices of the external test set. The applicability domain was properly defined and the interpretation of each of the molecular descriptors used in this study was provided.

Palabras clave: aromas, índice de retención, descriptores Dragon, método de subconjuntos balanceados, método de reemplazo

Keywords: fragrance; retention index, Dragon descriptors; balanced subsets method; replacement method

1. Introduction

Fragrances are usually defined as organic molecules that impart a pleasant odor as their main characteristic. Odors that are unpleasant are usually given different defining words such as noxious, stench, reek, stink, foul or a smelly odor. Fragrances contain chemical messengers or structures that are detected by receptors on olfactory cells located in the nose. For this reason, fragrances have an important role in several industries, such as food, wines and spirits, perfume, hygiene, medicine, and tobacco [1] to name a few. Since fragrances are volatile organic compounds (VOCs), their aromatic profile is easily assessed by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS), due to its high separation performance and accurate identification capability [2]. The chromatographic retention index (I) is a useful parameter for compound identification and for the investigation of the mechanisms of chromatographic retention behavior by means of quantitative structure–property relationships (QSPRs). Since the pioneering studies of the applications of QSPR theory to retention indices carried out in 1977 by Kaliskan and Foks [3, 4] and Michotte and Massart [5], there is a high interest of this approach that avoids the use

of time-consuming and expensive procedures, making the accurate prediction of retention indices of new molecules possible [6, 7].

A large number of QSPR studies have been published in the past years for modeling and predicting the I parameter on the weakly polar HP5-MS stationary phase. In 2003, Eckel and Kind [8] used the normal boiling point of 56 compounds to perform a simple linear regression (SLR) against the Lee retention index on the DB-5 GC column (equivalent to the HP5-MS), achieving a good coefficient of determination ($R^2 = 0.97$). In the same year, Wang et al. [9] developed a QSPR model for 18 chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons (Cl-PAHs) using eight descriptors. They obtained a MLR model exhibiting a coefficient of determination of $R^2 = 0.99$.

Later, in 2009, Qin et al. [10] performed three QSPR models for the retention times of 96 essential oils. The 72 training molecules were used for the variable selection and modeling based on prediction (VSMP). They developed a six parametric multiple linear regression (MLR) model ($R_{train}^2 = 0.98$, $RMSD_{train} = 1.64$, $R_{loo}^2 = 0.97$, $RMSD_{loo} = 1.84$, $R_{test}^2 = 0.94$ and $RMSD_{test} = 2.65$), a principal component regression (PCR) model with seven molecular descriptors and four components ($R_{train}^2 = 0.97$, $RMSD_{train} = 1.92$, $R_{loo}^2 = 0.96$, $RMSD_{loo} = 2.06$, $R_{test}^2 = 0.95$ and $RMSD_{test} = 2.44$), as well as a partial least squares (PLS) model using seven descriptors in 5 latent variables (LVs) ($R_{train}^2 = 0.97$, $RMSD_{train} = 1.81$, $R_{loo}^2 = 0.96$, $RMSD_{loo} = 2.01$, $R_{test}^2 = 0.96$ and $RMSD_{test} = 2.19$). The same year, Riahi et al. [11] worked on a dataset of retention indices of 100 essential oil compounds from the *Citrus sudachi*. Molecular descriptors for the 80 training molecules were analyzed by means of the Genetic Algorithms (GAs) in order to calibrate a MLR model ($R_{train}^2 = 0.95$, $RMSD_{train} = 48.3$, $R_{loo}^2 = 0.94$, $R_{test}^2 = 0.93$ and $RMSD_{test} = 60.4$) and a PLS model with six descriptors in three latent variables (LVs) ($R_{train}^2 = 0.94$, $RMSD_{train} = 50.3$, $R_{loo}^2 = 0.92$, $R_{test}^2 = 0.91$ and $RMSD_{test} = 67.0$). In addition, they developed two nonlinear models: the polynomial PLS (poly-PLS) model with six descriptors in three latent variables (LVs) ($R_{train}^2 = 0.95$, $RMSD_{train} = 46.0$, $R_{loo}^2 = 0.94$, $R_{test}^2 = 0.93$ and $RMSD_{test} = 56.9$), and the support vector machine (SVM) model ($R_{train}^2 = 0.99$, $RMSD_{train} = 24.7$, $R_{loo}^2 = 0.96$, $R_{test}^2 = 0.96$ and $RMSD_{test} = 51.4$).

In 2011, Mohammadhosseini et al. [12] performed a reliable three-parametric MLR model for a training set of 29 compounds ($R_{train}^2 = 0.98$, $R_{loo}^2 = 0.95$ and $R_{lmo}^2 = 0.94$), which was used for predicting retention indices of 14 test molecules ($R_{test}^2 = 0.95$). One year later, Noorizadeh and Noorizadeh [13] studied the two-dimensional gas chromatography retention time for 69 opiate and sedative drugs. GAs were used to select the best Dragon molecular descriptors in a training set of 56 molecules, and to perform linear relationships: a MLR model with six descriptors ($R_{train}^2 = 0.91$, $RMSD_{train} = 95.61$, $R_{test}^2 = 0.87$ and $RMSD_{test} = 163.6$) and a PLS model with eight descriptors in five latent variables ($R_{train}^2 = 0.92$, $RMSD_{train} = 90.5$, $R_{test}^2 = 0.88$ and $RMSD_{test} = 157.9$); as well as nonlinear relationships: kernel PLS (KPLS) model with seven descriptors in five latent variables ($R_{train}^2 = 0.93$, $RMSD_{train} = 81.9$, $R_{test}^2 = 0.90$ and $RMSD_{test} = 141.3$) and Levenberg–Marquardt artificial neural network (L–M ANN) model using the KPLS descriptors ($R_{train}^2 = 0.96$, $RMSD_{train} = 68.4$, $R_{test}^2 = 0.93$ and $RMSD_{test} = 117.7$). The same year, 2012, Zhao et al. [14] used a dataset of 178 volatile organic compounds to predict the gas chromatographic programmed–temperature retention indices by means of topological indices divided into several blocks. The model was built on the basis of the subspace orthogonal projection (MSOP) with the *Monte–Carlo* cross–validation (MCCV). The best model with 9 blocks of descriptors ($R_{train}^2 = 0.99$, $RMSD_{train} = 36.0$) clearly indicated good prediction, which was verified by an external test set of 20 molecules ($RMSD_{test} = 32.6$).

Subsequently, Qin et al. [15] developed a QSPR model for the retention indices of essential oil constituents. They used the Kennard–Stone procedure for splitting the dataset into a training set and a test set of 83 molecules each. Three Dragon descriptors were selected by means of the ordered predictors selection (OPS) procedure, exhibiting good stability in fitting ($R_{train}^2 = 0.94$, $R_{loo}^2 = 0.93$ and $R_{lmo}^2 = 0.93$) and prediction ($R_{test}^2 = 0.90$ and $RMSD_{test} = 94$). More recently, Goudarzi et al. [16] used the random forests (RF) approach to predict the retention indices of 83 polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) compounds. RF, which is intrinsically a variable selection, was used for selecting Dragon descriptors. The best RF model with five descriptors ($R^2 = 0.99$) is given with 70 randomly selected variables to split each node and 460 trees. RF descriptors were also used to perform a back–propagation artificial neural network (BPANN) ($R^2 = 0.99$). In addition, the stepwise variable subset selection was used to find both a

six-parametric MLR model ($R^2 = 0.98$) and a BPANN model ($R^2 = 0.98$). Finally, in a recent study, Mohammadhosseini [17] calibrated a MLR model for the retention index of 80 terpenoid derivatives based on the particle swarm optimization (PSO) descriptor selection ($R_{train}^2 = 0.94$, $R_{loo}^2 = 0.93$, $R_{imo}^2 = 0.92$), which was used to predict the I for 28 test compounds ($R_{test}^2 = 0.90$).

Similarly, retention indices measured in the non-polar HP-1 stationary phase were subjected to several QSPR studies. In 2000, Héberger et al. [18] used a dataset of 35 aliphatic ketones and aldehydes and their retention indices were measured in the HP-1, HP-50, DB-210, and HP-INNOWax columns at four different temperatures (50, 70, 90 and 110°C) [19]. The model, constructed using the PLS2 [20] approach, included four latent variables and 16 retention indices, and exhibited a good fitting quality ($R^2 = 0.99$) and prediction ($R^2 = 0.97$). Subsequently, Körtvélyesi et al. [21] used the Hébergers' dataset [18, 19] to perform two QSPR models for the retention index. The first model was based on two quantum-chemical descriptors ($R^2 = 0.99$ and $RMSD = 12.04$), while the second model was based on three physicochemical descriptors ($R^2 = 1.00$ and $RMSD = 10.93$).

In 2003, da Silva Junkes et al. [22] used a new semi-empirical topological index (I_{ET}) to perform SLR for the retention index of 632 VOCs measured on stationary phases of low-polarity (e.g. Squalane, DB-1, HP-1 and OV-1). In a first attempt, they developed a QSPR model using the entire dataset ($R^2 = 0.99$ and $RMSD = 17.71$), and after the exclusion of 84 outliers, they recalibrated the model ($R^2 = 1.00$, $RMSD = 7.01$ and $R_{loo}^2 = 0.99$). In the same year, Ren [23] proposed a QSPR model for the I parameter of 33 saturated chemicals (14 aldehydes and 19 ketones) in the HP-1 stationary phase at 50°C. A modified index and three atom-types were used to calibrate a MLR model ($R^2 = 0.99$, $RMSD = 7.73$, $R_{loo}^2 = 0.99$ and $RMSD_{loo} = 9.43$). Subsequently, in 2004, Junkes et al. [24] used 31 oxo compounds from the Hébergers' dataset [18, 19] to build a SLR model between the retention index and the I_{ET} ($R^2 = 0.99$, $RMSD = 5.47$ and $R_{loo}^2 = 0.99$).

In 2007, Zhou and Nie [25] used the Hébergers' dataset [18, 19] to perform a QSPR model based on a novel topological index and a path number ($R^2 = 1.00$ and $RMSD = 10.8$). One year later, Konož et al. [26] used 140 molecules from the Hébergers' dataset [18, 19] to calibrate a MLR model ($R_{train}^2 = 0.94$, $RMSD_{train} = 47.4$, $R_{val}^2 = 0.94$, $RMSD_{val} = 46.8$, $R_{test}^2 = 0.94$, $RMSD_{test} = 50.5$), and an artificial neural network (ANN) model ($R_{train}^2 = 1.00$, $RMSD_{train} = 8.0$,

$R_{val}^2 = 1.00$, $RMSD_{val} = 9.9$, $R_{test}^2 = 1.00$, $RMSD_{test} = 10.5$). Finally, Souza et al. [27] used 15 aldehydes and 42 ketones from the Hébergers' dataset [18, 19] to develop two models based on the semi-empirical electrotopological index (I_{SET}). The model for aldehydes ($R^2 = 0.99$, $RMSD = 10.31$ and $R_{loo}^2 = 0.99$) and the model for ketones ($R^2 = 0.99$, $RMSD = 11.72$ and $R_{loo}^2 = 0.99$) exhibited good performances.

Given these premises, the purpose of the work presented here was the development of conformation-independent quantitative structure-property relationships for retention indices of 312 aromatic compounds measured in GC-MS, using three stationary phases of different polarities, such as the polar DB-225MS, weakly polar HP5-MS and the non-polar HP-1. To the best of our knowledge, these datasets have not been used to perform QSPR studies, nor have QSPR models been reported for the DB-225MS stationary phase. To make the models applicable, the five principles defined by the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) [28] were followed. In brief, the modeled property and algorithm should be clearly defined, the applicability domain of the QSPR model should be defined, the goodness-of-fit and predictive ability of the model should be evaluated through appropriate strategies, and a mechanistic interpretation of model descriptors should be given (if possible). Thus, we paid attention to the curation of the experimental data, which led to the definition of a dataset of 269 VOCs. Subsequently, the replacement method (RM) variable subset selection was used to search for the optimal descriptor models, and the applicability domains (AD) of such models were properly defined. The models' predictive ability was measured by internal and external validation procedures. Finally, an explanation of the mechanistic effect of molecular descriptors in each QSPR model is presented.

2. Materials and Methods

2.1. Dataset description, molecular structure representation and data curing

Experimental GC-MS retention indices for 312 aromatic compounds were retrieved from the database developed by Yan et al. [29]. This property was measured on an Agilent 7890A Gas Chromatograph coupled with an Agilent 5975C Mass Spectrometer using three stationary phases: the polar DB-225MS, weakly polar HP5-MS and the non-polar HP-1.

Chemical names, CAS numbers and retention indices of the 312 VOCs were merged using the KNIME platform [30] in order to cure the dataset. Subsequently, the Chemical Identifier

Resolver [31] node was used to obtain the canonical SMILES (simplified molecular input line entry system) strings from both the chemical name and CAS number. SMILES strings of all the compounds were then verified for the correct match between CAS number and chemical name. For those compounds exhibiting two different SMILES notations, the correct molecular structure was manually checked within available libraries, such as PubChem [32], NIST Chemistry WebBook [33] and ChemSpider [34]. During data curation, 41 VOCs were identified as duplicates. Moreover, due to the fact that the purpose of this work was the development of conformation-independent QSPR models, molecules exhibiting the same canonical SMILES string were merged as a single compound. These fragrances were: 1) the *Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)-* (CAS number 005655-61-8) and the Isobornyl acetate (CAS number 000125-12-2), and 2) the *Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester* (CAS number 000077-83-8) and the *Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester, cis-* (CAS number 019464-95-0). For both the duplicates and the merged conformation-independent compounds, the average retention index was used. Thus, the final dataset for the three stationary phases was comprised of 269 VOCs. Details of the cured datasets were given in Table 1S.

2.2. Molecular Descriptors

Since the modeling of the retention indices property was affected by only a conformation-independent representation of the fragrances [35, 36], only these kinds of descriptors were calculated in order to develop the QSPR models. Descriptors were the final result of a logical and mathematical procedure that transformed chemical information encoded within a symbolic representation of a molecule into a numerical quantity or into the result of some standardized experiment [37]. Thus, 3808 conformation-independent molecular descriptors were computed using Dragon version 7 [38] node implemented in KNIME.

2.3. Model Development

2.3.1. Molecular Descriptor Reduction and Selection

In a first attempt to develop the QSPR model, non-informative molecular descriptors were excluded; that is, molecular descriptors affected by missing values or descriptors with constant and near-constant values. Thus, 1819 descriptors were subjected to subsequent supervised selection of the optimal descriptors by means of the replacement method (RM) variable subset

selection [39, 40]. This crucial step facilitated the interpretation and prediction of QSPR in multiple linear regression (MLR) models [41]. This approach was a sequential method which generated subsets of descriptors of a given dimension (d) from the pool of 1819 descriptors (D), by minimizing the root-mean-square deviation ($RMSD$) as a fitness function.

2.3.2. Model Validation

In order to avoid the risk of overfitting during the RM selection, the QSPR models were validated by means of a validation set; an external test set was also used to evaluate the 'real' predictive ability of the QSPR models. To this end, each dataset was divided into training, validation, and test sets based on the Balanced Subsets Method (BSM) approach [35]. This method has been used elsewhere to study several properties [35, 36, 42]. The splitting of a dataset should be done in order to achieve a similar structure-property relationships design in the training, validation and test sets [43]. Consequently, the BSM considered the retention indices and conformation-independent molecular descriptors only to create k -clusters of fragrances in terms of the Euclidean distance, in such a way as to group similar compounds in the same cluster. The steps involved in the BSM procedure were:

- a. prepare a matrix (C_1) that included the experimental retention indices for all the fragrances in each stationary phase (N molecules) and the 1819 conformation-independent molecular descriptors.
- b. remove the linearly dependent variables from C_1 . The new size of the reduced matrix C_2 was $N \times 268$.
- c. standardize the reduced matrix C_2 for centering and scaling its matrix elements.
- d. create N_{train}^0 clusters through the k -MCA method, for which the C_2 standardized matrix was used together with the Euclidean metrics, and several runs for optimizing the k -MCA algorithm. This step calculated N_{train}^0 cluster centroid locations with dimensions of 1×268 . $N_{train}^0 = N_{train} - N_{minmax}$, where N_{train} was the number of fragrances in the training set and N_{minmax} was the number of molecules having the maximum or minimum retention index.
- e. the training set (N_{train}) was constructed by including one compound per cluster (i.e., the nearer molecule to the centroid in each cluster). N_{minmax} molecules were also included in the training set.

- f. generate N_{val} clusters with the remaining $N - N_{train}$ molecules through the k -MCA method with same numerical conditions as described above. This calculated N_{val} cluster centroid locations.
- g. the validation set (N_{val}) was designed by including one molecule per cluster (i.e., the nearer compound to the centroid in each cluster).
- h. Finally, the test set (N_{test}) included the remaining $N - N_{train} - N_{val}$ fragrances.

During the RM variable selection procedure, molecules in the training set were used during the supervised selection of molecular descriptors and to calibrate the models, while the validation set was used for the cross-validation of the model in order to avoid the presence of overfitting. Finally, test molecules were used to measure the predictive ability of the selected QSPR model. The leave-one-out (loo) and leave-many-out (lmo) cross-validation techniques were further evaluated. In the leave-one-out cross-validation procedure, one molecule was excluded at a time from the model, and the remaining $n-1$ molecules were used to re-calibrate the model and then used to predict the retention index of the excluded molecule. On the other hand, in the leave-many-out procedure, 20% of the molecules were randomly removed (as many times as possible), and the remaining molecules were used to re-calibrate the model and to predict the retention indices of the excluded molecules. This resampling procedure was repeated 50000 times.

The absence of chance correlation in the models was also evaluated through the Y-randomization procedure [44], which consisted of randomly scrambling the I values so that they did not correspond to the respective molecules. After 10000 iterations, the Y-randomization quality (R_{rand}^2 or $RMSD_{rand}$) had to be poorer with respect to model parameters (R_{train}^2 or $RMSD_{train}$). Finally, several other validation criteria were also evaluated in order to thoroughly validate the model and to avoid the proposal of an overoptimistic and perhaps erroneous, “predictive” QSPR model [45]. These additional validation criteria are defined in Table 2S.

2.3.3. Applicability Domain assessment

The applicability domain (AD) assessment of the QSPR models was based on the definition of a theoretical space that depended on the selected molecular descriptors and the experimental retention indices of the molecules [46]. The leverage approach [47] was one of the various

strategies proposed in the literature for defining the model's AD. This distance-based method measured the distance of each i th test molecule (h_i) from the centroid of the training set defined by a warning threshold (h^*). Thus, each model was confined to a chemical space defined by the chemical information provided by the molecular descriptors of the training molecules. Only test molecules with leverage values lower than this defined threshold ($h_i \leq h^*$) were considered to be reliably predicted for model interpolation; otherwise, the molecule fell outside the AD and its prediction was considered an extrapolation of the model ($h_i > h^*$).

2.3.4. Molecular descriptor interpretation

An important issue to be addressed in QSPR studies was the mechanistic interpretation of each molecular descriptor included in the MLR model. That is, how were these descriptors related to the retention indices of the compounds. Due to the fact that MLR models provided numerical coefficients for each j th molecular descriptor, the degree of the contribution of each descriptors was calculated by standardizing its regression coefficients (b_j^s). Thus, the larger the absolute value of b_j^s was for a given descriptor, the greater the importance of such descriptor was in modeling the experimental retention indices [48].

2.4. Software

A user-programmed workflow on KNIME [30] was used for the dataset description, molecular structure representation, and data curation. Molecular descriptors were computed using the node of Dragon version 7 [38] implemented in KNIME. The Balanced Subsets Method, the Replacement Method variable subset selection, and model fitting along with validation were performed in the MatLab environment [49] by means of routines programmed by the authors.

3. Results and Discussion

3.1. DB-225MS Stationary phase

The DB-225MS dataset comprised of 269 compounds was split by the BSM into a training set (90), a validation set (90), and a test set (89). Then, the supervised RM variable subset selection was used to explore the pool of 1819 conformation-independent molecular descriptors. The selection of the best model was performed by minimizing the RMSD. The number of descriptors (d) was kept as small as possible according to the principle of parsimony (Ockham's razor) [50].

Consequently, a four-parametric quantitative structure-property relationship was found to be the optimal model:

$$I_{DB-225MS} = 702.6 + 65.9 \times SpAbs_B(e) + 1465.6 \times MATS1v - 105.9 \times C-001 + 235.7 \times C-008 \quad (\text{Eq. 1})$$

$$N_{train} = 90, R_{train}^2 = 0.82, RMSD_{train} = 205.2$$

$$N_{val} = 90, R_{val}^2 = 0.84, RMSD_{val} = 173.1$$

$$N_{test} = 89, R_{test}^2 = 0.76, RMSD_{test} = 179.9$$

$$R_{loo}^2 = 0.82, RMSD_{loo} = 191.5, R_{lmo}^2 = 0.88, RMSD_{lmo} = 212.4$$

$$RMSD_{rand} = 414.8, o(3S) = 3, R_{ij\ max}^2 = 0.16$$

Moreover, the additional validation criteria presented below confirmed that a predictive QSPR model was achieved for the I prediction of fragrances in the DB-225MS stationary phase:

$$R_{loo}^2 > 0.5 \text{ (0.82) and the } R_{test}^2 > 0.6 \text{ (0.76)}$$

$$1 - R_0^2 / R_{test}^2 < 0.1 \text{ (0.000) or } 1 - R_0^2 / R_{test}^2 < 0.1 \text{ (0.10)}$$

$$0.85 \leq k(0.99) \leq 1.15 \text{ and } 0.85 \leq k'(0.99) \leq 1.15$$

$$R_m^2 > 0.5 \text{ (0.75)}$$

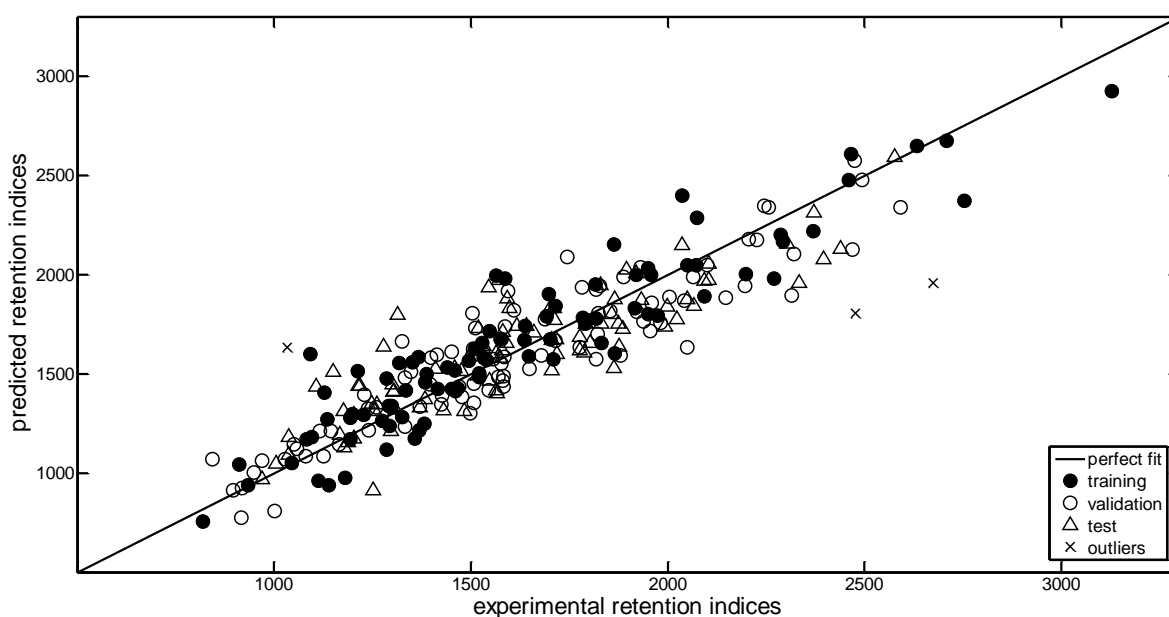


Figure 1. Experimental vs. predicted retention indices for fragrances in DB-225MS stationary phase

Figure 1 shows the plot between the experimental retention indices against the predicted I calculated with Eq. 1. The fulfillment of all the validation criteria and Figure 1 confirmed that a predictive QSPR was developed. Numerical values of both molecular descriptors and predicted retention indices provided by Eq. 1 are shown in Table 3S.

Three fragrances fell outside the threshold of three standard deviations ($o(3S)$): *2(4H)-Benzofuranone*, *5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, 2-Butanone, 4-(4-hydroxyphenyl)-*, and *Benzyl alcohol*. Since their chemical structure and the I value at the source were correct, the irregular behavior of these fragrances may be attributed to the wide chemical diversity of the VOCs considered in the dataset, as well as to analytical aspects during the measurement of the retention index [36, 51, 52].

The QSPR model presented in Eq. 1 was composed by a 2D matrix-based descriptor ($SpAbs_B(e)$), one 2D autocorrelations ($MATSIv$) and two atom-centered fragments ($C-001$ and $C-008$). Moreover, the maximum coefficient of determination ($R_{ij\max}^2 = 0.16$), indicated a low correlation between the $SpAbs_B(e)$ and $MATSIv$ descriptors, indicating that the model did not exhibit multicollinearity. Thus, each descriptor described particular aspects of the retention index mechanism. In addition, the degree of contribution of each molecular descriptor was assessed by standardizing the regression coefficients of the four descriptors involved in modeling the I in the DB-225MS Stationary phase: $0.78 (SpAbs_B(e)) > 0.28 (C-001) > 0.20 (MATSIv) > 0.17 (C-008)$.

The graph energy from the Burden matrix weighted by Sanderson electronegativity ($SpAbs_B(e)$) [53, 54] was a topological index calculated as the sum of absolute values of all the eigenvalues (graph invariant) from the Burden Matrix weighted by Sanderson electronegativity. A relationship was established such that the larger the value of the $SpAbs_B(e)$ descriptor for a given fragrance, a higher retention index was found. This descriptor indicated that the presence of electronegative atoms (e.g., O, N, S, P, Se or halogens) or groups of atoms potentially involved in hydrogen bonds in the fragrance tended to increase its retention index due to the ability to attract electrons to itself. Consequently, the fragrance was able to create polar interactions with the components of the DB-225MS polar stationary phase. This fact was confirmed by the presence of CH fragments bonded to two carbon atoms and an electronegative atom in the molecule ($C-008$) [55].

$MATSIv$ was a descriptor calculated by applying the Moran coefficient [56] to the H-filled molecular graph weighted by the van der Waals volume (v), and provided information on the

distribution of this property along with the topological structure of the volatile compound. High retention indices were related to positive values of the Moran coefficient (positive spatial autocorrelations), that is, compounds containing atoms with similar van der Waals volume at lag 1. Finally, the negative regression coefficient of the *C-001* [55] descriptor indicated that retention indices were inversely related to the presence of CH₃ fragments (bonded to a carbon atom) in the fragrance. These descriptors measured the presence of methyl-branched carbons and the presence of terminal methyl fragments in the scaffold (i.e., the length of the carbon chain). For example, the *Menthyl isovalerate* and the *α-Irone* both had five methyl radicals. This behavior of the retention indices had been observed in methyl-branched hydrocarbons [57, 58]. In addition, the applicability domain assessment provided information regarding the limitation of four molecular descriptors to generate reliable predictions, i.e., predicted retention indices were restricted only for fragrances exhibiting a leverage value below the warning leverage of the model ($h^* = 0.083$). For the DB-225MS Stationary phase, there were no test molecules with leverage values above the warning leverage of the model; therefore, this QSPR model was able to reliably predict the retention index of all the test molecules.

3.2. HP5-MS Stationary phase

For the HP5-MS dataset, the same workflow as for the DB-225MS dataset was used. Therefore, the BSM was used to split the 266 VOCs into a training set of 88 compounds, along with validation and test sets containing 89 molecules each. The RM led to the following optimal three-parametric QSPR model:

$$I_{HP5-MS} = 286.6 + 74.3 \times SpPos_B(p) - 56.6 \times C-001 + 108.7 \times C-008 \quad (\text{Eq. 2})$$

$$N_{train} = 88, R^2_{train} = 0.94, RMSD_{train} = 76.9$$

$$N_{val} = 89, R^2_{val} = 0.95, RMSD_{val} = 72.8$$

$$N_{test} = 89, R^2_{test} = 0.90, RMSD_{test} = 76.2$$

$$R^2_{loo} = 0.94, RMSD_{loo} = 75.1, R^2_{lmo} = 0.96, RMSD_{lmo} = 83.0$$

$$RMSD_{rand} = 294.0, o(3S) = 1, R^2_{ijmax} = 0.03$$

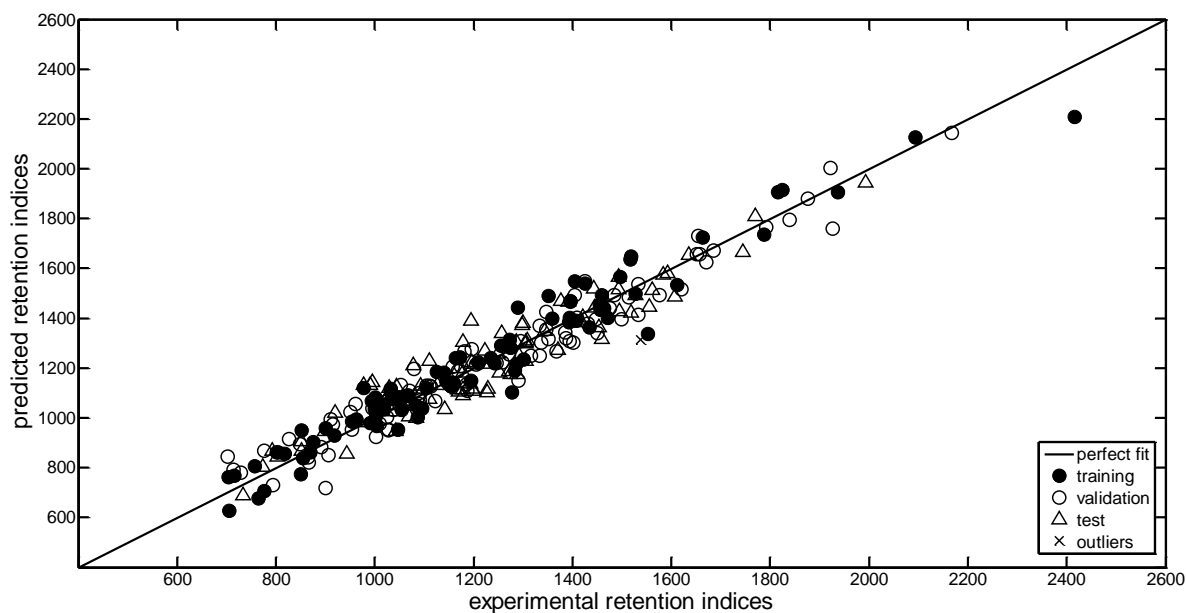


Figure 2. Experimental vs. predicted retention indices for fragrances in HP5–MS stationary phase.

Moreover, the additional validation criteria presented below confirmed that a predictive QSPR model was achieved for the I prediction of fragrances in the HP5–MS stationary phase. Figure 2 confirms the linear relationship between the experimental and the predicted retention indices.

$$R_{loo}^2 > 0.5 \text{ (0.94) and the } R_{test}^2 > 0.6 \text{ (0.90)}$$

$$1 - R_0^2 / R_{test}^2 < 0.1 \text{ (0.00) or } 1 - R_0^2 / R_{test}^2 < 0.1 \text{ (0.01)}$$

$$0.85 \leq k(1.00) \leq 1.15 \text{ and } 0.85 \leq k'(0.99) \leq 1.15$$

$$R_m^2 > 0.5 \text{ (0.89)}$$

In the HP5–MS model, there was only one outlier compound, *2(4H)–Benzofuranone, 5,6,7,7a–tetrahydro–4,4,7a–trimethyl–*. Its chemical structure and I value at the source were correct. In addition, numerical data on the predicted retention indexes provided by Eq. 2, as well as descriptor values involved in the QSPR model are shown in Table 4S.

The three molecular descriptors involved in Eq. 2 corresponded to one 2D matrix–based descriptor ($SpPos_B(p)$) and descriptors related to two atom–centered fragments ($C-001$ and $C-008$) selected for the DB–225MS QSPR phase. In addition, the maximum coefficient of determination ($R_{ij\max}^2 = 0.03$) between the $SpPos_B(p)$ and $C-001$ descriptors, indicated the absence of multicollinearity. Moreover, the degree of contribution of each descriptor indicated

that the spectral positive sum from the Burden matrix weighted by polarizability was the more important descriptor: $0.98 (SpPos_B(p)) > 0.21 (C-001) > 0.11 (C-008)$.

$SpPos_B(p)$ [53, 54] was a topological index calculated as the sum of the positive eigenvalues (graph invariant) from the Burden matrix weighted by polarizability. The higher the sum of the positive eigenvalues, the greater the presence of atoms exhibiting high polarizability. Thus, the fragrance had the ability to interact with the stationary phase through dipoles and consequently, it was retained for more time (e.g. the *Ethyl oleate* fatty acid ester). As presented for the DB-225MS stationary phase, retention indices of fragrances were inversely related to the presence of CH_3 fragments ($C-001$), and directly related to the existence of CH fragments bonded to two carbon atoms and an electronegative atom ($C-008$).

The AD assessment of the HP5-MS model indicated that predictions of retention indices were restricted to only molecules having a leverage value below the warning leverage ($h^* = 0.068$). No test molecules fell outside the AD. Thus, the QSPR model of Eq. 2 was reliable to predict the retention indices of the whole test set. Subsequently, the model developed in Eq. 2 was used to predict the retention index of the *1-Propanol, 2-methyl-* ($I = 589.9$ and $h_{ii} = 0.031$), the *Ethyl Acetate* ($I = 681.0$ and $h_{ii} = 0.024$) and *Isopropyl acetate* ($I = 831.5$ and $h_{ii} = 0.076$) for which this property was extrapolated by Yan et al.

The only compound exhibiting a leverage value above the warning leverage, i.e., falling outside the AD of the model was *Isopropyl acetate*. Consequently, for the other two compounds, the predicted retention indices were reliable and they were close to the extrapolated ones (refer to Table 1S).

3.3. HP-1 Stationary phase

Following the same workflow described for both the DB-225MS and the HP5-MS datasets, the 262 molecules in the HP-1 dataset were divided into a training set of 88 fragrances, and validation and test sets containing 87 compounds each. An optimal three-parametric quantitative structure-property relationship was found by the RM variable subset selection.

$$I_{HP-1} = 296.1 + 153.7 \times SpPos_A + 543.4 \times MATS1p - 9.5 \times F02[C-C] \quad (\text{Eq. 3})$$

$$N_{train} = 88, R_{train}^2 = 0.95, RMSD_{train} = 75.1$$

$$N_{val} = 87, R_{val}^2 = 0.95, RMSD_{val} = 62.2$$

$$N_{test} = 87, R_{test}^2 = 0.92, RMSD_{test} = 65.1$$

$$R_{loo}^2 = 0.95, RMSD_{loo} = 69.7, R_{lmo}^2 = 0.97, RMSD_{lmo} = 74.4$$

$$RMSD_{rand} = 282.4, o(3S) = 2, R_{ijmax}^2 = 0.60$$

The additional validation criteria presented below indicated that the developed QSPR model was predictive of retention indices measured in the HP-1 stationary phase. Figure 3 confirms the linear relation between experimental and predicted retention indices.

$$R_{loo}^2 > 0.5 \text{ (0.95) and the } R_{test}^2 > 0.6 \text{ (0.92)}$$

$$1 - R_0^2 / R_{test}^2 < 0.1 \text{ (0.00) or } 1 - R_0'^2 / R_{test}^2 < 0.1 \text{ (0.00)}$$

$$0.85 \leq k(1.00) \leq 1.15 \text{ and } 0.85 \leq k'(0.99) \leq 1.15$$

$$R_m^2 > 0.5 \text{ (0.89)}$$

Numerical values of the three molecular descriptors and the predicted retention indices calculated in Eq. 3 are presented in Table 5S. In this model, there were two molecules that exhibited values above three times the *RMSD*: *2H-Pyran-2-one*, *tetrahydro-6-nonyl-* and *Cinnamyl cinnamate*.

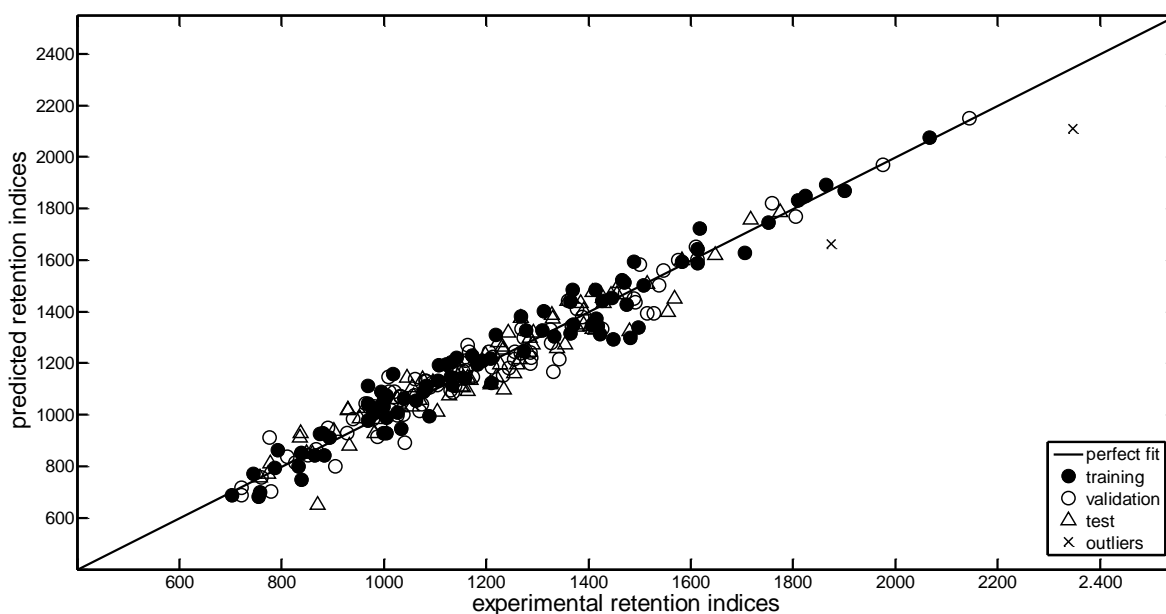


Figure 3. Experimental vs. predicted retention indices for fragrances in HP-1 stationary phase.

Descriptors presented in Eq. 3 correspond to 2D matrix-based descriptors (*SpPos_A*), 2D autocorrelations (*MATSIp*), and 2D Atom Pairs (*F02[C-C]*). Further evaluation of the maximum

coefficient of determination ($R_{ij_{max}}^2 = 0.60$), indicated a moderate correlation between the *SpPos_A* and *F02[C-C]* descriptors. Moreover, the degree of contribution of each of the descriptors in modeling the *I* property in the HP-1 stationary phase were: 1.06 (*SpPos_A*) > 0.18 (*MATS1p*) > 0.15 (*F02[C-C]*).

The spectral positive sum from the adjacency matrix (*SpPos_A*) [54] was a topological index obtained by summing the positive eigenvalues (graph invariant) from the adjacency matrix. This descriptor demonstrated that the retention index of a molecule was related to its complexity (e.g. *Ethyl Oleate* or *Cinnamyl cinnamate*). The Moran autocorrelation of lag 1 weighted by polarizability (*MATS1p*) was a descriptor calculated by applying the Moran coefficient [56] to the H-filled molecular graph weighted by atomic polarizabilities (*p*). This descriptor provided information regarding the distribution of polarizability along the topological structure of a fragrance. High retention indices were related to positive values of the Moran coefficient (positive spatial autocorrelations); that is, compounds containing atoms with similarly polarizability at lag 1. Finally, the *F02[C-C]* descriptor [59] indicated that the *I* was inversely related to the number of carbon-carbon atom pairs in the molecule separated by two topological distances; in other words, the retention index tended to diminish when increasing the size of the hydrocarbon skeleton in the fragrance (e.g. *Cedrol*).

The applicability domain analysis for Eq. 3 defined a warning leverage of $h^* = 0.069$. The only test molecule exhibiting a leverage value outside the AD was *Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2, 4-bis (1-methylethenyl)-, [1S-(1 α ,2 β ,4 β)]-* with a leverage value (h_{ii}) equal to 0.072. Since Yan et al. had not provided experimental retention indices for seven compounds, the QSPR model of Eq. 3 was used to predict them. The predicted values were: *2-Propenoic acid, ethyl ester* ($I = 700.9$ and $h_{ii} = 0.048$), *Acetoin* ($I = 691.4$ and $h_{ii} = 0.004$), *Pentanal* ($I = 725.2$ and $h_{ii} = 0.007$), *Propanoic acid* ($I = 619.7$ and $h_{ii} = 0.006$), *1-Propanol, 2-methyl-* ($I = 611.5$ and $h_{ii} = 0.004$), *Ethyl Acetate* ($I = 524.8$ and $h_{ii} = 0.097$), and *Isopropyl acetate* ($I = 617.5$ and $h_{ii} = 0.055$). The only compound exhibiting a leverage value above the warning leverage was *Ethyl Acetate*. Consequently, for all the other six compounds the predicted retention indices were reliable. In addition, these QSPR predicted retention index values were close to the extrapolated ones by Yan et al. (refer to Table 1S).

4. Conclusions

In this work, we developed conformation-independent QSPR models for the retention indices of fragrances measured in three stationary phases of different polarity. The supervised method enabled the selection of optimal subsets of four Dragon descriptors for the DB-225MS stationary phase and three Dragon descriptors for both the HP5-MS and the HP-1 stationary phases. The three models were validated by means of cross-validation procedures, the prediction of the test molecules, as well as other recommended validation criteria. Thus, these models could be useful for researchers working on the prediction of retention indices of fragrances. Moreover, the conformation-independent QSPR approach represents a useful alternative when modeling gas-chromatographic retention indices with models solely based on topological and constitutional representations of the fragrances.

Acknowledgments

Cristian Rojas is grateful for his PhD Fellowship from the National Secretary of Higher Education, Science, Technology and Innovation (SENESCYT) from the Republic of Ecuador. Pablo R. Duchowicz wishes to thank the National Scientific and Technical Research Council of Argentina (CONICET) for the project grant PIP11220130100311, and the Minister of Science, Technology and Productive Innovation for the use of the electronic library facilities. Pablo R. Duchowicz and Reinaldo Pis Diez are members of the Scientific Researcher Career of CONICET.

Supporting information description

Supporting information for this work is presented in Supplementary Tables. Table 1S details the names, CAS registry number, and the experimental retention indices for the 269 fragrances measured in the DB-225MS, HP5-MS and HP-1 stationary phases. Table 2S lists the mathematical equations used in the present study. In addition, the predicted retention indices, molecular descriptors values and the training, validation and test set assignments are reported in Tables 3S, 4S and 5S for the DB-225MS, HP5-MS and HP-1 stationary phases, respectively.

References

- [1] H. Surburg, J. Panten, Common fragrance and flavor materials: preparation, properties and uses, John Wiley & Sons, **2016**.
- [2] T. Cserhádi, Chromatography of aroma compounds and fragrances, Springer, **2010**.
- [3] R. Kaliszan, *Chromatographia*, 10 (**1977**) 529–531.

- [4] R. Kaliszan, H. Foks, *Chromatographia*, 10 (1977) 346–349.
- [5] Y. Michotte, D. Massart, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66 (1977) 1630–1632.
- [6] R. Kaliszan, *Chemical Reviews*, 107 (2007) 3212–3246.
- [7] K. Héberger, *Journal of Chromatography A*, 1158 (2007) 273–305.
- [8] W.P. Eckel, T. Kind, *Analytica chimica acta*, 494 (2003) 235–243.
- [9] D. Wang, X. Xu, S. Chu, D. Zhang, *Chemosphere*, 53 (2003) 495–503.
- [10] L.–T. Qin, S.–S. Liu, H.–L. Liu, J. Tong, *Journal of Chromatography A*, 1216 (2009) 5302–5312.
- [11] S. Riahi, E. Pourbasheer, M.R. Ganjali, P. Norouzi, *Journal of Hazardous Materials*, 166 (2009) 853–859.
- [12] M. Mohammadhosseini, H.A. Zamani, H. Akhlaghi, M. Nekoei, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14 (2011) 559–573.
- [13] H. Noorizadeh, M. Noorizadeh, *Medicinal Chemistry Research*, 21 (2012) 1997–2005.
- [14] C. Zhao, Y. Liang, X. Wang, L. Liu, D. Yuan, T. Wu, Q. Xu, *Current Analytical Chemistry*, 8 (2012) 168–179.
- [15] L.–T. Qin, S.–S. Liu, F. Chen, Q.–F. Xiao, Q.–S. Wu, *Chemosphere*, 90 (2013) 300–305.
- [16] N. Goudarzi, D. Shahsavani, F. Emadi–Gandaghi, M.A. Chamjangali, *Journal of Chromatography A*, 1333 (2014) 25–31.
- [17] M. Mohammadhosseini, *Journal of Chemical Health Risks*, 4 (2014) 75–95.
- [18] K. Héberger, M. Görgényi, M. Sjöström, *Chromatographia*, 51 (2000) 595–600.
- [19] K. Héberger, M. Görgényi, *Journal of Chromatography A*, 845 (1999) 21–31.
- [20] D. Ballabio, V. Consonni, PLS–DA, *Analytical Methods*, 5 (2013) 3790–3798.
- [21] T. Körtvélyesi, M. Görgényi, K. Héberger, *Analytica chimica acta*, 428 (2001) 73–82.
- [22] B. da Silva Junkes, R.D.d.M.C. Amboni, R. Augusto, *Internet Electronic Journal of Molecular Design*, 2 (2003) 33–49.
- [23] B. Ren, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 66 (2003) 29–39.
- [24] B.d.S. Junkes, R.D.d. Amboni, R.A. Yunes, V.E. Heinzen, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 15 (2004) 183–189.
- [25] C. Zhou, C. Nie, *Chromatographia*, 66 (2007) 545–554.
- [26] E. Konož, M.H. Fatemi, R. Faraji, *Journal of chromatographic science*, 46 (2008) 406–412.
- [27] É.S. Souza, C.A. Kuhnen, B.d.S. Junkes, R.A. Yunes, V.E.F. Heinzen, *Journal of Chemometrics*, 23 (2009) 229–235.

- [28] Organisation for Economic Co-operation and Development, Guidance Document On The Validation Of (Quantitative)Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models, OECD Publishing, Paris, **2007**.
- [29] J. Yan, X.-B. Liu, W.-W. Zhu, X. Zhong, Q. Sun, Y.-Z. Liang, *Chromatographia*, **78** (2015) 89–108.
- [30] M. Berthold, N. Cebon, F. Dill, T. Gabriel, T. Kötter, T. Meinl, P. Ohl, C. Sieb, K. Thiel, B. Wiswedel, KNIME: The Konstanz Information Miner, in: C. Preisach, H. Burkhardt, L. Schmidt-Thieme, R. Decker (Eds.) *Data Analysis, Machine Learning and Applications*, Springer Berlin Heidelberg, **2008**, pp. 319–326.
- [31] NCI/CADD Group, Chemical Identifier Resolver, **2013**.
- [32] S. Kim, P.A. Thiessen, E.E. Bolton, J. Chen, G. Fu, A. Gindulyte, L. Han, J. He, S. He, B.A. Shoemaker, J. Wang, B. Yu, J. Zhang, S.H. Bryant, *Nucleic acids research*, **44** (2015) D1202–D1213.
- [33] P.J. Linstrom, W.G. Mallard, NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, **2001**.
- [34] H.E. Pence, A. Williams, *Journal of Chemical Education*, **87** (2010) 1123–1124.
- [35] C. Rojas, P.R. Duchowicz, P. Tripaldi, R. Pis Diez, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **140** (2015) 126–132.
- [36] C. Rojas, P.R. Duchowicz, P. Tripaldi, R. Pis Diez, *Journal of Chromatography A*, **1422** (2015) 277–288.
- [37] R. Todeschini, V. Consonni, *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*, WILEY-VCH, Weinheim, 2009.
- [38] Kode srl., Dragon (version 7). Software for Molecular Descriptor Calculation, <https://chm.kode-solutions.net>, **2016**.
- [39] P.R. Duchowicz, E.A. Castro, F.M. Fernández, M.P. González, *Chemical Physics Letters*, **412** (2005) 376–380.
- [40] P.R. Duchowicz, E.A. Castro, F.M. Fernández, *MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry*, **55** (2006) 179–192.
- [41] M. Eklund, U. Norinder, S. Boyer, L. Carlsson, *Journal of Chemical Information and Modeling*, **54** (2014) 837–843.
- [42] C. Rojas, P. Tripaldi, P.R. Duchowicz, *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships*, **1** (2016) 76–90.

- [43] T.M. Martin, P. Harten, D.M. Young, E.N. Muratov, A. Golbraikh, H. Zhu, A. Tropsha, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52 (2012) 2570–2578.
- [44] C. Rücker, G. Rücker, M. Meringer, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47 (2007) 2345–2357.
- [45] A. Golbraikh, A. Tropsha, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 20 (2002) 269–276.
- [46] P. Gramatica, *QSAR & Combinatorial Science*, 26 (2007) 694–701.
- [47] L. Eriksson, J. Jaworska, A.P. Worth, M.T. Cronin, R.M. McDowell, P. Gramatica, *Environmental health perspectives*, 111 (2003) 1361–1375.
- [48] N.R. Draper, H. Smith, *Applied Regression Analysis*, New York, 1981.
- [49] The MathWorks Inc., MatLab, <http://www.mathworks.com>.
- [50] R. Hoffmann, V.I. Minkin, B.K. Carpenter, *Bulletin de la Société chimique de France*, 133 (1996) 117–130.
- [51] L. Soják, V.G. Berezkin, J. Janák, *Journal of Chromatography A*, 209 (1981) 15–20.
- [52] V.J. Barwick, *Journal of Chromatography A*, 849 (1999) 13–33.
- [53] I. Gutnán, D. Vidović, N. Cmiljanović, S. Milosavljević, S. Radenković, *Indian Journal of Chemistry*, 42A (2003) 1309–1311.
- [54] V. Consonni, R. Todeschini, *MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry*, 60 (2008) 3–14.
- [55] A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski, *The Journal of Physical Chemistry A*, 102 (1998) 3762–3772.
- [56] P.A. Moran, *Biometrika*, 37 (1950) 17–23.
- [57] D.A. Carlson, U.R. Bernier, B.D. Sutton, *Journal of Chemical Ecology*, 24 (1998) 1845–1865.
- [58] A.R. Katritzky, K. Chen, U. Maran, D.A. Carlson, *Analytical Chemistry*, 72 (2000) 101–109.
- [59] R.E. Carhart, D.H. Smith, R. Venkataraghavan, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 25 (1985) 64–73.

APENDIX to *Quantitative structure–property relationships for predicting the retention indices of fragrances on stationary phases of different polarity*, C. Rojas et al.

Table 1S. Chemical names, CAS registry numbers, and experimental retention indices for the 269 fragrances measured in the DB–225MS, HP5–MS and HP–1 stationary phases.

| Name | CAS number | DB–225MS | HP5–MS | HP–1 |
|---|-------------|----------|--------|--------|
| 1,2–Cyclopentanedione, 3–methyl– | 000765–70–8 | 1547 | 1027 | 994 |
| 1,6,10–Dodecatrien–3–ol, 3,7,11–trimethyl– | 007212–44–4 | 1866 | 1534 | 1515 |
| 1,6–Octadien–3–ol, 3,7–dimethyl– | 000078–70–6 | 1396 | 1099 | 1083 |
| 10–Undecenal | 000112–45–8 | 1609 | 1299 | 1274 |
| 1–Butanol, 3–methyl– | 000123–51–3 | 1251 | 734 | 722 |
| 1–Butanol, 3–methyl–, acetate | 000123–92–2 | 1080.5 | 876 | 859.5 |
| 1–Butanol, 3–methyl–, formate | 000110–45–2 | 1006 | 792 | 774 |
| 1–Butanol, 3–methyl–, propanoate | 000105–68–0 | 1168 | 968 | 952 |
| 1–Cyclohexene–1–methanol, 4–(1–methylethenyl)– | 000536–59–4 | 1791 | 1301 | 1274 |
| 1–Decanol | 000112–30–1 | 1577 | 1271 | 1254 |
| 1–Hexanol | 000111–27–3 | 1178.5 | 867 | 852 |
| 1–Hexanol, 2–ethyl– | 000104–76–7 | 1333 | 1028 | 1014 |
| 1–Hexanol, 3,5,5–trimethyl– | 003452–97–9 | 1358 | 1047 | 1033 |
| 1–Octanol | 000111–87–5 | 1248.7 | 1069.3 | 1054 |
| 1–Octen–3–ol | 003391–86–4 | 1278 | 978 | 963 |
| 2(3H)–Furanone, 5–butyldihydro– | 000104–50–7 | 1949 | 1259 | 1210 |
| 2(3H)–Furanone, 5–ethyldihydro– | 000695–06–7 | 1709 | 1054.5 | 1005 |
| 2(3H)–Furanone, 5–heptyldihydro– | 000104–67–6 | 2321 | 1576 | 1527.5 |
| 2(3H)–Furanone, 5–hexyldihydro– | 000706–14–9 | 2197.5 | 1471 | 1422 |
| 2(3H)–Furanone, 5–methyl– | 000591–12–8 | 1325 | 869 | 833 |
| 2(3H)–Furanone, dihydro–5–methyl– | 000108–29–2 | 1569 | 953 | 905 |
| 2(3H)–Furanone, dihydro–5–propyl– | 000105–21–5 | 1822 | 1154 | 1105 |
| 2(4H)–Benzofuranone, 5,6,7,7a–tetrahydro–4,4,7a–trimethyl– | 015356–74–8 | 2477 | 1537 | 1481 |
| 2(5H)–Furanone, 5–ethyl–3–hydroxy–4–methyl– | 000698–10–2 | 1974 | 1195 | 1158 |
| 2,4–Decadienal, (E,E)– | 025152–84–5 | 1776 | 1316 | 1287 |
| 2,4–Heptadienal, (E,E)– | 004313–03–5 | 1430 | 1010 | 981 |
| 2,6,6–Trimethyl–2–cyclohexene–1,4–dione | 001125–21–9 | 1646 | 1144 | 1104 |
| 2,6–Octadien–1–ol, 3,7–dimethyl–, (Z)– | 000106–25–2 | 1582 | 1228 | 1208 |
| 2,6–Octadien–1–ol, 3,7–dimethyl–, formate, (E)– | 000105–86–2 | 1564 | 1306 | 1284 |
| 2–Acetyl–5–methylfuran | 001193–79–9 | 1507 | 1038 | 1005 |
| 2–Acetylthiazole | 024295–03–2 | 1476 | 1019 | 981 |
| 2–Butanone, 4–(4–hydroxyphenyl)– | 005471–51–2 | 2675 | 1553 | 1498 |
| 2–Buten–1–ol, 3–methyl– | 000556–82–1 | 1113 | 776 | 758 |
| 2–Buten–1–one, 1–(2,6,6–trimethyl–1–cyclohexen–1–yl)– | 035044–68–9 | 1832 | 1418 | 1390 |
| 2–Buten–1–one, 1–(2,6,6–trimethyl–2–cyclohexen–1–yl)–, (E)– | 024720–09–0 | 1789 | 1393 | 1370 |
| 2–Cyclopenten–1–one, 3–methyl–2–(2–pentenyl)–, (Z)– | 000488–10–8 | 1938 | 1401 | 1364 |
| 2–Ethyl–3–methoxypyrazine | 025680–58–4 | 1301 | 1053 | 1032 |
| 2–Furancarboxaldehyde, 5–methyl– | 000620–02–0 | 1451 | 963 | 928 |
| 2–Furanmethanol, acetate | 000623–17–6 | 1367 | 995 | 964 |

| | | | | |
|--|-------------|--------|------|--------|
| 2-Furfurylthiol | 000098-02-2 | 1259 | 911 | 883 |
| 2-Heptanone | 000110-43-0 | 1166 | 891 | 868 |
| 2-Hexen-1-ol, (E)- | 000928-95-0 | 1202 | 865 | 848 |
| 2-Hexen-1-ol, acetate, (E)- | 002497-18-9 | 1261 | 1015 | 995 |
| 2-Hexenal, (E)- | 006728-26-3 | 1187 | 852 | 827 |
| 2H-Pyran, tetrahydro-4-methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)- | 016409-43-1 | 1326 | 1111 | 1095 |
| 2H-Pyran-2-one, 6-hexyltetrahydro- | 000710-04-3 | 2396 | 1607 | 1555 |
| 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-methyl- | 000823-22-3 | 1818 | 1095 | 1041 |
| 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-nonyl- | 002721-22-4 | 2753 | 1926 | 1874 |
| 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-pentyl- | 000705-86-2 | 2270 | 1499 | 1448 |
| 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-propyl- | 000698-76-0 | 2024 | 1287 | 1235 |
| 2-Methylheptanoic acid | 001188-02-9 | 1564 | 1141 | 1128 |
| 2-Naphthyl methyl ketone | 000093-08-3 | 2440 | 1620 | 1568 |
| 2-Nonanone | 000821-55-6 | 1383 | 1091 | 1070 |
| 2-Nonen-1-ol, (E)- | 031502-14-4 | 1517 | 1168 | 1150 |
| 2-Nonenal, (Z)- | 060784-31-8 | 1520 | 1159 | 1134 |
| 2-Octanone | 000111-13-7 | 1274.5 | 991 | 969 |
| 2-Octenal, (E)- | 002548-87-0 | 1427.5 | 1057 | 1026.5 |
| 2-Octynoic acid, methyl ester | 000111-12-6 | 1557 | 1202 | 1169 |
| 2-Propanone, 1-(4-methoxyphenyl)- | 000122-84-9 | 2066 | 1386 | 1339 |
| 2-Propen-1-ol, 3-phenyl- | 000104-54-1 | 1999 | 1306 | 1268 |
| 2-Propen-1-ol, 3-phenyl-, propanoate | 000103-56-0 | 2105 | 1555 | 1515 |
| 2-Propenal, 3-(2-methoxyphenyl)- | 001504-74-1 | 2333 | 1533 | 1480 |
| 2-Tridecanone | 000593-08-8 | 1818 | 1495 | 1474 |
| 2-Undecanone | 000112-12-9 | 1573 | 1293 | 1272 |
| 3-(4-Isopropylphenyl)-2-methylpropionaldehyde | 000103-95-7 | 1959 | 1464 | 1426 |
| 3-(Methylthio)propanoic acid methyl ester | 013532-18-8 | 1424 | 1024 | 993 |
| 3,4-Hexanedione | 004437-51-8 | 1083 | 802 | 777 |
| 3-Hexen-1-ol | 000544-12-7 | 1193 | 855 | 838 |
| 3-Hexen-1-ol, acetate, (Z)- | 003681-71-8 | 1298 | 1006 | 979.3 |
| 3-Hexen-1-ol, formate, (Z)- | 033467-73-1 | 1177 | 920 | 902 |
| 3-Hexenoic acid, (E)- | 001577-18-0 | 1508 | 1003 | 988 |
| 3-Phenylpropanol | 000122-97-4 | 1824 | 1233 | 1198 |
| 4-Heptenal, (Z)- | 006728-31-0 | 1194 | 901 | 874 |
| 4H-Pyran-4-one, 2-ethyl-3-hydroxy- | 004940-11-8 | 1777 | 1197 | 1161 |
| 4-Methylthiazole | 000693-95-8 | 1136 | 817 | 793 |
| 5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline | 034413-35-9 | 1637 | 1209 | 1172 |
| 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl- | 000689-67-8 | 1804 | 1434 | 1408 |
| 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl-, (E)- | 003796-70-1 | 1831 | 1453 | 1426 |
| 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopentapyrazine | 023747-48-0 | 1529 | 1140 | 1107 |
| 5-Heptenal, 2,6-dimethyl- | 000106-72-9 | 1498 | 1054 | 1033 |
| 5-Methyl-2-phenyl-2-hexenal | 021834-92-4 | 2065 | 1493 | 1455 |
| 5-Thiazoleethanol, 4-methyl- | 000137-00-8 | 2049 | 1277 | 1233 |
| 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, acetate | 000150-84-5 | 1584 | 1352 | 1333 |
| 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate | 000105-85-1 | 1540 | 1275 | 1256 |

| | | | | |
|--|-------------|--------|--------|------|
| 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate | 000141-14-0 | 1705 | 1448 | 1429 |
| 6-Octenal, 3,7-dimethyl-, (R)- | 002385-77-5 | 1460 | 1153 | 1130 |
| 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methylester | 000112-63-0 | 2466 | 2094 | 2067 |
| Acetic acid, 2-phenylethyl ester | 000103-45-7 | 1710.5 | 1257.5 | 1223 |
| Acetic acid, 4-methylphenyl ester | 000140-39-6 | 1590 | 1170 | 1138 |
| Acetic acid, decyl ester | 000112-17-4 | 1617 | 1409 | 1391 |
| Acetic acid, heptyl ester | 000112-06-1 | 1335 | 1111 | 1094 |
| Acetic acid, nonyl ester | 000143-13-5 | 1532 | 1309 | 1292 |
| Acetic acid, octyl ester | 000112-14-1 | 1440 | 1210 | 1193 |
| Acetic acid, phenyl-, isopentyl ester | 000102-19-2 | 1950 | 1497 | 1470 |
| Acetophenone | 000098-86-2 | 1532 | 1067 | 1032 |
| Acetylpyrazine | 022047-25-2 | 1470 | 1022 | 987 |
| Allyl nonanoate | 007493-72-3 | 1593 | 1377 | 1358 |
| Anisyl propionate | 007549-33-9 | 2092 | 1514 | 1471 |
| Benzaldehyde | 000100-52-7 | 1399 | 961 | 929 |
| Benzaldehyde, 2-hydroxy- | 000090-02-8 | 1504 | 1044 | 1009 |
| Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl)- | 000122-03-2 | 1716 | 1242 | 1209 |
| Benzaldehyde, 4-ethoxy- | 010031-82-0 | 1955 | 1333 | 1288 |
| Benzaldehyde, 4-ethyl- | 004748-78-1 | 1636 | 1179 | 1145 |
| Benzene, 1,1'-[oxybis(methylene)]bis- | 000103-50-4 | 2256 | 1654 | 1610 |
| Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)- | 000093-16-3 | 2050 | 1457 | 1418 |
| Benzene, 1,3-dimethoxy- | 000151-10-0 | 1580 | 1168 | 1135 |
| Benzene, 1-methoxy-4-methyl- | 000104-93-8 | 1333 | 1021 | 997 |
| Benzene, 2-methoxy-4-methyl-1-(1-methylethyl)- | 001076-56-8 | 1503 | 1235 | 1213 |
| Benzene, ethoxy- | 000103-73-1 | 1286 | 993 | 969 |
| Benzeneacetaldehyde, α -ethylidene- | 004411-89-6 | 1858 | 1274 | 1233 |
| Benzeneacetic acid, 2-methylpropyl ester | 000102-13-6 | 1829 | 1392 | 1360 |
| Benzeneacetic acid, 2-phenylethyl ester | 000102-20-5 | 2709 | 1922 | 1865 |
| Benzeneacetic acid, methyl ester | 000101-41-7 | 1598 | 1178 | 1144 |
| Benzeneacetic acid, phenylmethyl ester | 000102-16-9 | 2576 | 1815 | 1759 |
| Benzeneethanol, α,α -dimethyl- | 000100-86-7 | 1581 | 1158 | 1130 |
| Benzenemethanol, 4-methoxy- | 000105-13-5 | 1994 | 1284 | 1244 |
| Benzenemethanol, 4-methoxy-, acetate | 000104-21-2 | 2004 | 1421 | 1377 |
| Benzenemethanol, 4-methoxy-, formate | 000122-91-8 | 1933 | 1334 | 1291 |
| Benzenemethanol, α -methyl-, acetate | 000093-92-5 | 1571 | 1194 | 1164 |
| Benzenepropanal | 000104-53-0 | 1693 | 1163 | 1122 |
| Benzoic acid | 000065-85-0 | 1314 | 1178 | 1155 |
| Benzoic acid, 2-hydroxy-, 2-methylpropyl ester | 000087-19-4 | 1920 | 1475 | 1444 |
| Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester | 000118-61-6 | 1697 | 1273 | 1243 |
| Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester | 000118-58-1 | 2633.5 | 1876 | 1824 |
| Benzoic acid, ethyl ester | 000093-89-0 | 1547 | 1172 | 1142 |
| Benzophenone | 000119-61-9 | 2372 | 1635 | 1583 |
| Benzyl alcohol | 000100-51-6 | 1033 | 1034 | 1004 |
| Benzyl Benzoate | 000120-51-4 | 2493 | 1770 | 1717 |
| Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)- | 005655-61-8 | 1565 | 1289 | 1268 |
| Isobornyl acetate | 000125-12-2 | | | |

| | | | | |
|--|----------------------------|--------|--------|--------|
| Butanal, 3-methyl- | 000590-86-3 | 897 | 900 | 870 |
| Butanedioic acid, dimethyl ester | 000106-65-0 | 1467 | 1032 | 999 |
| Butanoic acid | 000107-92-6 | 1125 | 794 | 779 |
| Butanoic acid, 2-methyl-, ethyl ester | 007452-79-1 | 1027.5 | 849 | 835.5 |
| Butanoic acid, 2-methylpropyl ester | 000539-90-2 | 1145 | 954 | 939 |
| Butanoic acid, 3,7-dimethyl-2,6-octadienyl ester, (E)- | 000106-29-6 | 1854.5 | 1561.5 | 1537.5 |
| Butanoic acid, 3-methyl- | 000503-74-2 | 1286 | 850 | 839 |
| Butanoic acid, 3-methyl-, 2-phenylethyl ester | 000140-26-1 | 1931 | 1494 | 1461 |
| Butanoic acid, 3-methyl-, 3-methylbutyl ester | 000659-70-1 | 1292 | 1104.5 | 1090 |
| Butanoic acid, 3-methyl-, 3-phenyl-2-propenyl ester | 000140-27-2 | 2226 | 1686 | 1648 |
| Butanoic acid, 3-methyl-, butyl ester | 000109-19-3 | 1238 | 1045 | 1027 |
| Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester | 000108-64-5 | 1038 | 852 | 838 |
| Butanoic acid, 3-methyl-, phenylmethyl ester | 000103-38-8 | 1816 | 1396 | 1364 |
| Butanoic acid, 3-methylbutyl ester | 000106-27-4 | 1255 | 1055 | 1039 |
| Butanoic acid, butyl ester | 000109-21-7 | 1199 | 995 | 979 |
| Butanoic acid, ethyl ester | 000105-54-4 | 1045 | 804 | 787 |
| Butanoic acid, phenylmethyl ester | 000103-37-7 | 1782 | 1347 | 1313 |
| Butanoic acid, propyl ester | 000105-66-8 | 1096 | 899 | 881 |
| Caryophyllene | 000087-44-5 | 1586 | 1426 | 1413 |
| Cedrol | 000077-53-2 | 2072 | 1611 | 1583 |
| Cinnamaldehyde, (E)- | 014371-10-9 | 1922 | 1272 | 1227 |
| Cinnamaldehyde, α -pentyl- | 000122-40-7 | 2206 | 1651 | 1613 |
| Cinnamyl cinnamate | 000122-69-0 | 3127 | 2416 | 2347 |
| Citronellol | 000106-22-9 | 1566 | 1227 | 1208 |
| Citronellyl butyrate | 000141-16-2 | 1784 | 1528 | 1508 |
| Creosol | 000093-51-6 | 1715 | 1193 | 1163 |
| Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2, 4-bis (1-methylethenyl)-, [1S-(1 α ,2 β ,4 β)]- | 000515-13-9 | 1545 | 1426 | 1384 |
| Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1 α ,2 α ,5 α)- | 000491-02-1 015356-70-4 | 1512 | 1174 | 1155 |
| Cyclohexanone, 2-(1-mercapto-1-methylethyl)-5-methyl- | 038462-22-5 | 1880 | 1367 | 1331 |
| Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (2R-cis)- | 001196-31-2 | 1521 | 1155 | 1130 |
| Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene)- | 000586-62-9 | 1229 | 1089 | 1077 |
| Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, methyl ester | 024851-98-7 | 2287 | 1657 | 1613 |
| D-Carvone | 002244-16-8 | 1701 | 1246 | 1212 |
| Decanal | 000112-31-2 | 1494 | 1205 | 1183 |
| Decanedioic acid, diethyl ester | 000110-40-7 | 2293 | 1787 | 1751 |
| Decanoic acid, ethyl ester | 000110-38-3 | 1586 | 1394 | 1377 |
| Diphenyl ether | 000101-84-8 | 1863 | 1404 | 1369 |
| D-Limonene | 005989-27-5 | 1151 | 1029 | 1020 |
| Dodecanal | 000112-54-9 | 1713 | 1408 | 1387 |
| Dodecanoic acid, ethyl ester | 000106-33-2 | 1827 | 1593 | 1576 |
| Ethane, 1,1-diethoxy- | 000105-57-7 | 1002 | 729 | 721 |
| Ethanone, 1-(2,4-dimethylphenyl)- | 000089-74-7 | 1719 | 1253 | 1220 |
| Ethanone, 1-(2-pyridinyl)- | 001122-62-9 | 1458 | 1033 | 999 |

| | | | | |
|-------------------------------------|-------------|--------|--------|--------|
| Ethanone, 1-(3-pyridinyl)- | 000350-03-8 | 1705 | 1111 | 1074 |
| Ethanone, 1-(4-methylphenyl)- | 000122-00-9 | 1679 | 1186 | 1151 |
| Ethyl Oleate | 000111-62-6 | 2475 | 2167 | 2144 |
| Ethyl Vanillin | 000121-32-4 | 2315 | 1459 | 1407 |
| Eucalyptol | 000470-82-6 | 1212 | 1032 | 1018 |
| Eugenol | 000097-53-0 | 1920 | 1359 | 1325 |
| Formic acid, pentyl ester | 000638-49-3 | 1050 | 826 | 811 |
| Formic acid, phenylmethyl ester | 000104-57-4 | 1519 | 1078 | 1045 |
| Furan, 2-[(methylthio)methyl]- | 001438-91-1 | 1352 | 1001 | 972 |
| Furan, 2-methyl-5-(methylthio)- | 013678-59-6 | 1215 | 951 | 930 |
| Heptanoic acid | 000111-14-8 | 1545 | 1084 | 1070 |
| Heptanoic acid, 3-methylbutyl ester | 000109-25-1 | 1876 | 1347 | 1330 |
| Heptanoic acid, ethyl ester | 000106-30-9 | 1305 | 1127 | 1081 |
| Hexadecanoic acid, ethyl ester | 000628-97-7 | 2246 | 1993 | 1975 |
| Hexanal | 000066-25-1 | 1057 | 803 | 778 |
| Hexanoic acid, 2-methyl- | 004536-23-6 | 1484 | 1043 | 1027 |
| Hexanoic acid, 2-propenyl ester | 000123-68-2 | 1318 | 1079 | 1061 |
| Hexanoic acid, ethyl ester | 000123-66-0 | 1202 | 999 | 981 |
| Hexanoic acid, pentyl ester | 000540-07-8 | 1506 | 1287 | 1269 |
| Humulene | 006753-98-6 | 1916 | 1460 | 1445 |
| Hydrocoumarin | 000119-84-6 | 2197 | 1387 | 1327 |
| Isoamyl cinnamate | 007779-65-9 | 2304 | 1745 | 1705 |
| Isobutyl acetate | 000110-19-0 | 970 | 773 | 757 |
| Isopentyl hexanoate | 002198-61-0 | 1458 | 1249 | 1232 |
| Isophorone | 000078-59-1 | 1581 | 1122 | 1089 |
| Isopropyl myristate | 000110-27-0 | 2037 | 1824 | 1809 |
| Menthyl isovalerate | 016409-46-4 | 1744 | 1518 | 1500 |
| Methional | 003268-49-3 | 1368 | 907 | 865 |
| Methyl isovalerate | 000556-24-1 | 970 | 777 | 761 |
| Methyl salicylate | 000119-36-8 | 1594 | 1196 | 1166 |
| Methyleugenol | 000093-15-2 | 1888.5 | 1404.5 | 1367.5 |
| Naphthalene, 2-ethoxy- | 000093-18-5 | 2100 | 1528 | 1489 |
| Naphthalene, 2-methoxy- | 000093-04-9 | 2050.5 | 1454.5 | 1414.5 |
| n-Decanoic acid | 000334-48-5 | 1885 | 1370 | 1354 |
| Nonanal | 000124-19-6 | 1383 | 1104 | 1082 |
| Nonanoic acid | 000112-05-0 | 1777 | 1274 | 1260 |
| Nonanoic acid, ethyl ester | 000123-29-5 | 1509 | 1295 | 1278 |
| Nonanoic acid, methyl ester | 001731-84-6 | 1452 | 1223 | 1205 |
| n-Propyl acetate | 000109-60-4 | 918 | 715 | 703 |
| Octanal, 7-hydroxy-3,7-dimethyl- | 000107-75-5 | 1864 | 1288 | 1254 |
| Octanoic acid | 000124-07-2 | 1649.5 | 1179 | 1163.5 |
| Octanoic acid, 3-methylbutyl ester | 002035-99-6 | 1641 | 1445 | 1428 |
| Octanoic acid, ethyl ester | 000106-32-1 | 1410 | 1196 | 1179 |
| Octanoic acid, methyl ester | 000111-11-5 | 1347 | 1125 | 1106 |
| Oxacycloheptadec-8-en-2-one, (8Z) | 000123-69-3 | 2460.5 | 1937.5 | 1900.5 |
| Oxacyclohexadecan-2-one | 000106-02-5 | 2591 | 1839 | 1805 |

| | | | | |
|---|-------------|--------|--------|------|
| Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester | 000077-83-8 | | | |
| Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester, cis- | 019464-95-0 | 2074.5 | 1517 | 1489 |
| p-Cymene | 000099-87-6 | 1218 | 1025 | 1010 |
| Pentanoic acid, 3-methyl- | 000105-43-1 | 1297 | 944 | 933 |
| Pentanoic acid, butyl ester | 000591-68-4 | 1302 | 1093 | 1075 |
| Pentanoic acid, ethyl ester | 000539-82-2 | 1037 | 852 | 837 |
| Pentyl octanoate | 000638-25-5 | 1714 | 1484 | 1466 |
| Phenol, 2-(1-methylethyl)- | 000088-69-7 | 1788 | 1199 | 1174 |
| Phenol, 2-methoxy- | 000090-05-1 | 1577 | 1090 | 1058 |
| Phenol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)- | 000499-75-2 | 1866 | 1291 | 1265 |
| Phenylethyl Alcohol | 000060-12-8 | 1660 | 1114 | 1082 |
| Piperonal | 000120-57-0 | 2043 | 1336 | 1286 |
| Propanedioic acid, diethyl ester | 000105-53-3 | 1477 | 1070 | 1038 |
| Propanethioic acid, S-(2-furanylmethyl) ester | 059020-85-8 | 1689 | 1256 | 1219 |
| Propanoic acid, 2-methyl- | 000079-31-2 | 1181 | 765 | 754 |
| Propanoic acid, 2-methyl-, 2-phenylethyl ester | 000103-48-0 | 1818 | 1396 | 1367 |
| Propanoic acid, 2-methyl-, 3-phenyl-2-propenyl ester | 000103-59-3 | 2105 | 1584 | 1547 |
| Propanoic acid, 2-methyl-, 4-formyl-2-methoxyphenyl ester | 020665-85-4 | 2470 | 1671 | 1613 |
| Propanoic acid, 2-methyl-, ethyl ester | 000097-62-1 | 934 | 757 | 744 |
| Propanoic acid, 2-methyl-, octyl ester | 000109-15-9 | 1531 | 1344 | 1329 |
| Propanoic acid, 2-methyl-, phenylmethyl ester | 000103-28-6 | 1702 | 1298 | 1268 |
| Pyrazine, 2,3-diethyl-5-methyl- | 018138-04-0 | 1415 | 1155 | 1132 |
| Pyrazine, 2,3-dimethyl- | 005910-89-4 | 1240 | 918 | 893 |
| Pyrazine, 2-ethyl-3,5-dimethyl- | 013925-07-0 | 1370 | 1084 | 1060 |
| Pyrazine, 2-ethyl-3-methyl- | 015707-23-0 | 1307.5 | 1003 | 978 |
| Pyrazine, 2-methoxy-3-(2-methylpropyl)- | 024683-00-9 | 1414 | 1181 | 1160 |
| Pyrazine, 2-methyl-3-(methylthio)- | 002882-20-4 | 1521 | 1169 | 1139 |
| Pyrazine, 2-methyl-6-(methylthio)- | 002884-13-1 | 1583 | 1187 | 1155 |
| Pyrazine, 3-ethyl-2,5-dimethyl- | 013360-65-1 | 1370 | 1078 | 1055 |
| Pyrazine, ethyl- | 013925-00-3 | 1228 | 915 | 890 |
| Pyrazine, tetramethyl- | 001124-11-4 | 1381 | 1087 | 1063 |
| Pyrazine, trimethyl- | 014667-55-1 | 1293 | 1004 | 979 |
| Tetradecanoic acid, ethyl ester | 000124-06-1 | 2036 | 1792.3 | 1775 |
| Thiazole, 5-ethenyl-4-methyl- | 001759-28-0 | 1387 | 1026 | 999 |
| trans-Isoeugenol | 005932-68-3 | 2092 | 1451 | 1413 |
| Triacetin | 000102-76-1 | 1957 | 1352 | 1309 |
| Triethyl citrate | 000077-93-0 | 2369 | 1664 | 1618 |
| Undecanal | 000112-44-7 | 1575 | 1306 | 1285 |
| α -Ionone | 000127-41-3 | 1875 | 1431 | 1403 |
| α -Irone | 000079-69-6 | 1982 | 1519 | 1491 |
| α -Phellandrene | 000099-83-2 | 1128 | 1006 | 995 |
| β -Myrcene | 000123-35-3 | 1107 | 991 | 982 |
| β -Phenylethyl butyrate | 000103-52-6 | 1896 | 1443 | 1408 |
| β -Pinene | 000127-91-3 | 1092 | 978 | 968 |

| | | | | |
|-------------------------------|-------------|------|------------------|------------------|
| δ -Nonalactone | 003301-94-8 | 2148 | 1394 | 1343 |
| 2-Propenoic acid, ethyl ester | 000140-88-5 | 911 | 702 | 649 ^a |
| Acetoin | 000513-86-0 | 1117 | 714 | 685 ^a |
| Pentanal | 000110-62-3 | 948 | 704 | 673 ^a |
| Propanoic acid | 000079-09-4 | 1138 | 706 | 648 ^a |
| 1-Propanol, 2-methyl- | 000078-83-1 | 916 | 593 ^a | 564 ^a |
| Ethyl Acetate | 000141-78-6 | 819 | 568 ^a | 536 ^a |
| Isopropyl acetate | 000108-21-4 | 844 | 589 ^a | 603 ^a |

^a extrapolated

Table 2S. List of mathematical equations used in the present study.

| | |
|--|---|
| $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (p_i^{exp} - p_i^{pred})^2}{N - d - 1}}$ | $RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (p_i^{exp} - p_i^{pred})^2}{N}}$ |
| $h_i = x_i(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} x_i^T$ | $h^* = \frac{3(d+1)}{N_{train}}$ |
| $b_j^s = \frac{S_j b_j}{S_{p_{exp}}}$ | $k = \frac{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{exp} \cdot p_i^{pred})^2}{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{pred})^2}$ |
| $k' = \frac{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{exp} \cdot p_i^{pred})^2}{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{exp})^2}$ | $p_{0i}^{exp} = k \cdot p^{pred}$ |
| $p_{0i}^{pred} = k' \cdot p^{exp}$ | $R_0^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{exp} - p_{0i}^{exp})^2}{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{exp} - p_{av}^{exp})^2}$ |
| $R_0'^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{pred} - p_{0i}^{pred})^2}{\sum_{i=1}^{N_{test}} (p_i^{pred} - p_{av}^{pred})^2}$ | $R_m^2 = R^2 \times \left(1 - \left \sqrt{R^2 - R_0^2} \right \right)$ |

S : standard deviation; *N* : number of molecules; p_i^{exp} : experimental property for compound *i*; p_i^{pred} : predicted property for compound *i*; *d* : number of descriptors; *RMSD* : root mean square deviation; h_i : leverage for compound *i*; x_i : descriptor vector for *i*; **X** : model matrix for the training set (train); N_{train} : number of molecules in train; N_{test} : number of molecules in test; h^* : warning leverage; b_j : regression coefficient for the *j*th descriptor; b_j^s : standardized b_j ; S_j : standard deviation for the *j*th descriptor; $S_{p_{exp}}$: standard deviation for the experimental property; p_{0i}^{exp} and p_{0i}^{pred} : values of property in regressions through the origin of p_i^{exp} against p_i^{pred} and p_i^{pred} against p_i^{exp} ; R_0^2 and $R_0'^2$: the correlation coefficients for regression of p_i^{exp} against p_i^{pred} and p_i^{pred} against p_i^{exp} through the origin; p_{av}^{pred} : average value for p^{pred} in test set; p_{av}^{exp} : average value for p^{exp} in test set; R_m^2 : modified squared correlation coefficient; R^2 : squared correlation coefficient between observed and predicted values for the test set with b intercept.

Table 3S. Chemical names, predicted retention indices, and numerical values for the four molecular descriptors appearing in the conformation-independent QSPR model (Eq. 1) for the DB-225MS stationary phase

| No. | name | DB-225MS | SpAbs_B(e) | MATS1v | C-001 | C-008 |
|-----|---|----------|------------|--------|-------|-------|
| 1^ | 1,2-Cyclopentanedione, 3-methyl- | 1464.7 | 13.169 | 0 | 1 | 0 |
| 2^ | 1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl- | 1877.2 | 24.85 | -0.027 | 4 | 0 |
| 3* | 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl- | 1448.2 | 17.067 | -0.042 | 3 | 0 |
| 4* | 10-Undecenal | 1819.5 | 18.257 | -0.059 | 0 | 0 |
| 5^ | 1-Butanol, 3-methyl- | 913.3 | 8.701 | -0.103 | 2 | 0 |
| 6* | 1-Butanol, 3-methyl-, acetate | 1085.5 | 13.833 | -0.144 | 3 | 0 |
| 7^ | 1-Butanol, 3-methyl-, formate | 1045.3 | 12.127 | -0.167 | 2 | 0 |
| 8^ | 1-Butanol, 3-methyl-, propanoate | 1193.4 | 15.07 | -0.126 | 3 | 0 |
| 9^ | 1-Cyclohexene-1-methanol, 4-(1-methylethenyl)- | 1750.9 | 16.956 | 0.025 | 1 | 0 |
| 10* | 1-Decanol | 1551.4 | 15.597 | -0.05 | 1 | 0 |
| 11^ | 1-Hexanol | 1128.0 | 9.952 | -0.085 | 1 | 0 |
| 12* | 1-Hexanol, 2-ethyl- | 1233.3 | 12.667 | -0.063 | 2 | 0 |
| 13 | 1-Hexanol, 3,5,5-trimethyl- | 1172.5 | 14.803 | -0.056 | 4 | 0 |
| 14^ | 1-Octanol | 1350.0 | 12.83 | -0.063 | 1 | 0 |
| 15^ | 1-Octen-3-ol | 1636.0 | 13.46 | -0.057 | 1 | 1 |
| 16 | 2(3H)-Furanone, 5-butyldihydro- | 1801.6 | 15.727 | -0.046 | 1 | 1 |
| 17 | 2(3H)-Furanone, 5-ethyldihydro- | 1574.9 | 12.6 | -0.06 | 1 | 1 |
| 18* | 2(3H)-Furanone, 5-heptyldihydro- | 2101.9 | 20.016 | -0.034 | 1 | 1 |
| 19 | 2(3H)-Furanone, 5-hexyldihydro- | 2002.9 | 18.582 | -0.037 | 1 | 1 |
| 20 | 2(3H)-Furanone, 5-methyl- | 1282.5 | 12.029 | -0.073 | 1 | 0 |
| 21* | 2(3H)-Furanone, dihydro-5-methyl- | 1483.0 | 11.473 | -0.072 | 1 | 1 |
| 22* | 2(3H)-Furanone, dihydro-5-propyl- | 1698.5 | 14.297 | -0.052 | 1 | 1 |
| 23 | 2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl- | 1805.3 | 21.195 | 0.016 | 3 | 0 |
| 24 | 2(5H)-Furanone, 5-ethyl-3-hydroxy-4-methyl- | 1793.3 | 16.431 | -0.011 | 2 | 1 |
| 25* | 2,4-Decadienal, (E,E)- | 1633.7 | 17.112 | -0.062 | 1 | 0 |
| 26^ | 2,4-Heptadienal, (E,E)- | 1315.0 | 12.788 | -0.085 | 1 | 0 |
| 27 | 2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexene-1,4-dione | 1588.5 | 18.262 | 0 | 3 | 0 |
| 28* | 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (Z)- | 1435.5 | 16.875 | -0.042 | 3 | 0 |
| 29^ | 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E)- | 1602.9 | 20.482 | -0.09 | 3 | 0 |
| 30* | 2-Acetyl-5-methylfuran | 1449.2 | 15.72 | -0.053 | 2 | 0 |
| 31^ | 2-Acetylthiazole | 1514.9 | 14.153 | -0.01 | 1 | 0 |
| 32 | 2-Butanone, 4-(4-hydroxyphenyl)- | 1958.2 | 19.923 | 0.033 | 1 | 0 |
| 33 | 2-Buten-1-ol, 3-methyl- | 960.9 | 9.113 | -0.089 | 2 | 0 |
| 34^ | 2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)- | 1752.2 | 22.352 | 0 | 4 | 0 |
| 35 | 2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-, (E)- | 1752.2 | 22.353 | 0 | 4 | 0 |
| 36* | 2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-2-(2-pentenyl)-, (Z)- | 1762.4 | 19.293 | 0 | 2 | 0 |
| 37^ | 2-Ethyl-3-methoxypyrazine | 1447.8 | 15.915 | -0.135 | 1 | 0 |
| 38 | 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl- | 1425.5 | 13.953 | -0.062 | 1 | 0 |
| 39 | 2-Furanmethanol, acetate | 1583.2 | 17.28 | -0.104 | 1 | 0 |
| 40* | 2-Furfurylthiol | 1331.3 | 11.65 | -0.095 | 0 | 0 |
| 41* | 2-Heptanone | 1144.0 | 12.002 | -0.094 | 2 | 0 |

| | | | | | | |
|-----|--|--------|--------|--------|---|---|
| 42^ | 2-Hexen-1-ol, (E)- | 1173.3 | 10.417 | -0.075 | 1 | 0 |
| 43^ | 2-Hexen-1-ol, acetate, (E)- | 1346.9 | 15.746 | -0.124 | 2 | 0 |
| 44^ | 2-Hexenal, (E)- | 1154.3 | 10.773 | -0.104 | 1 | 0 |
| 45* | 2H-Pyran, tetrahydro-4-methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)- | 1664.5 | 16.684 | -0.038 | 3 | 1 |
| 46^ | 2H-Pyran-2-one, 6-hexyltetrahydro- | 2075.9 | 19.622 | -0.034 | 1 | 1 |
| 47* | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-methyl- | 1573.9 | 12.584 | -0.06 | 1 | 1 |
| 48 | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-nonyl- | 2370.8 | 23.94 | -0.027 | 1 | 1 |
| 49 | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-pentyl- | 1982.0 | 18.264 | -0.037 | 1 | 1 |
| 50^ | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-propyl- | 1773.1 | 15.295 | -0.046 | 1 | 1 |
| 51^ | 2-Methylheptanoic acid | 1416.0 | 15.216 | -0.053 | 2 | 0 |
| 52^ | 2-Naphthyl methyl ketone | 2129.4 | 22.453 | 0.036 | 1 | 0 |
| 53^ | 2-Nonanone | 1372.3 | 15.02 | -0.074 | 2 | 0 |
| 54^ | 2-Nonen-1-ol, (E)- | 1491.6 | 14.711 | -0.051 | 1 | 0 |
| 55* | 2-Nonenal, (Z)- | 1488.5 | 15.109 | -0.071 | 1 | 0 |
| 56 | 2-Octanone | 1263.3 | 13.567 | -0.083 | 2 | 0 |
| 57* | 2-Octenal, (E)- | 1389.1 | 13.779 | -0.079 | 1 | 0 |
| 58* | 2-Octynoic acid, methyl ester | 1572.6 | 17.208 | -0.108 | 1 | 0 |
| 59^ | 2-Propanone, 1-(4-methoxyphenyl)- | 1842.9 | 19.73 | -0.037 | 1 | 0 |
| 60^ | 2-Propen-1-ol, 3-phenyl- | 1839.8 | 16.385 | 0.039 | 0 | 0 |
| 61^ | 2-Propen-1-ol, 3-phenyl-, propanoate | 1974.3 | 21.656 | -0.034 | 1 | 0 |
| 62^ | 2-Propenal, 3-(2-methoxyphenyl)- | 1957.8 | 19.887 | -0.038 | 0 | 0 |
| 63 | 2-Tridecanone | 1778.2 | 20.666 | -0.051 | 2 | 0 |
| 64^ | 2-Undecanone | 1580.3 | 17.864 | -0.06 | 2 | 0 |
| 65* | 3-(4-Isopropylphenyl)-2-methylpropionaldehyde | 1857.7 | 22.346 | 0 | 3 | 0 |
| 66* | 3-(Methylthio)propanoic acid methyl ester | 1344.1 | 12.067 | -0.105 | 0 | 0 |
| 67 | 3,4-Hexanedione | 1169.5 | 12.5 | -0.099 | 2 | 0 |
| 68 | 3-Hexen-1-ol | 1170.6 | 10.375 | -0.075 | 1 | 0 |
| 69 | 3-Hexen-1-ol, acetate, (Z)- | 1339.7 | 15.638 | -0.124 | 2 | 0 |
| 70^ | 3-Hexen-1-ol, formate, (Z)- | 1311.8 | 13.962 | -0.14 | 1 | 0 |
| 71* | 3-Hexenoic acid, (E)- | 1353.0 | 12.72 | -0.056 | 1 | 0 |
| 72* | 3-Phenylpropanol | 1803.4 | 15.966 | 0.033 | 0 | 0 |
| 73 | 4-Heptenal, (Z)- | 1278.2 | 12.341 | -0.09 | 1 | 0 |
| 74^ | 4H-Pyran-4-one, 2-ethyl-3-hydroxy- | 1683.5 | 16.533 | -0.002 | 1 | 0 |
| 75 | 4-Methylthiazole | 1269.6 | 10.477 | -0.012 | 1 | 0 |
| 76 | 5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline | 1743.1 | 16.097 | -0.014 | 0 | 0 |
| 77^ | 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl- | 1655.4 | 21.952 | -0.048 | 4 | 0 |
| 78 | 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl-, (E)- | 1655.4 | 21.952 | -0.048 | 4 | 0 |
| 79 | 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopentapyrazine | 1656.1 | 16.384 | -0.014 | 1 | 0 |
| 80* | 5-Heptenal, 2,6-dimethyl- | 1299.6 | 15.458 | -0.071 | 3 | 0 |
| 81* | 5-Methyl-2-phenyl-2-hexenal | 1987.6 | 22.709 | 0 | 2 | 0 |
| 82* | 5-Thiazoleethanol, 4-methyl- | 1632.4 | 14.98 | 0.033 | 1 | 0 |
| 83* | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, acetate | 1584.3 | 21.673 | -0.084 | 4 | 0 |
| 84 | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate | 1568.9 | 19.988 | -0.091 | 3 | 0 |
| 85^ | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate | 1669.2 | 22.827 | -0.078 | 4 | 0 |
| 86 | 6-Octenal, 3,7-dimethyl-, (R)- | 1411.3 | 16.997 | -0.064 | 3 | 0 |

| | | | | | | |
|------|---|--------|--------|--------|---|---|
| 87 | 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methylester | 2607.8 | 31.689 | -0.053 | 1 | 0 |
| 88^ | Acetic acid, 2-phenylethyl ester | 1831.6 | 19.558 | -0.037 | 1 | 0 |
| 89^ | Acetic acid, 4-methylphenyl ester | 1654.6 | 18.592 | -0.042 | 2 | 0 |
| 90^ | Acetic acid, decyl ester | 1741.9 | 20.872 | -0.085 | 2 | 0 |
| 91 | Acetic acid, heptyl ester | 1416.2 | 16.553 | -0.113 | 2 | 0 |
| 92^ | Acetic acid, nonyl ester | 1640.5 | 19.512 | -0.093 | 2 | 0 |
| 93 | Acetic acid, octyl ester | 1530.7 | 18.046 | -0.102 | 2 | 0 |
| 94 | Acetic acid, phenyl-, isopentyl ester | 2032.0 | 24.027 | -0.029 | 2 | 0 |
| 95 | Acetophenone | 1582.6 | 14.958 | 0 | 1 | 0 |
| 96* | Acetylpyrazine | 1434.9 | 14.963 | -0.101 | 1 | 0 |
| 97^ | Allyl nonanoate | 1880.6 | 21.346 | -0.084 | 1 | 0 |
| 98^ | Anisyl propionate | 1969.5 | 22.317 | -0.067 | 1 | 0 |
| 99* | Benzaldehyde | 1582.4 | 13.348 | 0 | 0 | 0 |
| 100* | Benzaldehyde, 2-hydroxy- | 1803.3 | 15.231 | 0.066 | 0 | 0 |
| 101^ | Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl)- | 1674.2 | 17.955 | 0 | 2 | 0 |
| 102* | Benzaldehyde, 4-ethoxy- | 1715.4 | 17.906 | -0.042 | 1 | 0 |
| 103 | Benzaldehyde, 4-ethyl- | 1671.7 | 16.31 | 0 | 1 | 0 |
| 104* | Benzene, 1,1'-[oxybis(methylene)]bis- | 2338.1 | 24.656 | 0.007 | 0 | 0 |
| 105^ | Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)- | 1875.1 | 20.907 | -0.068 | 1 | 0 |
| 106^ | Benzene, 1,3-dimethoxy- | 1619.5 | 15.979 | -0.093 | 0 | 0 |
| 107* | Benzene, 1-methoxy-4-methyl- | 1480.2 | 14.449 | -0.047 | 1 | 0 |
| 108* | Benzene, 2-methoxy-4-methyl-1-(1-methylethyl)- | 1592.4 | 19.1 | -0.035 | 3 | 0 |
| 109 | Benzene, ethoxy- | 1478.1 | 14.417 | -0.047 | 1 | 0 |
| 110^ | Benzeneacetaldehyde, α -ethylidene- | 1801.3 | 18.276 | 0 | 1 | 0 |
| 111^ | Benzeneacetic acid, 2-methylpropyl ester | 1948.4 | 22.804 | -0.031 | 2 | 0 |
| 112 | Benzeneacetic acid, 2-phenylethyl ester | 2676.1 | 29.807 | 0.006 | 0 | 0 |
| 113^ | Benzeneacetic acid, methyl ester | 1832.4 | 18.074 | -0.042 | 0 | 0 |
| 114^ | Benzeneacetic acid, phenylmethyl ester | 2593.2 | 28.549 | 0.006 | 0 | 0 |
| 115^ | Benzeneethanol, α,α -dimethyl- | 1710.8 | 17.887 | 0.028 | 2 | 0 |
| 116^ | Benzenemethanol, 4-methoxy- | 1737.3 | 15.853 | -0.007 | 0 | 0 |
| 117* | Benzenemethanol, 4-methoxy-, acetate | 1887.2 | 21.224 | -0.074 | 1 | 0 |
| 118^ | Benzenemethanol, 4-methoxy-, formate | 1873.0 | 19.58 | -0.082 | 0 | 0 |
| 119^ | Benzenemethanol, α -methyl-, acetate | 1973.5 | 19.742 | -0.037 | 2 | 1 |
| 120 | Benzenepropanal | 1789.1 | 16.484 | 0 | 0 | 0 |
| 121^ | Benzoic acid | 1799.1 | 15.167 | 0.066 | 0 | 0 |
| 122 | Benzoic acid, 2-hydroxy-, 2-methylpropyl ester | 2000.0 | 23.008 | -0.005 | 2 | 0 |
| 123 | Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester | 1901.8 | 19.823 | -0.001 | 1 | 0 |
| 124 | Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester | 2650.1 | 28.745 | 0.036 | 0 | 0 |
| 125 | Benzoic acid, ethyl ester | 1716.9 | 17.929 | -0.042 | 1 | 0 |
| 126^ | Benzophenone | 2311.4 | 23.695 | 0.032 | 0 | 0 |
| 127 | Benzyl alcohol | 1631.6 | 13.005 | 0.049 | 0 | 0 |
| 128* | Benzyl Benzoate | 2475.3 | 26.782 | 0.005 | 0 | 0 |
| 129 | Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)- Isobornyl acetate | 1993.9 | 22.066 | 0.017 | 4 | 1 |
| 130* | Butanal, 3-methyl- | 912.8 | 9.339 | -0.132 | 2 | 0 |
| 131 | Butanedioic acid, dimethyl ester | 1427.4 | 15.644 | -0.209 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|------|---|--------|--------|--------|---|---|
| 132* | Butanoic acid | 1084.4 | 9.512 | -0.095 | 1 | 0 |
| 133* | Butanoic acid, 2-methyl-, ethyl ester | 1069.4 | 13.589 | -0.144 | 3 | 0 |
| 134* | Butanoic acid, 2-methylpropyl ester | 1211.6 | 15.346 | -0.126 | 3 | 0 |
| 135* | Butanoic acid, 3,7-dimethyl-2,6-octadienyl ester, (E)- | 1817.0 | 24.915 | -0.071 | 4 | 0 |
| 136 | Butanoic acid, 3-methyl- | 1116.5 | 11.273 | -0.08 | 2 | 0 |
| 137* | Butanoic acid, 3-methyl-, 2-phenylethyl ester | 2036.0 | 24.089 | -0.029 | 2 | 0 |
| 138 | Butanoic acid, 3-methyl-, 3-methylbutyl ester | 1337.1 | 18.323 | -0.102 | 4 | 0 |
| 139* | Butanoic acid, 3-methyl-, 3-phenyl-2-propenyl ester | 2175.8 | 26.164 | -0.027 | 2 | 0 |
| 140* | Butanoic acid, 3-methyl-, butyl ester | 1322.9 | 16.745 | -0.113 | 3 | 0 |
| 141^ | Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester | 1093.0 | 13.946 | -0.144 | 3 | 0 |
| 142 | Butanoic acid, 3-methyl-, phenylmethyl ester | 1950.8 | 22.841 | -0.031 | 2 | 0 |
| 143^ | Butanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1310.7 | 16.56 | -0.113 | 3 | 0 |
| 144 | Butanoic acid, butyl ester | 1295.3 | 15.009 | -0.126 | 2 | 0 |
| 145 | Butanoic acid, ethyl ester | 1048.9 | 12.182 | -0.167 | 2 | 0 |
| 146* | Butanoic acid, phenylmethyl ester | 1936.9 | 21.089 | -0.034 | 1 | 0 |
| 147 | Butanoic acid, propyl ester | 1182.7 | 13.7 | -0.144 | 2 | 0 |
| 148 | Caryophyllene | 1979.9 | 23.311 | 0.04 | 3 | 0 |
| 149 | Cedrol | 2047.9 | 24.771 | 0.093 | 4 | 0 |
| 150* | Cinnamaldehyde, (E)- | 1812.5 | 16.838 | 0 | 0 | 0 |
| 151* | Cinnamaldehyde, α -pentyl- | 2179.8 | 24.018 | 0 | 1 | 0 |
| 152 | Cinnamyl cinnamate | 2923.9 | 33.61 | 0.004 | 0 | 0 |
| 153^ | Citronellol | 1401.4 | 16.447 | -0.046 | 3 | 0 |
| 154 | Citronellyl butyrate | 1783.5 | 24.429 | -0.072 | 4 | 0 |
| 155* | Creosol | 1667.8 | 16.406 | -0.007 | 1 | 0 |
| 156^ | Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2,4-bis(1-methylethenyl)-,[1S-(1 α ,2 β ,4 β)]- | 1933.6 | 23.498 | 0 | 3 | 0 |
| 157* | Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1 α ,2 α ,5 α)- | 1729.4 | 16.38 | 0.02 | 3 | 1 |
| 158* | Cyclohexanone, 2-(1-mercapto-1-methylethyl)-5-methyl- | 1592.6 | 18.636 | -0.014 | 3 | 0 |
| 159 | Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (2R-cis)- | 1501.1 | 16.936 | 0 | 3 | 0 |
| 160* | Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene)- | 1392.5 | 15.289 | 0 | 3 | 0 |
| 161 | Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, methyl ester | 2201.3 | 24.966 | -0.028 | 1 | 0 |
| 162 | D-Carvone | 1672.3 | 17.926 | 0 | 2 | 0 |
| 163 | Decanal | 1566.6 | 16.182 | -0.066 | 1 | 0 |
| 164 | Decanedioic acid, diethyl ester | 2166.7 | 27.561 | -0.096 | 2 | 0 |
| 165* | Decanoic acid, ethyl ester | 1736.0 | 20.783 | -0.085 | 2 | 0 |
| 166 | Diphenyl ether | 2153.7 | 21.904 | 0.005 | 0 | 0 |
| 167^ | D-Limonene | 1508.7 | 15.444 | 0 | 2 | 0 |
| 168^ | Dodecanal | 1771.0 | 19.039 | -0.055 | 1 | 0 |
| 169* | Dodecanoic acid, ethyl ester | 1941.1 | 23.627 | -0.073 | 2 | 0 |
| 170* | Ethane, 1,1-diethoxy- | 808.3 | 11.584 | -0.232 | 3 | 0 |
| 171^ | Ethanone, 1-(2,4-dimethylphenyl)- | 1601.0 | 18.451 | 0 | 3 | 0 |
| 172 | Ethanone, 1-(2-pyridinyl)- | 1516.8 | 14.961 | -0.045 | 1 | 0 |
| 173^ | Ethanone, 1-(3-pyridinyl)- | 1516.9 | 14.962 | -0.045 | 1 | 0 |
| 174* | Ethanone, 1-(4-methylphenyl)- | 1592.0 | 16.708 | 0 | 2 | 0 |

| | | | | | | |
|------|--|--------|--------|--------|---|---|
| 175* | Ethyl Oleate | 2574.7 | 32.75 | -0.051 | 2 | 0 |
| 176* | Ethyl Vanillin | 1895.5 | 19.727 | -0.001 | 1 | 0 |
| 177 | Eucalyptol | 1513.9 | 16.619 | 0.023 | 3 | 0 |
| 178^ | Eugenol | 2004.7 | 19.866 | -0.005 | 0 | 0 |
| 179* | Formic acid, pentyl ester | 1145.2 | 12.035 | -0.167 | 1 | 0 |
| 180^ | Formic acid, phenylmethyl ester | 1731.9 | 16.661 | -0.047 | 0 | 0 |
| 181 | Furan, 2-[(methylthio)methyl]- | 1558.6 | 13.365 | -0.017 | 0 | 0 |
| 182^ | Furan, 2-methyl-5-(methylthio)- | 1438.6 | 13.152 | -0.017 | 1 | 0 |
| 183* | Heptanoic acid | 1418.3 | 13.799 | -0.06 | 1 | 0 |
| 184^ | Heptanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1635.2 | 20.861 | -0.085 | 3 | 0 |
| 185^ | Heptanoic acid, ethyl ester | 1411.3 | 16.479 | -0.113 | 2 | 0 |
| 186* | Hexadecanoic acid, ethyl ester | 2344.8 | 29.395 | -0.057 | 2 | 0 |
| 187* | Hexanal | 1121.3 | 10.406 | -0.11 | 1 | 0 |
| 188^ | Hexanoic acid, 2-methyl- | 1310.1 | 13.766 | -0.06 | 2 | 0 |
| 189 | Hexanoic acid, 2-propenyl ester | 1555.0 | 17.008 | -0.111 | 1 | 0 |
| 190^ | Hexanoic acid, ethyl ester | 1293.9 | 14.987 | -0.126 | 2 | 0 |
| 191* | Hexanoic acid, pentyl ester | 1625.3 | 19.281 | -0.093 | 2 | 0 |
| 192 | Humulene | 1830.2 | 23.536 | 0 | 4 | 0 |
| 193* | Hydrocoumarin | 1942.5 | 18.632 | 0.008 | 0 | 0 |
| 194^ | Isoamyl cinnamate | 2154.9 | 25.847 | -0.027 | 2 | 0 |
| 195^ | Isobutyl acetate | 969.1 | 12.578 | -0.167 | 3 | 0 |
| 196^ | Isopentyl hexanoate | 1529.5 | 19.435 | -0.093 | 3 | 0 |
| 197* | Isophorone | 1464.4 | 16.38 | 0 | 3 | 0 |
| 198 | Isopropyl myristate | 2398.4 | 28.33 | -0.061 | 3 | 1 |
| 199* | Menthyl isovalerate | 2088.5 | 26.042 | -0.025 | 5 | 1 |
| 200 | Methional | 1215.9 | 9.1 | -0.059 | 0 | 0 |
| 201* | Methyl isovalerate | 1060.5 | 12.358 | -0.167 | 2 | 0 |
| 202* | Methyl salicylate | 1916.7 | 18.353 | 0.003 | 0 | 0 |
| 203* | Methyleugenol | 1986.4 | 20.989 | -0.068 | 0 | 0 |
| 204* | Naphthalene, 2-ethoxy- | 2048.2 | 21.822 | 0.009 | 1 | 0 |
| 205 | Naphthalene, 2-methoxy- | 2046.5 | 20.232 | 0.007 | 0 | 0 |
| 206^ | n-Decanoic acid | 1726.6 | 18.098 | -0.043 | 1 | 0 |
| 207 | Nonanal | 1458.9 | 14.726 | -0.074 | 1 | 0 |
| 208^ | Nonanoic acid | 1619.6 | 16.586 | -0.048 | 1 | 0 |
| 209 | Nonanoic acid, ethyl ester | 1627.4 | 19.312 | -0.093 | 2 | 0 |
| 210* | Nonanoic acid, methyl ester | 1612.1 | 17.674 | -0.102 | 1 | 0 |
| 211* | n-Propyl acetate | 922.0 | 10.946 | -0.198 | 2 | 0 |
| 212^ | Octanal, 7-hydroxy-3,7-dimethyl- | 1530.4 | 18.336 | -0.043 | 3 | 0 |
| 213* | Octanoic acid | 1524.8 | 15.259 | -0.053 | 1 | 0 |
| 214^ | Octanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1742.4 | 22.353 | -0.079 | 3 | 0 |
| 215^ | Octanoic acid, ethyl ester | 1524.9 | 17.958 | -0.102 | 2 | 0 |
| 216* | Octanoic acid, methyl ester | 1508.1 | 16.341 | -0.113 | 1 | 0 |
| 217 | Oxacycloheptadec-8-en-2-one, (8Z) | 2475.0 | 27.423 | -0.024 | 0 | 0 |
| 218* | Oxacyclohexadecan-2-one | 2339.3 | 25.386 | -0.025 | 0 | 0 |
| 219 | Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl | 2286.1 | 24.085 | -0.019 | 2 | 1 |

| | | | | | | |
|------------------|---|--------|--------|--------|---|---|
| | ester, cis– | | | | | |
| 220 [^] | p–Cymene | 1437.5 | 15.971 | 0 | 3 | 0 |
| 221 [^] | Pentanoic acid, 3–methyl– | 1212.9 | 12.468 | –0.068 | 2 | 0 |
| 222 [^] | Pentanoic acid, butyl ester | 1409.3 | 16.448 | –0.113 | 2 | 0 |
| 223 [^] | Pentanoic acid, ethyl ester | 1181.1 | 13.676 | –0.144 | 2 | 0 |
| 224 | Pentyl octanoate | 1841.7 | 22.252 | –0.079 | 2 | 0 |
| 225 [^] | Phenol, 2–(1–methylethyl)– | 1606.2 | 16.19 | 0.033 | 2 | 0 |
| 226 | Phenol, 2–methoxy– | 1672.5 | 14.782 | –0.003 | 0 | 0 |
| 227 | Phenol, 2–methyl–5–(1–methylethyl)– | 1602.5 | 17.851 | 0.028 | 3 | 0 |
| 228 [^] | Phenylethyl Alcohol | 1708.9 | 14.4 | 0.039 | 0 | 0 |
| 229* | Piperonal | 1867.3 | 18.581 | –0.041 | 0 | 0 |
| 230* | Propanedioic acid, diethyl ester | 1382.7 | 17.579 | –0.182 | 2 | 0 |
| 231* | Propanethioic acid, S–(2–furanylmethyl) ester | 1776.4 | 18.187 | –0.013 | 1 | 0 |
| 232 | Propanoic acid, 2–methyl– | 976.3 | 9.48 | –0.095 | 2 | 0 |
| 233* | Propanoic acid, 2–methyl–, 2–phenylethyl ester | 1924.3 | 22.439 | –0.031 | 2 | 0 |
| 234 [^] | Propanoic acid, 2–methyl–, 3–phenyl–2–propenyl ester | 2056.2 | 24.395 | –0.029 | 2 | 0 |
| 235* | Propanoic acid, 2–methyl–, 4–formyl–2–methoxyphenyl ester | 2126.6 | 26.174 | –0.061 | 2 | 0 |
| 236 | Propanoic acid, 2–methyl–, ethyl ester | 939.6 | 12.131 | –0.167 | 3 | 0 |
| 237 [^] | Propanoic acid, 2–methyl–, octyl ester | 1628.8 | 20.763 | –0.085 | 3 | 0 |
| 238 [^] | Propanoic acid, 2–methyl–, phenylmethyl ester | 1831.0 | 21.089 | –0.034 | 2 | 0 |
| 239 | Pyrazine, 2,3–diethyl–5–methyl– | 1424.2 | 17.303 | –0.069 | 3 | 0 |
| 240* | Pyrazine, 2,3–dimethyl– | 1215.6 | 13.244 | –0.101 | 2 | 0 |
| 241 [^] | Pyrazine, 2–ethyl–3,5–dimethyl– | 1329.0 | 16.037 | –0.077 | 3 | 0 |
| 242 [^] | Pyrazine, 2–ethyl–3–methyl– | 1319.4 | 14.507 | –0.087 | 2 | 0 |
| 243* | Pyrazine, 2–methoxy–3–(2–methylpropyl)– | 1596.1 | 19.149 | –0.107 | 2 | 0 |
| 244 | Pyrazine, 2–methyl–3–(methylthio)– | 1484.4 | 14.535 | –0.048 | 1 | 0 |
| 245* | Pyrazine, 2–methyl–6–(methylthio)– | 1485.9 | 14.559 | –0.048 | 1 | 0 |
| 246* | Pyrazine, 3–ethyl–2,5–dimethyl– | 1334.7 | 16.124 | –0.077 | 3 | 0 |
| 247 | Pyrazine, ethyl– | 1291.5 | 12.788 | –0.101 | 1 | 0 |
| 248 | Pyrazine, tetramethyl– | 1247.2 | 16.403 | –0.077 | 4 | 0 |
| 249 | Pyrazine, trimethyl– | 1237.0 | 14.864 | –0.087 | 3 | 0 |
| 250 [^] | Tetradecanoic acid, ethyl ester | 2147.1 | 26.552 | –0.064 | 2 | 0 |
| 251 | Thiazole, 5–ethenyl–4–methyl– | 1498.4 | 13.88 | –0.009 | 1 | 0 |
| 252 | trans–Isoeugenol | 1891.2 | 19.751 | –0.005 | 1 | 0 |
| 253 | Triacetin | 1999.2 | 24.831 | –0.176 | 3 | 1 |
| 254 | Triethyl citrate | 2219.5 | 30.325 | –0.112 | 3 | 0 |
| 255* | Undecanal | 1672.8 | 17.661 | –0.06 | 1 | 0 |
| 256 [^] | α –Ionone | 1753.5 | 22.372 | 0 | 4 | 0 |
| 257* | α –Irone | 1754.8 | 23.999 | 0 | 5 | 0 |
| 258 | α –Phellandrene | 1404.1 | 15.465 | 0 | 3 | 0 |
| 259 [^] | β –Myrcene | 1435.4 | 15.755 | –0.064 | 2 | 0 |
| 260 [^] | β –Phenylethyl butyrate | 2025.2 | 22.362 | –0.031 | 1 | 0 |
| 261 | β –Pinene | 1598.0 | 15.487 | 0.059 | 2 | 0 |
| 262* | δ –Nonalactone | 1882.5 | 16.844 | –0.041 | 1 | 1 |
| 263 | 2–Propenoic acid, ethyl ester | 1043.8 | 11.053 | –0.192 | 1 | 0 |

| | | | | | | |
|------|-----------------------|--------|--------|--------|---|---|
| 264* | Acetoin | 1210.4 | 9.455 | -0.095 | 2 | 1 |
| 265* | Pentanal | 1002.3 | 9.089 | -0.132 | 1 | 0 |
| 266 | Propanoic acid | 939.8 | 7.852 | -0.119 | 1 | 0 |
| 267* | 1-Propanol, 2-methyl- | 774.7 | 7.222 | -0.131 | 2 | 0 |
| 268 | Ethyl Acetate | 756.2 | 9.454 | -0.244 | 2 | 0 |
| 269* | Isopropyl acetate | 1071.2 | 11.241 | -0.198 | 3 | 1 |

* validation set. ^ test set

Table 4S. Chemical names, predicted retention indices, and numerical values for the three molecular descriptors appearing in the conformation-independent QSPR model (Eq. 2) for the HP5-MS stationary phase

| No. | name | HP5-MS | SpPos_B(p) | C-001 | C-008 |
|-----|---|--------|------------|-------|-------|
| 1* | 1,2-Cyclopentanedione, 3-methyl- | 954.4 | 9.744 | 1 | 0 |
| 2* | 1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl- | 1537.9 | 19.876 | 4 | 0 |
| 3^ | 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl- | 1117.9 | 13.465 | 3 | 0 |
| 4^ | 10-Undecenal | 1382.0 | 14.736 | 0 | 0 |
| 5^ | 1-Butanol, 3-methyl- | 689.8 | 6.945 | 2 | 0 |
| 6 | 1-Butanol, 3-methyl-, acetate | 903.3 | 10.578 | 3 | 0 |
| 7^ | 1-Butanol, 3-methyl-, formate | 867.2 | 9.332 | 2 | 0 |
| 8^ | 1-Butanol, 3-methyl-, propanoate | 981.3 | 11.628 | 3 | 0 |
| 9 | 1-Cyclohexene-1-methanol, 4-(1-methylethenyl)- | 1234.6 | 13.513 | 1 | 0 |
| 10^ | 1-Decanol | 1186.9 | 12.872 | 1 | 0 |
| 11* | 1-Hexanol | 821.4 | 7.955 | 1 | 0 |
| 12* | 1-Hexanol, 2-ethyl- | 949.6 | 10.44 | 2 | 0 |
| 13 | 1-Hexanol, 3,5,5-trimethyl- | 952.6 | 12.002 | 4 | 0 |
| 14^ | 1-Octanol | 1007.0 | 10.451 | 1 | 0 |
| 15^ | 1-Octen-3-ol | 1131.4 | 10.663 | 1 | 1 |
| 16* | 2(3H)-Furanone, 5-butyldihydro- | 1221.8 | 11.879 | 1 | 1 |
| 17 | 2(3H)-Furanone, 5-ethyldihydro- | 1032.3 | 9.33 | 1 | 1 |
| 18* | 2(3H)-Furanone, 5-heptyldihydro- | 1492.9 | 15.526 | 1 | 1 |
| 19 | 2(3H)-Furanone, 5-hexyldihydro- | 1403.1 | 14.318 | 1 | 1 |
| 20 | 2(3H)-Furanone, 5-methyl- | 862.4 | 8.507 | 1 | 0 |
| 21* | 2(3H)-Furanone, dihydro-5-methyl- | 951.7 | 8.246 | 1 | 1 |
| 22^ | 2(3H)-Furanone, dihydro-5-propyl- | 1132.5 | 10.678 | 1 | 1 |
| 23 | 2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl- | 1314.7 | 16.112 | 3 | 0 |
| 24 | 2(5H)-Furanone, 5-ethyl-3-hydroxy-4-methyl- | 1148.5 | 11.654 | 2 | 1 |
| 25* | 2,4-Decadienal, (E,E)- | 1249.4 | 13.712 | 1 | 0 |
| 26* | 2,4-Heptadienal, (E,E)- | 977.4 | 10.054 | 1 | 0 |
| 27 | 2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexene-1,4-dione | 1145.5 | 13.836 | 3 | 0 |
| 28^ | 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (Z)- | 1118.6 | 13.475 | 3 | 0 |
| 29^ | 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E)- | 1298.4 | 15.894 | 3 | 0 |
| 30* | 2-Acetyl-5-methylfuran | 1031.5 | 11.542 | 2 | 0 |
| 31 | 2-Acetylthiazole | 1036.4 | 10.847 | 1 | 0 |
| 32 | 2-Butanone, 4-(4-hydroxyphenyl)- | 1338.5 | 14.911 | 1 | 0 |
| 33 | 2-Buten-1-ol, 3-methyl- | 706.9 | 7.176 | 2 | 0 |
| 34^ | 2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)- | 1385.1 | 17.821 | 4 | 0 |
| 35 | 2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-, (E)- | 1384.2 | 17.808 | 4 | 0 |
| 36* | 2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-2-(2-pentenyl)-, (Z)- | 1301.3 | 15.171 | 2 | 0 |
| 37* | 2-Ethyl-3-methoxypyrazine | 1131.5 | 12.127 | 1 | 0 |
| 38 | 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl- | 994.7 | 10.286 | 1 | 0 |
| 39^ | 2-Furanmethanol, acetate | 1145.0 | 12.308 | 1 | 0 |
| 40* | 2-Furfurylthiol | 994.0 | 9.516 | 0 | 0 |
| 41* | 2-Heptanone | 881.4 | 9.523 | 2 | 0 |

| | | | | | |
|-----|--|--------|--------|---|---|
| 42* | 2-Hexen-1-ol, (E)- | 841.0 | 8.218 | 1 | 0 |
| 43^ | 2-Hexen-1-ol, acetate, (E)- | 1055.4 | 11.863 | 2 | 0 |
| 44^ | 2-Hexenal, (E)- | 869.0 | 8.595 | 1 | 0 |
| 45^ | 2H-Pyran, tetrahydro-4-methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)- | 1228.6 | 13.492 | 3 | 1 |
| 46^ | 2H-Pyran-2-one, 6-hexyltetrahydro- | 1487.5 | 15.454 | 1 | 1 |
| 47 | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-methyl- | 1038.9 | 9.418 | 1 | 1 |
| 48* | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-nonyl- | 1759.0 | 19.106 | 1 | 1 |
| 49* | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-pentyl- | 1394.9 | 14.208 | 1 | 1 |
| 50 | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-propyl- | 1216.4 | 11.806 | 1 | 1 |
| 51^ | 2-Methylheptanoic acid | 1035.5 | 11.596 | 2 | 0 |
| 52* | 2-Naphthyl methyl ketone | 1516.6 | 17.307 | 1 | 0 |
| 53* | 2-Nonanone | 1069.0 | 12.047 | 2 | 0 |
| 54^ | 2-Nonen-1-ol, (E)- | 1112.9 | 11.876 | 1 | 0 |
| 55 | 2-Nonenal, (Z)- | 1140.6 | 12.249 | 1 | 0 |
| 56 | 2-Octanone | 978.9 | 10.835 | 2 | 0 |
| 57* | 2-Octenal, (E)- | 1049.5 | 11.023 | 1 | 0 |
| 58^ | 2-Octynoic acid, methyl ester | 1217.8 | 13.287 | 1 | 0 |
| 59* | 2-Propanone, 1-(4-methoxyphenyl)- | 1343.5 | 14.979 | 1 | 0 |
| 60^ | 2-Propen-1-ol, 3-phenyl- | 1229.6 | 12.685 | 0 | 0 |
| 61^ | 2-Propen-1-ol, 3-phenyl-, propanoate | 1446.7 | 16.367 | 1 | 0 |
| 62* | 2-Propenal, 3-(2-methoxyphenyl)- | 1413.7 | 15.162 | 0 | 0 |
| 63^ | 2-Tridecanone | 1427.2 | 16.865 | 2 | 0 |
| 64^ | 2-Undecanone | 1250.0 | 14.481 | 2 | 0 |
| 65 | 3-(4-Isopropylphenyl)-2-methylpropionaldehyde | 1439.1 | 17.786 | 3 | 0 |
| 66* | 3-(Methylthio)propanoic acid methyl ester | 1001.9 | 9.622 | 0 | 0 |
| 67 | 3,4-Hexanedione | 863.4 | 9.28 | 2 | 0 |
| 68 | 3-Hexen-1-ol | 838.4 | 8.183 | 1 | 0 |
| 69 | 3-Hexen-1-ol, acetate, (Z)- | 1055.2 | 11.861 | 2 | 0 |
| 70^ | 3-Hexen-1-ol, formate, (Z)- | 1019.7 | 10.622 | 1 | 0 |
| 71* | 3-Hexenoic acid, (E)- | 923.6 | 9.33 | 1 | 0 |
| 72^ | 3-Phenylpropanol | 1215.7 | 12.499 | 0 | 0 |
| 73 | 4-Heptenal, (Z)- | 958.8 | 9.803 | 1 | 0 |
| 74^ | 4H-Pyran-4-one, 2-ethyl-3-hydroxy- | 1116.1 | 11.92 | 1 | 0 |
| 75 | 4-Methylthiazole | 854.7 | 8.403 | 1 | 0 |
| 76 | 5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline | 1221.1 | 12.571 | 0 | 0 |
| 77 | 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl- | 1362.3 | 17.514 | 4 | 0 |
| 78^ | 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl-, (E)- | 1362.3 | 17.514 | 4 | 0 |
| 79 | 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopentapyrazine | 1182.8 | 12.816 | 1 | 0 |
| 80* | 5-Heptenal, 2,6-dimethyl- | 1036.9 | 12.376 | 3 | 0 |
| 81^ | 5-Methyl-2-phenyl-2-hexenal | 1516.0 | 18.06 | 2 | 0 |
| 82 | 5-Thiazoleethanol, 4-methyl- | 1101.1 | 11.718 | 1 | 0 |
| 83* | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, acetate | 1318.1 | 16.919 | 4 | 0 |
| 84 | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate | 1282.2 | 15.676 | 3 | 0 |
| 85* | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate | 1395.9 | 17.966 | 4 | 0 |
| 86 | 6-Octenal, 3,7-dimethyl-, (R)- | 1129.3 | 13.619 | 3 | 0 |

| | | | | | |
|------|---|--------|--------|---|---|
| 87 | 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methylester | 2126.1 | 25.507 | 1 | 0 |
| 88^ | Acetic acid, 2-phenylethyl ester | 1340.2 | 14.934 | 1 | 0 |
| 89^ | Acetic acid, 4-methylphenyl ester | 1200.2 | 13.811 | 2 | 0 |
| 90* | Acetic acid, decyl ester | 1401.3 | 16.517 | 2 | 0 |
| 91* | Acetic acid, heptyl ester | 1129.7 | 12.863 | 2 | 0 |
| 92^ | Acetic acid, nonyl ester | 1310.7 | 15.298 | 2 | 0 |
| 93 | Acetic acid, octyl ester | 1222.2 | 14.108 | 2 | 0 |
| 94 | Acetic acid, phenyl-, isopentyl ester | 1565.1 | 18.721 | 2 | 0 |
| 95 | Acetophenone | 1090.7 | 11.578 | 1 | 0 |
| 96* | Acetylpyrazine | 1064.0 | 11.218 | 1 | 0 |
| 97^ | Allyl nonanoate | 1470.4 | 16.685 | 1 | 0 |
| 98* | Anisyl propionate | 1482.7 | 16.851 | 1 | 0 |
| 99* | Benzaldehyde | 1054.2 | 10.326 | 0 | 0 |
| 100^ | Benzaldehyde, 2-hydroxy- | 1125.5 | 11.285 | 0 | 0 |
| 101 | Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl)- | 1220.5 | 14.084 | 2 | 0 |
| 102* | Benzaldehyde, 4-ethoxy- | 1248.3 | 13.698 | 1 | 0 |
| 103^ | Benzaldehyde, 4-ethyl- | 1183.0 | 12.819 | 1 | 0 |
| 104* | Benzene, 1,1'-[oxybis(methylene)]bis- | 1731.5 | 19.437 | 0 | 0 |
| 105 | Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)- | 1432.7 | 16.178 | 1 | 0 |
| 106* | Benzene, 1,3-dimethoxy- | 1188.3 | 12.13 | 0 | 0 |
| 107^ | Benzene, 1-methoxy-4-methyl- | 1071.6 | 11.321 | 1 | 0 |
| 108 | Benzene, 2-methoxy-4-methyl-1-(1-methylethyl)- | 1241.8 | 15.132 | 3 | 0 |
| 109 | Benzene, ethoxy- | 1067.8 | 11.269 | 1 | 0 |
| 110^ | Benzeneacetaldehyde, α -ethylidene- | 1295.4 | 14.331 | 1 | 0 |
| 111^ | Benzeneacetic acid, 2-methylpropyl ester | 1467.3 | 17.405 | 2 | 0 |
| 112* | Benzeneacetic acid, 2-phenylethyl ester | 2002.1 | 23.077 | 0 | 0 |
| 113^ | Benzeneacetic acid, methyl ester | 1305.3 | 13.704 | 0 | 0 |
| 114 | Benzeneacetic acid, phenylmethyl ester | 1907.6 | 21.806 | 0 | 0 |
| 115* | Benzeneethanol, α,α -dimethyl- | 1204.7 | 13.872 | 2 | 0 |
| 116 | Benzenemethanol, 4-methoxy- | 1189.1 | 12.141 | 0 | 0 |
| 117^ | Benzenemethanol, 4-methoxy-, acetate | 1405.2 | 15.809 | 1 | 0 |
| 118* | Benzenemethanol, 4-methoxy-, formate | 1369.7 | 14.57 | 0 | 0 |
| 119^ | Benzenemethanol, α -methyl-, acetate | 1389.6 | 14.897 | 2 | 1 |
| 120 | Benzenepropanal | 1241.1 | 12.84 | 0 | 0 |
| 121^ | Benzoic acid | 1112.9 | 11.115 | 0 | 0 |
| 122* | Benzoic acid, 2-hydroxy-, 2-methylpropyl ester | 1440.5 | 17.044 | 2 | 0 |
| 123 | Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester | 1314.4 | 14.587 | 1 | 0 |
| 124* | Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester | 1880.1 | 21.436 | 0 | 0 |
| 125 | Benzoic acid, ethyl ester | 1243.2 | 13.629 | 1 | 0 |
| 126^ | Benzophenone | 1652.8 | 18.378 | 0 | 0 |
| 127^ | Benzyl alcohol | 1026.0 | 9.947 | 0 | 0 |
| 128^ | Benzyl Benzoate | 1809.3 | 20.484 | 0 | 0 |
| 129 | Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)- Isobornyl acetate | 1441.6 | 17.118 | 4 | 1 |
| 130* | Butanal, 3-methyl- | 717.2 | 7.314 | 2 | 0 |
| 131 | Butanedioic acid, dimethyl ester | 1116.2 | 11.16 | 0 | 0 |

| | | | | | |
|------|--|--------|--------|---|---|
| 132* | Butanoic acid | 730.4 | 6.731 | 1 | 0 |
| 133* | Butanoic acid, 2-methyl-, ethyl ester | 894.4 | 10.459 | 3 | 0 |
| 134 | Butanoic acid, 2-methylpropyl ester | 985.7 | 11.687 | 3 | 0 |
| 135^ | Butanoic acid, 3,7-dimethyl-2,6-octadienyl ester, (E)- | 1514.3 | 19.559 | 4 | 0 |
| 136 | Butanoic acid, 3-methyl- | 775.3 | 8.096 | 2 | 0 |
| 137^ | Butanoic acid, 3-methyl-, 2-phenylethyl ester | 1565.1 | 18.721 | 2 | 0 |
| 138* | Butanoic acid, 3-methyl-, 3-methylbutyl ester | 1128.2 | 14.365 | 4 | 0 |
| 139* | Butanoic acid, 3-methyl-, 3-phenyl-2-propenyl ester | 1672.0 | 20.158 | 2 | 0 |
| 140 | Butanoic acid, 3-methyl-, butyl ester | 1083.0 | 12.995 | 3 | 0 |
| 141^ | Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester | 906.0 | 10.614 | 3 | 0 |
| 142 | Butanoic acid, 3-methyl-, phenylmethyl ester | 1470.6 | 17.449 | 2 | 0 |
| 143^ | Butanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1083.2 | 12.999 | 3 | 0 |
| 144* | Butanoic acid, butyl ester | 1037.9 | 11.628 | 2 | 0 |
| 145 | Butanoic acid, ethyl ester | 860.9 | 9.247 | 2 | 0 |
| 146* | Butanoic acid, phenylmethyl ester | 1425.8 | 16.086 | 1 | 0 |
| 147^ | Butanoic acid, propyl ester | 947.3 | 10.409 | 2 | 0 |
| 148 | Caryophyllene | 1540.9 | 19.155 | 3 | 0 |
| 149 | Cedrol | 1533.7 | 19.819 | 4 | 0 |
| 150* | Cinnamaldehyde, (E)- | 1254.2 | 13.016 | 0 | 0 |
| 151* | Cinnamaldehyde, α -pentyl- | 1655.9 | 19.181 | 1 | 0 |
| 152 | Cinnamyl cinnamate | 2208.6 | 25.856 | 0 | 0 |
| 153^ | Citronellol | 1102.9 | 13.264 | 3 | 0 |
| 154 | Citronellyl butyrate | 1498.2 | 19.342 | 4 | 0 |
| 155^ | Creosol | 1138.5 | 12.221 | 1 | 0 |
| 156* | Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2, 4-bis (1-methylethenyl)-, [1S-(1 α ,2 β ,4 β)]- | 1547.8 | 19.249 | 3 | 0 |
| 157* | Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1 α ,2 α ,5 α)- | 1208.2 | 13.218 | 3 | 1 |
| 158* | Cyclohexanone, 2-(1-mercapto-1-methylethyl)-5-methyl- | 1265.4 | 15.45 | 3 | 0 |
| 159 | Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (2R-cis)- | 1124.9 | 13.559 | 3 | 0 |
| 160* | Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene)- | 1056.9 | 12.644 | 3 | 0 |
| 161* | Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, methyl ester | 1656.6 | 19.19 | 1 | 0 |
| 162* | D-Carvone | 1218.9 | 14.063 | 2 | 0 |
| 163* | Decanal | 1213.7 | 13.232 | 1 | 0 |
| 164 | Decanedioic acid, diethyl ester | 1734.7 | 21.002 | 2 | 0 |
| 165 | Decanoic acid, ethyl ester | 1402.4 | 16.531 | 2 | 0 |
| 166 | Diphenyl ether | 1548.9 | 16.981 | 0 | 0 |
| 167^ | D-Limonene | 1119.2 | 12.722 | 2 | 0 |
| 168 | Dodecanal | 1391.1 | 15.619 | 1 | 0 |
| 169^ | Dodecanoic acid, ethyl ester | 1579.7 | 18.917 | 2 | 0 |
| 170* | Ethane, 1,1-diethoxy- | 780.3 | 8.924 | 3 | 0 |
| 171^ | Ethanone, 1-(2,4-dimethylphenyl)- | 1180.3 | 14.305 | 3 | 0 |
| 172 | Ethanone, 1-(2-pyridinyl)- | 1077.5 | 11.4 | 1 | 0 |
| 173^ | Ethanone, 1-(3-pyridinyl)- | 1077.6 | 11.401 | 1 | 0 |
| 174* | Ethanone, 1-(4-methylphenyl)- | 1135.6 | 12.942 | 2 | 0 |

| | | | | | |
|------|--|--------|--------|---|---|
| 175* | Ethyl Oleate | 2143.4 | 26.5 | 2 | 0 |
| 176^ | Ethyl Vanillin | 1318.0 | 14.636 | 1 | 0 |
| 177 | Eucalyptol | 1108.7 | 13.342 | 3 | 0 |
| 178 | Eugenol | 1399.1 | 14.966 | 0 | 0 |
| 179* | Formic acid, pentyl ester | 915.4 | 9.219 | 1 | 0 |
| 180^ | Formic acid, phenylmethyl ester | 1210.2 | 12.424 | 0 | 0 |
| 181 | Furan, 2-[(methylthio)methyl]- | 1081.0 | 10.687 | 0 | 0 |
| 182* | Furan, 2-methyl-5-(methylthio)- | 1024.0 | 10.68 | 1 | 0 |
| 183^ | Heptanoic acid | 1000.6 | 10.365 | 1 | 0 |
| 184* | Heptanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1353.6 | 16.636 | 3 | 0 |
| 185^ | Heptanoic acid, ethyl ester | 1131.3 | 12.884 | 2 | 0 |
| 186^ | Hexadecanoic acid, ethyl ester | 1945.1 | 23.832 | 2 | 0 |
| 187^ | Hexanal | 845.6 | 8.28 | 1 | 0 |
| 188^ | Hexanoic acid, 2-methyl- | 946.6 | 10.4 | 2 | 0 |
| 189* | Hexanoic acid, 2-propenyl ester | 1197.7 | 13.017 | 1 | 0 |
| 190 | Hexanoic acid, ethyl ester | 1034.1 | 11.577 | 2 | 0 |
| 191^ | Hexanoic acid, pentyl ester | 1304.6 | 15.216 | 2 | 0 |
| 192 | Humulene | 1492.7 | 19.268 | 4 | 0 |
| 193* | Hydrocoumarin | 1318.3 | 13.879 | 0 | 0 |
| 194^ | Isoamyl cinnamate | 1665.5 | 20.071 | 2 | 0 |
| 195^ | Isobutyl acetate | 804.6 | 9.25 | 3 | 0 |
| 196^ | Isopentyl hexanoate | 1257.0 | 15.337 | 3 | 0 |
| 197* | Isophorone | 1066.2 | 12.77 | 3 | 0 |
| 198 | Isopropyl myristate | 1914.5 | 22.719 | 3 | 1 |
| 199 | Menthyl isovalerate | 1648.2 | 20.658 | 5 | 1 |
| 200* | Methional | 850.5 | 7.586 | 0 | 0 |
| 201* | Methyl isovalerate | 868.4 | 9.348 | 2 | 0 |
| 202* | Methyl salicylate | 1277.0 | 13.323 | 0 | 0 |
| 203* | Methyleugenol | 1492.9 | 16.227 | 0 | 0 |
| 204^ | Naphthalene, 2-ethoxy- | 1491.5 | 16.97 | 1 | 0 |
| 205 | Naphthalene, 2-methoxy- | 1454.9 | 15.716 | 0 | 0 |
| 206^ | n-Decanoic acid | 1271.6 | 14.011 | 1 | 0 |
| 207 | Nonanal | 1118.7 | 11.954 | 1 | 0 |
| 208^ | Nonanoic acid | 1176.5 | 12.732 | 1 | 0 |
| 209* | Nonanoic acid, ethyl ester | 1307.3 | 15.252 | 2 | 0 |
| 210^ | Nonanoic acid, methyl ester | 1270.8 | 14.001 | 1 | 0 |
| 211 | n-Propyl acetate | 766.8 | 7.981 | 2 | 0 |
| 212^ | Octanal, 7-hydroxy-3,7-dimethyl- | 1177.1 | 14.262 | 3 | 0 |
| 213^ | Octanoic acid | 1090.5 | 11.575 | 1 | 0 |
| 214^ | Octanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1443.9 | 17.851 | 3 | 0 |
| 215^ | Octanoic acid, ethyl ester | 1221.5 | 14.098 | 2 | 0 |
| 216 | Octanoic acid, methyl ester | 1184.3 | 12.837 | 1 | 0 |
| 217 | Oxacycloheptadec-8-en-2-one, (8Z) | 1906.2 | 21.787 | 0 | 0 |
| 218* | Oxacyclohexadecan-2-one | 1794.1 | 20.28 | 0 | 0 |
| 219 | Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl | 1635.6 | 18.207 | 2 | 1 |

| | | | | | |
|------|---|--------|--------|---|---|
| | ester, cis– | | | | |
| 220^ | p–Cymene | 1082.2 | 12.985 | 3 | 0 |
| 221^ | Pentanoic acid, 3–methyl– | 855.9 | 9.18 | 2 | 0 |
| 222^ | Pentanoic acid, butyl ester | 1127.7 | 12.836 | 2 | 0 |
| 223 | Pentanoic acid, ethyl ester | 950.6 | 10.454 | 2 | 0 |
| 224* | Pentyl octanoate | 1491.9 | 17.735 | 2 | 0 |
| 225^ | Phenol, 2–(1–methylethyl)– | 1109.3 | 12.588 | 2 | 0 |
| 226* | Phenol, 2–methoxy– | 1100.3 | 10.946 | 0 | 0 |
| 227* | Phenol, 2–methyl–5–(1–methylethyl)– | 1149.7 | 13.893 | 3 | 0 |
| 228* | Phenylethyl Alcohol | 1126.7 | 11.301 | 0 | 0 |
| 229* | Piperonal | 1303.4 | 13.678 | 0 | 0 |
| 230* | Propanedioic acid, diethyl ester | 1107.2 | 12.56 | 2 | 0 |
| 231 | Propanethioic acid, S–(2–furanylmethyl) ester | 1289.7 | 14.255 | 1 | 0 |
| 232 | Propanoic acid, 2–methyl– | 676.9 | 6.772 | 2 | 0 |
| 233* | Propanoic acid, 2–methyl–, 2–phenylethyl ester | 1466.4 | 17.393 | 2 | 0 |
| 234^ | Propanoic acid, 2–methyl–, 3–phenyl–2–propenyl ester | 1573.7 | 18.836 | 2 | 0 |
| 235* | Propanoic acid, 2–methyl–, 4–formyl–2–methoxyphenyl ester | 1623.9 | 19.511 | 2 | 0 |
| 236 | Propanoic acid, 2–methyl–, ethyl ester | 807.2 | 9.285 | 3 | 0 |
| 237^ | Propanoic acid, 2–methyl–, octyl ester | 1348.8 | 16.571 | 3 | 0 |
| 238^ | Propanoic acid, 2–methyl–, phenylmethyl ester | 1373.0 | 16.136 | 2 | 0 |
| 239^ | Pyrazine, 2,3–diethyl–5–methyl– | 1134.6 | 13.69 | 3 | 0 |
| 240 | Pyrazine, 2,3–dimethyl– | 929.4 | 10.169 | 2 | 0 |
| 241 | Pyrazine, 2–ethyl–3,5–dimethyl– | 1049.0 | 12.538 | 3 | 0 |
| 242 | Pyrazine, 2–ethyl–3–methyl– | 1009.9 | 11.251 | 2 | 0 |
| 243* | Pyrazine, 2–methoxy–3–(2–methylpropyl)– | 1266.0 | 14.697 | 2 | 0 |
| 244^ | Pyrazine, 2–methyl–3–(methylthio)– | 1105.5 | 11.777 | 1 | 0 |
| 245* | Pyrazine, 2–methyl–6–(methylthio)– | 1108.5 | 11.817 | 1 | 0 |
| 246^ | Pyrazine, 3–ethyl–2,5–dimethyl– | 1048.3 | 12.529 | 3 | 0 |
| 247* | Pyrazine, ethyl– | 972.6 | 9.989 | 1 | 0 |
| 248 | Pyrazine, tetramethyl– | 1003.9 | 12.692 | 4 | 0 |
| 249 | Pyrazine, trimethyl– | 968.3 | 11.452 | 3 | 0 |
| 250* | Tetradecanoic acid, ethyl ester | 1764.1 | 21.398 | 2 | 0 |
| 251* | Thiazole, 5–ethenyl–4–methyl– | 1055.9 | 11.109 | 1 | 0 |
| 252* | trans–Isoeugenol | 1339.4 | 14.923 | 1 | 0 |
| 253 | Triacetin | 1489.6 | 17.003 | 3 | 1 |
| 254 | Triethyl citrate | 1725.4 | 21.638 | 3 | 0 |
| 255^ | Undecanal | 1304.1 | 14.449 | 1 | 0 |
| 256* | α –Ionone | 1379.3 | 17.743 | 4 | 0 |
| 257^ | α –Irene | 1422.2 | 19.081 | 5 | 0 |
| 258 | α –Phellandrene | 1063.5 | 12.733 | 3 | 0 |
| 259^ | β –Myrcene | 1130.7 | 12.877 | 2 | 0 |
| 260^ | β –Phenylethyl butyrate | 1520.2 | 17.355 | 1 | 0 |
| 261 | β –Pinene | 1120.8 | 12.744 | 2 | 0 |
| 262* | δ –Nonalactone | 1308.5 | 13.045 | 1 | 1 |
| 263* | 2–Propenoic acid, ethyl ester | 843.0 | 8.246 | 1 | 0 |

| | | | | | |
|------|-----------------------|--------------------|-------|---|---|
| 264* | Acetoin | 791.9 | 6.857 | 2 | 1 |
| 265 | Pentanal | 762.0 | 7.156 | 1 | 0 |
| 266 | Propanoic acid | 626.9 | 5.338 | 1 | 0 |
| 267 | 1-Propanol, 2-methyl- | 589.9 ^a | 5.601 | 2 | 0 |
| 268 | Ethyl Acetate | 681.0 ^a | 6.827 | 2 | 0 |
| 269 | Isopropyl acetate | 831.5 ^a | 8.15 | 3 | 1 |

* validation set. ^ test set. ^a predicted retention indices using Eq. 2

Table 5S. Chemical names, predicted retention indices, and numerical values for the three molecular descriptors appearing in the conformation-independent QSPR model (Eq. 3) for the HP-1 stationary phase

| No. | name | HP-1 | SpPos_A | MATS1p | F02[C-C] |
|-----|---|--------|---------|--------|----------|
| 1^ | 1,2-Cyclopentanedione, 3-methyl- | 982.5 | 4.899 | 0 | 7 |
| 2^ | 1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl- | 1506.8 | 8.902 | -0.01 | 16 |
| 3* | 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl- | 1099.7 | 5.914 | -0.019 | 10 |
| 4* | 10-Undecenal | 1298.7 | 7.296 | -0.061 | 9 |
| 5* | 1-Butanol, 3-methyl- | 688.7 | 3.078 | -0.078 | 4 |
| 6^ | 1-Butanol, 3-methyl-, acetate | 847.6 | 4.732 | -0.236 | 5 |
| 7^ | 1-Butanol, 3-methyl-, formate | 770.8 | 4.381 | -0.278 | 5 |
| 8^ | 1-Butanol, 3-methyl-, propanoate | 986.6 | 5.589 | -0.205 | 6 |
| 9 | 1-Cyclohexene-1-methanol, 4-(1-methylethenyl)- | 1248.0 | 6.81 | 0.053 | 13 |
| 10* | 1-Decanol | 1216.9 | 6.596 | -0.031 | 8 |
| 11* | 1-Hexanol | 843.8 | 4.027 | -0.061 | 4 |
| 12* | 1-Hexanol, 2-ethyl- | 1018.7 | 5.283 | -0.042 | 7 |
| 13 | 1-Hexanol, 3,5,5-trimethyl- | 945.5 | 5.033 | -0.036 | 11 |
| 14^ | 1-Octanol | 1032.9 | 5.314 | -0.042 | 6 |
| 15^ | 1-Octen-3-ol | 1025.8 | 5.236 | -0.033 | 6 |
| 16 | 2(3H)-Furanone, 5-butyldihydro- | 1124.1 | 6.213 | -0.111 | 7 |
| 17 | 2(3H)-Furanone, 5-ethyldihydro- | 929.1 | 4.955 | -0.149 | 5 |
| 18* | 2(3H)-Furanone, 5-heptyldihydro- | 1393.5 | 8.045 | -0.081 | 10 |
| 19 | 2(3H)-Furanone, 5-hexyldihydro- | 1311.6 | 7.479 | -0.089 | 9 |
| 20 | 2(3H)-Furanone, 5-methyl- | 799.4 | 4.159 | -0.18 | 4 |
| 21* | 2(3H)-Furanone, dihydro-5-methyl- | 800.0 | 4.159 | -0.179 | 4 |
| 22^ | 2(3H)-Furanone, dihydro-5-propyl- | 1010.7 | 5.47 | -0.127 | 6 |
| 23 | 2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl- | 1299.0 | 7.661 | -0.024 | 17 |
| 24 | 2(5H)-Furanone, 5-ethyl-3-hydroxy-4-methyl- | 1142.3 | 6.13 | -0.054 | 7 |
| 25* | 2,4-Decadienal, (E,E)- | 1198.5 | 6.596 | -0.065 | 8 |
| 26^ | 2,4-Heptadienal, (E,E)- | 930.0 | 4.759 | -0.092 | 5 |
| 27* | 2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexene-1,4-dione | 1115.6 | 6.136 | 0 | 13 |
| 28^ | 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (Z)- | 1123.2 | 6.067 | -0.019 | 10 |
| 29^ | 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate, (E)- | 1245.5 | 7.367 | -0.144 | 11 |
| 30 | 2-Acetyl-5-methylfuran | 989.3 | 5.334 | -0.128 | 6 |
| 31* | 2-Acetylthiazole | 1031.0 | 4.837 | 0.037 | 3 |
| 32 | 2-Butanone, 4-(4-hydroxyphenyl)- | 1338.3 | 7.228 | 0.066 | 11 |
| 33 | 2-Buten-1-ol, 3-methyl- | 700.1 | 3.078 | -0.057 | 4 |
| 34^ | 2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)- | 1351.7 | 7.981 | 0 | 18 |
| 35 | 2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-, (E)- | 1351.7 | 7.981 | 0 | 18 |
| 36 | 2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-2-(2-pentenyl)-, (Z)- | 1315.4 | 7.436 | 0 | 13 |
| 37* | 2-Ethyl-3-methoxypyrazine | 1073.5 | 6.432 | -0.301 | 5 |
| 38* | 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl- | 928.6 | 4.955 | -0.15 | 5 |
| 39* | 2-Furanmethanol, acetate | 1043.7 | 6.086 | -0.258 | 5 |
| 40 | 2-Furfurylthiol | 842.8 | 4.459 | -0.185 | 4 |
| 41* | 2-Heptanone | 866.4 | 4.381 | -0.102 | 5 |

| | | | | | |
|-----------------|--|--------|-------|--------|----|
| 42 [^] | 2-Hexen-1-ol, (E)- | 852.0 | 4.027 | -0.046 | 4 |
| 43 [^] | 2-Hexen-1-ol, acetate, (E)- | 1009.8 | 5.671 | -0.203 | 5 |
| 44 [*] | 2-Hexenal, (E)- | 815.0 | 4.027 | -0.114 | 4 |
| 45 [^] | 2H-Pyran, tetrahydro-4-methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)- | 1125.8 | 6.39 | -0.088 | 11 |
| 46 [^] | 2H-Pyran-2-one, 6-hexyltetrahydro- | 1400.1 | 8.088 | -0.081 | 10 |
| 47 [*] | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-methyl- | 892.4 | 4.716 | -0.149 | 5 |
| 48 | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-nonyl- | 1663.1 | 9.921 | -0.063 | 13 |
| 49 | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-pentyl- | 1291.6 | 7.349 | -0.089 | 9 |
| 50 [^] | 2H-Pyran-2-one, tetrahydro-6-propyl- | 1098.9 | 6.049 | -0.111 | 7 |
| 51 [^] | 2-Methylheptanoic acid | 1073.7 | 5.62 | -0.036 | 7 |
| 52 [^] | 2-Naphthyl methyl ketone | 1452.1 | 8.438 | 0.038 | 17 |
| 53 [^] | 2-Nonanone | 1058.7 | 5.671 | -0.078 | 7 |
| 54 [*] | 2-Nonen-1-ol, (E)- | 1140.1 | 6.027 | -0.029 | 7 |
| 55 | 2-Nonenal, (Z)- | 1115.1 | 6.027 | -0.075 | 7 |
| 56 | 2-Octanone | 979.0 | 5.126 | -0.088 | 6 |
| 57 | 2-Octenal, (E)- | 1009.6 | 5.314 | -0.085 | 6 |
| 58 [^] | 2-Octynoic acid, methyl ester | 1135.9 | 6.523 | -0.177 | 7 |
| 59 [^] | 2-Propanone, 1-(4-methoxyphenyl)- | 1259.4 | 7.263 | -0.089 | 11 |
| 60 [*] | 2-Propen-1-ol, 3-phenyl- | 1239.9 | 6.466 | 0.083 | 10 |
| 61 [*] | 2-Propen-1-ol, 3-phenyl-, propanoate | 1392.0 | 8.097 | -0.081 | 11 |
| 62 [^] | 2-Propenal, 3-(2-methoxyphenyl)- | 1324.9 | 7.689 | -0.089 | 11 |
| 63 | 2-Tridecanone | 1428.5 | 8.236 | -0.053 | 11 |
| 64 [^] | 2-Undecanone | 1245.2 | 6.955 | -0.063 | 9 |
| 65 | 3-(4-Isopropylphenyl)-2-methylpropionaldehyde | 1441.2 | 8.502 | 0 | 17 |
| 66 [*] | 3-(Methylthio)propanoic acid methyl ester | 967.3 | 4.705 | -0.043 | 3 |
| 67 [*] | 3,4-Hexanedione | 911.6 | 4.666 | -0.117 | 4 |
| 68 | 3-Hexen-1-ol | 852.0 | 4.027 | -0.046 | 4 |
| 69 | 3-Hexen-1-ol, acetate, (Z)- | 1009.8 | 5.671 | -0.203 | 5 |
| 70 [^] | 3-Hexen-1-ol, formate, (Z)- | 938.6 | 5.314 | -0.233 | 5 |
| 71 [*] | 3-Hexenoic acid, (E)- | 913.4 | 4.381 | -0.033 | 4 |
| 72 [^] | 3-Phenylpropanol | 1232.9 | 6.466 | 0.07 | 10 |
| 73 | 4-Heptenal, (Z)- | 927.2 | 4.759 | -0.097 | 5 |
| 74 [*] | 4H-Pyran-4-one, 2-ethyl-3-hydroxy- | 1171.6 | 6.209 | -0.04 | 6 |
| 75 | 4-Methylthiazole | 863.0 | 3.733 | 0.04 | 3 |
| 76 | 5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline | 1229.2 | 6.842 | -0.078 | 8 |
| 77 [^] | 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl- | 1331.7 | 7.719 | -0.05 | 13 |
| 78 [*] | 5,9-Undecadien-2-one, 6,10-dimethyl-, (E)- | 1331.7 | 7.719 | -0.05 | 13 |
| 79 | 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopentapyrazine | 1192.8 | 6.667 | -0.078 | 9 |
| 80 [^] | 5-Heptenal, 2,6-dimethyl- | 1028.8 | 5.589 | -0.075 | 9 |
| 81 [^] | 5-Methyl-2-phenyl-2-hexenal | 1467.5 | 8.611 | 0 | 16 |
| 82 [*] | 5-Thiazoleethanol, 4-methyl- | 1151.5 | 5.511 | 0.103 | 5 |
| 83 | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, acetate | 1305.6 | 7.719 | -0.133 | 11 |
| 84 [*] | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, formate | 1245.0 | 7.367 | -0.145 | 11 |
| 85 [^] | 6-Octen-1-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate | 1433.6 | 8.575 | -0.122 | 12 |
| 86 [*] | 6-Octenal, 3,7-dimethyl-, (R)- | 1096.5 | 6.067 | -0.068 | 10 |

| | | | | | |
|------|---|--------|--------|--------|----|
| 87 | 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, methylester | 2075.0 | 12.916 | -0.082 | 17 |
| 88^ | Acetic acid, 2-phenylethyl ester | 1281.4 | 7.344 | -0.089 | 10 |
| 89^ | Acetic acid, 4-methylphenyl ester | 1172.8 | 6.611 | -0.099 | 9 |
| 90^ | Acetic acid, decyl ester | 1403.5 | 8.236 | -0.134 | 9 |
| 91* | Acetic acid, heptyl ester | 1123.1 | 6.392 | -0.181 | 6 |
| 92^ | Acetic acid, nonyl ester | 1317.6 | 7.661 | -0.147 | 8 |
| 93 | Acetic acid, octyl ester | 1210.4 | 6.955 | -0.162 | 7 |
| 94 | Acetic acid, phenyl-, isopentyl ester | 1513.0 | 9.024 | -0.068 | 14 |
| 95* | Acetophenone | 1070.5 | 5.595 | 0 | 9 |
| 96^ | Acetylpyrazine | 1004.9 | 5.595 | -0.208 | 4 |
| 97^ | Allyl nonanoate | 1443.1 | 8.49 | -0.133 | 9 |
| 98* | Anisyl propionate | 1470.0 | 8.895 | -0.163 | 11 |
| 99^ | Benzaldehyde | 1021.1 | 5.212 | 0 | 8 |
| 100* | Benzaldehyde, 2-hydroxy- | 1146.2 | 5.602 | 0.12 | 8 |
| 101 | Benzaldehyde, 4-(1-methylethyl)- | 1219.2 | 6.81 | 0 | 13 |
| 102* | Benzaldehyde, 4-ethoxy- | 1220.3 | 6.92 | -0.099 | 9 |
| 103^ | Benzaldehyde, 4-ethyl- | 1179.6 | 6.429 | 0 | 11 |
| 104* | Benzene, 1,1'-[oxybis(methylene)]bis- | 1650.4 | 9.955 | -0.026 | 17 |
| 105 | Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)- | 1344.7 | 8.138 | -0.162 | 12 |
| 106* | Benzene, 1,3-dimethoxy- | 1085.6 | 6.424 | -0.224 | 8 |
| 107^ | Benzene, 1-methoxy-4-methyl- | 1010.1 | 5.595 | -0.111 | 9 |
| 108* | Benzene, 2-methoxy-4-methyl-1-(1-methylethyl)- | 1223.7 | 7.184 | -0.08 | 14 |
| 109 | Benzene, ethoxy- | 1044.0 | 5.692 | -0.111 | 7 |
| 110^ | Benzeneacetaldehyde, α -ethylidene- | 1253.0 | 6.968 | 0 | 12 |
| 111* | Benzeneacetic acid, 2-methylpropyl ester | 1442.1 | 8.522 | -0.074 | 13 |
| 112 | Benzeneacetic acid, 2-phenylethyl ester | 1891.9 | 11.636 | -0.022 | 19 |
| 113^ | Benzeneacetic acid, methyl ester | 1207.4 | 6.898 | -0.099 | 10 |
| 114* | Benzeneacetic acid, phenylmethyl ester | 1821.7 | 11.124 | -0.024 | 18 |
| 115* | Benzeneethanol, α,α -dimethyl- | 1185.1 | 6.314 | 0.06 | 12 |
| 116* | Benzenemethanol, 4-methoxy- | 1180.7 | 6.429 | -0.033 | 9 |
| 117^ | Benzenemethanol, 4-methoxy-, acetate | 1341.7 | 8.055 | -0.179 | 10 |
| 118^ | Benzenemethanol, 4-methoxy-, formate | 1273.3 | 7.684 | -0.2 | 10 |
| 119* | Benzenemethanol, α -methyl-, acetate | 1268.9 | 7.263 | -0.089 | 10 |
| 120 | Benzenepropanal | 1194.8 | 6.466 | 0 | 10 |
| 121^ | Benzoic acid | 1145.2 | 5.595 | 0.12 | 8 |
| 122^ | Benzoic acid, 2-hydroxy-, 2-methylpropyl ester | 1465.2 | 8.441 | -0.026 | 12 |
| 123^ | Benzoic acid, 2-hydroxy-, ethyl ester | 1318.5 | 7.301 | -0.026 | 9 |
| 124 | Benzoic acid, 2-hydroxy-, phenylmethyl ester | 1850.2 | 11.043 | 0.034 | 17 |
| 125 | Benzoic acid, ethyl ester | 1220.3 | 6.92 | -0.099 | 9 |
| 126^ | Benzophenone | 1598.8 | 9.407 | 0.034 | 17 |
| 127 | Benzyl alcohol | 1076.5 | 5.212 | 0.102 | 8 |
| 128^ | Benzyl Benzoate | 1757.7 | 10.657 | -0.027 | 17 |
| 129 | Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-trimethyl-, acetate, (1S-endo)- Isobornyl acetate | 1383.0 | 8.379 | -0.02 | 20 |
| 130^ | Butanal, 3-methyl- | 651.8 | 3.078 | -0.146 | 4 |
| 131 | Butanedioic acid, dimethyl ester | 929.2 | 5.916 | -0.438 | 4 |

| | | | | | |
|------|--|--------|--------|--------|----|
| 132* | Butanoic acid | 703.4 | 3.078 | -0.086 | 2 |
| 133^ | Butanoic acid, 2-methyl-, ethyl ester | 912.7 | 5.156 | -0.236 | 5 |
| 134* | Butanoic acid, 2-methylpropyl ester | 982.8 | 5.564 | -0.205 | 6 |
| 135* | Butanoic acid, 3,7-dimethyl-2,6-octadienyl ester, (E)- | 1503.0 | 9.053 | -0.112 | 13 |
| 136 | Butanoic acid, 3-methyl- | 748.0 | 3.414 | -0.064 | 4 |
| 137^ | Butanoic acid, 3-methyl-, 2-phenylethyl ester | 1512.2 | 9.019 | -0.068 | 14 |
| 138* | Butanoic acid, 3-methyl-, 3-methylbutyl ester | 1107.2 | 6.407 | -0.162 | 9 |
| 139^ | Butanoic acid, 3-methyl-, 3-phenyl-2-propenyl ester | 1620.6 | 9.768 | -0.063 | 15 |
| 140^ | Butanoic acid, 3-methyl-, butyl ester | 1061.9 | 6.056 | -0.181 | 7 |
| 141* | Butanoic acid, 3-methyl-, ethyl ester | 850.9 | 4.754 | -0.236 | 5 |
| 142 | Butanoic acid, 3-methyl-, phenylmethyl ester | 1439.9 | 8.508 | -0.074 | 13 |
| 143 | Butanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1063.6 | 6.067 | -0.181 | 7 |
| 144 | Butanoic acid, butyl ester | 1015.5 | 5.715 | -0.205 | 5 |
| 145 | Butanoic acid, ethyl ester | 794.9 | 4.414 | -0.278 | 3 |
| 146 | Butanoic acid, phenylmethyl ester | 1402.4 | 8.165 | -0.081 | 11 |
| 147 | Butanoic acid, propyl ester | 927.7 | 5.192 | -0.236 | 4 |
| 148 | Caryophyllene | 1485.1 | 8.955 | 0.04 | 22 |
| 149 | Cedrol | 1593.0 | 9.831 | 0.113 | 29 |
| 150^ | Cinnamaldehyde, (E)- | 1194.8 | 6.466 | 0 | 10 |
| 151* | Cinnamaldehyde, α -pentyl- | 1604.0 | 9.499 | 0 | 16 |
| 152 | Cinnamyl cinnamate | 2108.8 | 13.167 | -0.021 | 21 |
| 153^ | Citronellol | 1119.4 | 6.067 | -0.026 | 10 |
| 154 | Citronellyl butyrate | 1502.5 | 9.053 | -0.113 | 13 |
| 155^ | Creosol | 1143.7 | 6.188 | -0.033 | 9 |
| 156^ | Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2, 4-bis (1-methylethenyl)-, [1S-(1 α ,2 β ,4 β)]- | 1434.7 | 8.768 | 0 | 22 |
| 157* | Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (1 α ,2 α ,5 α)- | 1170.0 | 6.338 | 0.043 | 13 |
| 158* | Cyclohexanone, 2-(1-mercapto-1-methylethyl)-5-methyl- | 1166.4 | 6.629 | -0.046 | 13 |
| 159 | Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, (2R-cis)- | 1146.7 | 6.338 | 0 | 13 |
| 160 | Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene)- | 1089.8 | 5.968 | 0 | 13 |
| 161 | Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, methyl ester | 1642.3 | 9.927 | -0.068 | 15 |
| 162* | D-Carvone | 1183.2 | 6.576 | 0 | 13 |
| 163 | Decanal | 1195.7 | 6.596 | -0.07 | 8 |
| 164 | Decanedioic acid, diethyl ester | 1745.5 | 10.686 | -0.18 | 10 |
| 165* | Decanoic acid, ethyl ester | 1411.3 | 8.287 | -0.134 | 9 |
| 166 | Diphenyl ether | 1484.0 | 8.65 | -0.033 | 13 |
| 167* | D-Limonene | 1089.8 | 5.968 | 0 | 13 |
| 168* | Dodecanal | 1379.8 | 7.875 | -0.058 | 10 |
| 169* | Dodecanoic acid, ethyl ester | 1599.9 | 9.567 | -0.114 | 11 |
| 170* | Ethane, 1,1-diethoxy- | 717.9 | 4.414 | -0.437 | 2 |
| 171^ | Ethanone, 1-(2,4-dimethylphenyl)- | 1146.7 | 6.338 | 0 | 13 |
| 172 | Ethanone, 1-(2-pyridinyl)- | 1051.1 | 5.595 | -0.088 | 6 |
| 173* | Ethanone, 1-(3-pyridinyl)- | 1041.6 | 5.595 | -0.088 | 7 |
| 174^ | Ethanone, 1-(4-methylphenyl)- | 1108.8 | 5.968 | 0 | 11 |

| | | | | | |
|------|---|--------|--------|--------|----|
| 175* | Ethyl Oleate | 2150.9 | 13.399 | -0.079 | 17 |
| 176 | Ethyl Vanillin | 1346.9 | 7.486 | -0.026 | 9 |
| 177 | Eucalyptol | 1158.9 | 6.557 | -0.022 | 14 |
| 178* | Eugenol | 1328.8 | 7.481 | -0.023 | 11 |
| 179* | Formic acid, pentyl ester | 838.4 | 4.759 | -0.278 | 4 |
| 180^ | Formic acid, phenylmethyl ester | 1143.4 | 6.466 | -0.112 | 9 |
| 181* | Furan, 2-[(methylthio)methyl]- | 1028.0 | 5.026 | 0.013 | 5 |
| 182^ | Furan, 2-methyl-5-(methylthio)- | 1017.1 | 4.955 | 0.013 | 5 |
| 183* | Heptanoic acid | 1013.5 | 5.126 | -0.042 | 5 |
| 184^ | Heptanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1374.0 | 8.106 | -0.134 | 10 |
| 185* | Heptanoic acid, ethyl ester | 1132.7 | 6.455 | -0.181 | 6 |
| 186* | Hexadecanoic acid, ethyl ester | 1968.9 | 12.123 | -0.088 | 15 |
| 187^ | Hexanal | 811.7 | 4.027 | -0.12 | 4 |
| 188* | Hexanoic acid, 2-methyl- | 998.2 | 5.088 | -0.042 | 6 |
| 189* | Hexanoic acid, 2-propenyl ester | 1139.0 | 6.489 | -0.179 | 6 |
| 190^ | Hexanoic acid, ethyl ester | 1015.5 | 5.715 | -0.205 | 5 |
| 191* | Hexanoic acid, pentyl ester | 1331.7 | 7.753 | -0.147 | 8 |
| 192 | Humulene | 1453.6 | 8.768 | 0 | 20 |
| 193* | Hydrocoumarin | 1278.9 | 7.213 | -0.039 | 11 |
| 194 | Isoamyl cinnamate | 1627.9 | 9.816 | -0.063 | 15 |
| 195^ | Isobutyl acetate | 758.0 | 4.236 | -0.278 | 4 |
| 196^ | Isopentyl hexanoate | 1262.9 | 7.367 | -0.147 | 9 |
| 197 | Isophorone | 994.7 | 5.349 | 0 | 13 |
| 198 | Isopropyl myristate | 1831.3 | 11.187 | -0.094 | 14 |
| 199* | Menthyl isovalerate | 1581.6 | 9.686 | -0.059 | 18 |
| 200 | Methional | 842.8 | 3.494 | 0.053 | 2 |
| 201* | Methyl isovalerate | 755.7 | 4.283 | -0.278 | 5 |
| 202* | Methyl salicylate | 1245.1 | 6.816 | -0.024 | 9 |
| 203* | Methyleugenol | 1344.7 | 8.138 | -0.162 | 12 |
| 204* | Naphthalene, 2-ethoxy- | 1450.1 | 8.542 | -0.03 | 15 |
| 205 | Naphthalene, 2-methoxy- | 1373.2 | 8.056 | -0.034 | 15 |
| 206^ | n-Decanoic acid | 1273.7 | 6.955 | -0.028 | 8 |
| 207 | Nonanal | 1113.4 | 6.027 | -0.078 | 7 |
| 208^ | Nonanoic acid | 1195.1 | 6.392 | -0.031 | 7 |
| 209 | Nonanoic acid, ethyl ester | 1326.9 | 7.722 | -0.147 | 8 |
| 210* | Nonanoic acid, methyl ester | 1244.1 | 7.236 | -0.162 | 8 |
| 211 | n-Propyl acetate | 686.7 | 3.864 | -0.339 | 2 |
| 212^ | Octanal, 7-hydroxy-3,7-dimethyl- | 1162.1 | 6.352 | -0.028 | 10 |
| 213^ | Octanoic acid | 1091.0 | 5.671 | -0.036 | 6 |
| 214^ | Octanoic acid, 3-methylbutyl ester | 1454.3 | 8.655 | -0.124 | 11 |
| 215^ | Octanoic acid, ethyl ester | 1217.9 | 7.004 | -0.162 | 7 |
| 216 | Octanoic acid, methyl ester | 1133.7 | 6.523 | -0.181 | 7 |
| 217 | Oxacycloheptadec-8-en-2-one, (8Z) | 1867.9 | 11.349 | -0.055 | 15 |
| 218* | Oxacyclohexadecan-2-one | 1768.5 | 10.655 | -0.059 | 14 |
| 219 | Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl ester | 1593.1 | 9.586 | -0.097 | 13 |
| | Oxiranecarboxylic acid, 3-methyl-3-phenyl-, ethyl | | | | |

| | | | | | |
|------|---|--------------------|--------|--------|----|
| | ester, cis– | | | | |
| 220* | p–Cymene | 1089.8 | 5.968 | 0 | 13 |
| 221^ | Pentanoic acid, 3–methyl– | 879.1 | 4.283 | –0.051 | 5 |
| 222^ | Pentanoic acid, butyl ester | 1138.0 | 6.489 | –0.181 | 6 |
| 223^ | Pentanoic acid, ethyl ester | 927.7 | 5.192 | –0.236 | 4 |
| 224 | Pentyl octanoate | 1523.0 | 9.04 | –0.124 | 10 |
| 225* | Phenol, 2–(1–methylethyl)– | 1147.6 | 5.973 | 0.07 | 11 |
| 226^ | Phenol, 2–methoxy– | 1072.6 | 5.602 | –0.033 | 7 |
| 227^ | Phenol, 2–methyl–5–(1–methylethyl)– | 1215.8 | 6.576 | 0.06 | 13 |
| 228* | Phenylethyl Alcohol | 1130.5 | 5.692 | 0.083 | 9 |
| 229* | Piperonal | 1240.1 | 7.302 | –0.153 | 10 |
| 230* | Propanedioic acid, diethyl ester | 1001.6 | 6.092 | –0.372 | 3 |
| 231 | Propanethioic acid, S–(2–furanylmethyl) ester | 1310.3 | 6.928 | 0.012 | 6 |
| 232 | Propanoic acid, 2–methyl– | 681.9 | 3 | –0.086 | 3 |
| 233^ | Propanoic acid, 2–methyl–, 2–phenylethyl ester | 1451.6 | 8.584 | –0.074 | 13 |
| 234* | Propanoic acid, 2–methyl–, 3–phenyl–2–propenyl ester | 1558.9 | 9.323 | –0.068 | 14 |
| 235 | Propanoic acid, 2–methyl–, 4–formyl–2–methoxyphenyl ester | 1588.1 | 9.741 | –0.15 | 13 |
| 236 | Propanoic acid, 2–methyl–, ethyl ester | 771.5 | 4.324 | –0.278 | 4 |
| 237^ | Propanoic acid, 2–methyl–, octyl ester | 1386.8 | 8.189 | –0.134 | 10 |
| 238^ | Propanoic acid, 2–methyl–, phenylmethyl ester | 1376.8 | 8.06 | –0.081 | 12 |
| 239 | Pyrazine, 2,3–diethyl–5–methyl– | 1203.3 | 6.813 | –0.135 | 7 |
| 240 | Pyrazine, 2,3–dimethyl– | 912.6 | 4.977 | –0.203 | 4 |
| 241* | Pyrazine, 2–ethyl–3,5–dimethyl– | 1074.4 | 5.973 | –0.152 | 6 |
| 242 | Pyrazine, 2–ethyl–3–methyl– | 1014.9 | 5.602 | –0.174 | 5 |
| 243* | Pyrazine, 2–methoxy–3–(2–methylpropyl)– | 1210.6 | 7.269 | –0.233 | 8 |
| 244* | Pyrazine, 2–methyl–3–(methylthio)– | 1111.9 | 5.602 | –0.013 | 4 |
| 245^ | Pyrazine, 2–methyl–6–(methylthio)– | 1107.2 | 5.571 | –0.013 | 4 |
| 246^ | Pyrazine, 3–ethyl–2,5–dimethyl– | 1107.5 | 6.188 | –0.152 | 6 |
| 247* | Pyrazine, ethyl– | 948.7 | 5.212 | –0.203 | 4 |
| 248 | Pyrazine, tetramethyl– | 1054.3 | 5.842 | –0.152 | 6 |
| 249* | Pyrazine, trimethyl– | 983.3 | 5.396 | –0.174 | 5 |
| 250^ | Tetradecanoic acid, ethyl ester | 1785.1 | 10.846 | –0.1 | 13 |
| 251 | Thiazole, 5–ethenyl–4–methyl– | 1030.9 | 4.97 | 0.034 | 5 |
| 252^ | trans–Isoeugenol | 1328.8 | 7.481 | –0.023 | 11 |
| 253 | Triacetin | 1327.7 | 8.343 | –0.391 | 4 |
| 254 | Triethyl citrate | 1722.6 | 10.668 | –0.252 | 8 |
| 255^ | Undecanal | 1297.6 | 7.296 | –0.063 | 9 |
| 256^ | α –Ionone | 1345.2 | 7.939 | 0 | 18 |
| 257* | α –Irene | 1435.1 | 8.647 | 0 | 20 |
| 258 | α –Phellandrene | 1089.8 | 5.968 | 0 | 13 |
| 259 | β –Myrcene | 1025.3 | 5.589 | –0.064 | 10 |
| 260^ | β –Phenylethyl butyrate | 1475.5 | 8.678 | –0.074 | 12 |
| 261 | β –Pinene | 1112.4 | 6.092 | 0.059 | 16 |
| 262* | δ –Nonalactone | 1215.2 | 6.825 | –0.099 | 8 |
| 263 | 2–Propenoic acid, ethyl ester | 700.9 ^a | 3.939 | –0.334 | 2 |

| | | | | | |
|-----|-----------------------|--------------------|-------|--------|---|
| 264 | Acetoin | 691.4 ^a | 3 | -0.086 | 2 |
| 265 | Pentanal | 725.2 ^a | 3.494 | -0.146 | 3 |
| 266 | Propanoic acid | 619.7 ^a | 2.613 | -0.126 | 1 |
| 267 | 1-Propanol, 2-methyl- | 611.5 ^a | 2.613 | -0.106 | 3 |
| 268 | Ethyl Acetate | 524.8 ^a | 3.078 | -0.432 | 1 |
| 269 | Isopropyl acetate | 617.5 ^a | 3.414 | -0.339 | 2 |

* validation set. ^ test set. ^a predicted retention indices using Eq. 3