



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E
INGENIERÍA**

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**“Desarrollo de Modelos QSPR en
derivados nitrogenados para la
inhibición de la corrosión en acero al
carbono aplicando DFT”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA**

PRESENTA:

ALDO GABRIEL MAYA CRUZ

DIRECTORES:

**DRA. ROSA LUZ CAMACHO MENDOZA DR.
JULIÁN CRUZ BORBOLLA**

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO

JULIO 2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Institute of Basic Sciences and Engineering
Dirección
Dean

Mineral de la Reforma, Hgo., a 27 de junio de 2018

Número de control: ICBI-D/600/2018
Asunto: Autorización de impresión.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de Licenciatura en Química **Aldo Gabriel Maya Cruz** quien presenta el trabajo de titulación "**Desarrollo de Modelos QSPR en derivados nitrogenados para la inhibición de la corrosión en acero al carbono aplicando DFT**" después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE:	Dra. Noemí Andrade López
PRIMER VOCAL:	Dra. Rosa Luz Camacho Mendoza
SEGUNDO VOCAL:	Dr. José Antonio Rodríguez Ávila
TERCER VOCAL:	Dr. Simplicio González Montiel
SECRETARIO:	Dr. Julián Cruz Borbolla
PRIMER SUPLENTE:	Dr. José Manuel Vásquez Pérez
SEGUNDO SUPLENTE:	Dr. Carlos Zepactonal Gómez Castro

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
Director del ICBI



ORSC/SEPC



Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
Colonia Carboneras
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184
Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

AGRADECIMIENTOS

Es importante agradecer a todos los que me han apoyado tanto personal como académicamente para concluir esta tesis, por lo cual este trabajo va dedicado a ellos.

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de la Dra. Rosa Luz Camacho Mendoza y del Dr. Julián Cruz Borbolla, a quienes me gustaría expresar mi más profundo y sincero agradecimiento, ya que sin ustedes no hubiese sido posible la realización de este estudio, además, agradecer su paciencia, comprensión (vaya que fue mucha de ambas), tiempo y dedicación que tuvieron conmigo.

Nada de lo que he logrado habría sido posible sin el apoyo y confianza que me han brindado mis padres Gabriel y Saara, les agradezco todo el esfuerzo que han hecho para enseñarme a siempre dar lo mejor de mí, y siempre ser una mejor persona, porque sin importar el tiempo y las circunstancias sé que siempre estarán para apoyarme.

A mis abuelos Papá Pancho y Mamá Sara que me han dado todo su apoyo y cariño además de enseñarme que todo en la vida es posible mediante esfuerzo y dedicación.

A mis Hermanas Xitla y Naye que cada una a su manera me han apoyado y dado ánimos para que logre mis metas.

A mis tíos Adrián, Sara, Alejandro, Isi, María, Anna y Paula ya que todos ustedes han creído en mí y me han brindado tanto su apoyo como su cariño siempre que los he necesitado.

Estoy consciente que no todo en la vida es trabajar y de vez en cuando resulta favorecedor un poco de distracción, por ello agradezco a mis grandes amigos Gustavo, Rodrigo, Paco, Sebastián, Miriam y Beto que sin su compañía y amistad esto hubiese sido más difícil.

A ti mi querida compañera y amiga Emma Herenis, que me has ayudado a ser una mejor persona, apoyándome en momentos difíciles dándome ánimos al igual que valiosas aportaciones durante todo este proceso.

Gracias Lewis por tu amistad, consejos y apoyo que me brindaste durante este trabajo.

A mis sinodales Dra. Noemí Andrade López, Dr. José Antonio Rodríguez Ávila, Dr. José Manuel Vásquez Pérez, Dr. Carlos Zepactonal Gómez Castro, Dr. Simplicio González Montiel, gracias por tomarse el tiempo para la revisión y aportar en esta tesis, además gracias por sus consejos y enseñanzas durante la carrera.

Finalmente agradezco la beca de PRODEP con el convenio 511-6/178021 por el apoyo económico brindado para la realización de esta tesis.

RESUMEN

En este trabajo se describe el estudio teórico de las propiedades estructurales y electrónicas de un grupo de 28 moléculas derivadas de piridinas y quinolinas aplicando el funcional de intercambio y correlación PBE/PBE y la base orbital 6-311++G** para todos los átomos utilizando el programa Gaussian 09. Los parámetros estructurales se correlacionaron con el porcentaje de inhibición a la corrosión (%IE) obteniendo diversos modelos matemáticos, que fueron validados internamente y externamente, aplicando la estrategia del análisis de la relación existente entre las moléculas aromáticas con la reactividad química. El modelo obtenido indica que la eficiencia a la corrosión está relacionada con tres descriptores; aromaticidad (PLR), reactividad química (dureza) y estructural (volumen) con valores estadísticos de $R^2=92.65$, $Q^2_{boot}= 89.13$ y $Q^2_{ext}=85.49$.

CONTENIDO

Índice de Figuras	iii
Índice de Gráficos	iv
Índice de Tablas.....	iv
Glosario.....	1
Abreviaturas.....	2
Introducción	3
1 Antecedentes	5
2 Teoría: “Reactividad, Descriptores, Modelo QSPR”	10
2.1 Parámetros de reactividad.....	10
a) GAP	11
b) Afinidad electrónica.....	11
c) Potencial de Ionización	12
d) Potencial químico.....	12
e) Dureza	12
f) Blandura	13
g) Electronegatividad	13
h) Electrofilicidad.....	13
2.2 Índices de aromaticidad.....	14
A) PDI.....	14
B) PLR.....	15
C) FLU.....	15
D) RCP	16
E) SA.....	16
F) HOMA.....	17
G) Bird	17
H) NICS.....	18
2.3 Modelo QSPR.....	18

2.3.1	Parámetros de validación interna	18
A)	Ecuaciones y criterios para validación interna aplicando MobyDigs..	19
1)	Coeficiente de determinación (R^2)	19
2)	Validación cruzada Q^2_{LOO} ó Q^2	19
3)	Regla QUICK	20
4)	Regla Q^2 asintótica (Q^2_{ASYM})	20
5)	Reglas basadas en las contribuciones positivas (R^P) y negativas (R^N) 20	
B)	Ecuaciones y criterios para validación interna aplicando QSAR-INS 21	
1)	Validaciones Δr_m^2 , $\overline{r_m^2}$	21
2.3.2	Parámetros de validación externa	22
a)	Ecuaciones y criterios de validación externa aplicando MobyDigs ..	22
b)	Ecuaciones y criterios de validación externa aplicando QSAR-INS.	23
I.	R^2_{pred} ó $Q^2_{(F1)}$	23
II.	$Q^2_{(F2)}$	23
III.	Coeficiente de determinación de mínimos cuadrados r^2_0	23
IV.	Pendientes a través del origen K y K'	23
3	Estructura, Reactividad y Descriptores.....	25
3.1	Metodología.....	25
3.2	Estructura de las moléculas aromáticas	25
3.3	Análisis estructural.....	29
3.4	Descriptores: Reactividad y Aromaticidad	33
3.4.1	Reactividad Química	33
3.4.2	Aromaticidad	43
4	Modelo QSPR	45
4.1	Regresión lineal múltiple: Manejo de datos	45
4.1.2	Regresiones lineales múltiples con MobyDigs	48
4.1.3	Regresiones lineales múltiples aplicando QSAR-INS.....	50
4.1.4	Validación interna	54

A) MobyDigs.....	54
B) QSAR-INS	54
4.1.5 Validación con moléculas externas y análogas.	56
4.1.5.1Propiedades de las moléculas externas.	56
A) Validación con MobyDigs	59
B) Validación con QSAR-INS	59
C) Comparación de metodologías: MobyDigs, QSAR-INS.....	59
5 Conclusiones.....	63
Referencias.....	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Piridinas optimizadas con PBEPBE/6-311++G**.	31
Figura 2. Quinolinas optimizadas con PBEPBE/6-311++G**.	32
Figura 3. Isosuperficie del orbital molecular HOMO de las piridinas.....	36
Figura 4. Isosuperficie del orbital molecular HOMO de las quinolinas.....	37
Figura 5. Isosuperficie del orbital molecular LUMO de las piridinas.....	38
Figura 6. Isosuperficie del orbital molecular LUMO de las quinolinas.....	39
Figura 7. Mapeo del potencial electrostático molecular (ESP) para las piridinas.	41
Figura 8. Mapeo del potencial electrostático molecular (ESP) para las quinolinas.	42
Figura 9. Gráficas de descriptores vs %IE.....	46
Figura 10. Diagrama de las validaciones internas.	53
Figura 11. Diagrama de las validaciones externas	53
Figura 12. Isosuperficie del orbital molecular HOMO y LUMO.....	58
Figura 13. Mapeo del potencial electrostático molecular (ESP).....	58

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Modelo QSPR obtenido con MobyDigs.	50
Gráfico 2. Modelo QSPR obtenido con QSAR-INS.	52
Gráfico 3. Promedio de R^2 y Q^2 vs el número de variables modeladas	55
Gráfico 4. Validación del Modelo con MobyDigs.	60
Gráfico 5. Validación del Modelo con QSAR-INS.	60
Gráfico 6. Gráfico de Williams.	61
Gráfico 7. Dispersión de los residuos de los datos predichos.	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estructura base de las piridinas.	27
Tabla 2. Estructura base de las quinolinas.	28
Tabla 3. Distancias y ángulos de enlace para piridina.	29
Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace para quinolina.	30
Tabla 5. Reactividad.	35
Tabla 6. Índices aromáticos calculados.	44
Tabla 7. Matriz de correlación.	47
Tabla 8. Algunos modelos QSPR obtenidos.	49
Tabla 9. Reactividad de las moléculas externas.	57

GLOSARIO

Adsorción: Fenómeno que sucede cuando las moléculas de un gas o líquido disueltos se adhieren a una superficie¹.

Aromaticidad: Hace referencia a la deslocalización electrónica cíclica que causa una estabilización adicional².

Compuesto aromático: Compuesto cíclico que contiene cierta cantidad de enlaces dobles conjugados; para que un compuesto sea aromático³:

- Todos los átomos de su anillo deben tener orbitales p no hibridados que se traslapen para formar un anillo continuo.
- En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana.
- Tienen que tener $(4n+2)$ electrones π , siendo n un entero.

Enlace π (π): Resultado de traslape de dos orbitales p orientados perpendicularmente a la línea que conecta los núcleos⁴.

Deslocalización electrónica: Es cuando un par de electrones de un enlace covalente no se puede asociar a una zona determinada del enlace⁴.

Heteroátomo: Cualquier átomo salvo el carbono y el hidrógeno⁴.

Ductilidad: Capacidad de deformación de un material producida por estiramiento sin sufrir ruptura⁵.

ABREVIATURAS

Å:	Angstrom.
A:	Afinidad electrónica.
S:	Blandura.
Bird:	Índice de Bird.
BCP:	Punto Crítico de Enlace.
CP:	Punto Crítico.
DFT:	Teoría de Funcionales de la Densidad.
η :	Dureza.
ESP:	Potencial Electrostático Molecular.
eV:	electronVolt.
χ :	Electronegatividad.
ω :	Electrofilicidad.
FLU:	Índice de Fluctuación Aromático.
HOMA:	Modelo Aromático del Oscilador Armónico.
HOMO:	Orbital Molecular más Alto Ocupado.
I:	Potencial de Ionización.
%IE:	Porcentaje de eficiencia de inhibición a la corrosión.
LOO:	<i>Leave-One-Out</i> .
LUMO:	Orbital Molecular más Bajo Desocupado.
NICS:	Desplazamiento Químico Independiente de los Núcleos.
PDI:	Índice de Para-Deslocalización.
π :	pi.
PLR:	Índice de Respuesta Para lineal.
μ :	Potencial químico.
QSAR:	Relación Cuantitativa Estructura-Actividad.
QSPR:	Relación Cuantitativa Estructura-Propiedad.
SA:	Índice de Aromaticidad de Shannon.
RCP:	Curvatura de la densidad de electrones perpendicular al plano del anillo.
R ² :	Coeficiente de determinación.
R ^N :	Contribuciones negativas.
R ^P :	Contribuciones positivas.
V:	Volumen

INTRODUCCIÓN

La corrosión es el ataque destructivo de un metal por reacciones químicas o electroquímicas con su entorno⁶. Para evitar este proceso existen sustancias químicas que cuando se agregan en pequeñas concentraciones, disminuyen de manera efectiva la velocidad de corrosión⁷, a estas sustancias se les conoce como inhibidores. En la literatura encontramos dos tipos de inhibidores, los cuales son orgánicos e inorgánicos, los primeros se caracterizan por la presencia de heteroátomos en su estructura especialmente nitrógeno, azufre y oxígeno, así como de anillos aromáticos⁸, mientras que los inorgánicos son derivados de cromato, mercurio, nitrito, arseniato, entre otros⁹. En los últimos años se han hecho estudios de diferentes inhibidores de corrosión, inorgánicos y orgánicos, sin embargo, los primeros han demostrado ser más tóxicos que los últimos. De la investigación relacionada con el estudio de inhibidores orgánicos se han destacado los compuestos aromáticos, particularmente piridinas, quinolinas, pirroles, furanos, entre otros, sugiriendo que el anillo aromático tiene una contribución importante en la eficiencia de inhibición a la corrosión^{10,11,12}.

En la actualidad las diversas propuestas teóricas han sido relacionadas con el fenómeno de corrosión utilizando la reactividad química derivada de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT). Donde se ha resaltado la importancia de proponer modelos matemáticos que permitan establecer las características estructurales y electrónicas que deben tener los compuestos que actuarán como inhibidores de corrosión empleando algoritmos genéticos, mediante la Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR)^{13,14,15}.

En el Capítulo 1 se presenta de manera sucinta el tema de los inhibidores de corrosión como una alternativa eficaz en la protección de superficies metálicas.

Además, se presentan los objetivos y consideraciones generales que dieron origen al presente trabajo.

En el capítulo **2** se revisan de manera general, los fundamentos de la química teórica y la metodología aplicada al modelo de Relación Estructura-Propiedad.

En el capítulo **3** se muestran los cálculos, así como la selección y análisis de las propiedades estructurales, electrónicas e índices de aromaticidad relacionados con la inhibición a la corrosión, lo cual nos permitió elegir los descriptores a estudiar mediante el contexto de los algoritmos genéticos.

En el capítulo **4** se muestran los resultados de los modelos matemáticos y la validación interna y externa tanto estadísticamente como químicamente (estructural y electrónicamente).

En el capítulo **5** se muestran las conclusiones de este trabajo que son abordadas acorde a los objetivos planteados.

Finalmente es importante mencionar que parte de los resultados de este trabajo se presentaron en modalidad cartel, en:

- XII Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica, con el título: “Índices de aromaticidad en el fenómeno de corrosión”.
- XVI Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica, con el título: “Correlación entre aromaticidad y la inhibición a la corrosión en derivados nitrogenados, aplicando DFT”.

1 ANTECEDENTES

La corrosión es un fenómeno natural definido como el proceso mediante el cual un material metálico es destruido a través de reacciones químicas o electroquímicas con su entorno¹⁵. Actualmente se considera un tema vigente y de interés debido a que engloba desde aspectos económicos hasta de seguridad humana⁶.

Este fenómeno se manifiesta en los materiales en formas diversas, inicialmente la oxidación del material se identifica por una pérdida de color o degradación de brillo, posteriormente se produce un daño más severo internamente al presentarse agrietamiento, pérdida de resistencia o ductilidad. La identificación de estas causas propició diversas clasificaciones, una de ellas es la de Revie y Uhlig, la cual se agrupó en cinco tipos⁶:

1. Corrosión general o ataque uniforme: Este tipo de corrosión comúnmente se observa como un deslustre del metal.
2. Corrosión por picadura: Es un tipo de corrosión localizada en algunas áreas, estas se pueden observar como cavidades.
3. *Dealloying*: Es la eliminación selectiva por corrosión de un elemento en una aleación.
4. Corrosión intergranular: Este es un tipo de ataque localizado, lo que resulta en la pérdida de fuerza y ductilidad.
5. Agrietamiento: Es cuando un metal está sujeto a un esfuerzo de tensión y expuesto a un ambiente corrosivo se agrieta.

En este contexto se infiere que la manifestación de la corrosión es diversa, así como las causas de la misma, por lo que los esfuerzos encaminados a retardar o prevenir este proceso también son numerosos, algunos ejemplos representativos son:

- A) Protección catódica: Se aplica una corriente eléctrica para reducir la corrosión. Se divide en dos tipos: protección catódica de corriente impresa y protección catódica galvánica⁶.
- B) Revestimientos metálicos: Consisten en crear una barrera entre el ambiente corrosivo y el metal; presentando irregularidades como porosidad, de estos se distinguen dos clases:
- * revestimientos nobles: proporcionan sólo una protección de barrera.
 - * revestimientos sacrificiales: además de la protección de barrera, también presentan una protección catódica.
- C) Inhibidores de corrosión: Son sustancias que retardan el proceso de corrosión de los metales⁷, distinguiéndose dos grupos; orgánicos e inorgánicos.

Con respecto a los inhibidores de corrosión, es importante señalar que ambos interactúan a través de reacciones catódicas o anódicas frente a una superficie metálica¹⁶. Sin embargo, al evaluar experimentalmente su eficiencia, se ha demostrado que los inhibidores orgánicos son más eficientes.

En estos estudios, se aplicaron técnicas como: variación de temperatura, métodos gravimétricos¹⁷, microscopía electrónica de barrido, espectroscopía de dispersión de energía de rayos X, polarización potenciodinámica¹⁸, espectrometría vibracional con transformadas de Fourier¹⁵, para la evaluación de moléculas como piridinas, quinolinas¹⁹, pirazoles²⁰, sulfonamidas¹⁵, entre otras, concluyendo que la eficiencia a la corrosión depende de factores como concentración del inhibidor^{15,18}, temperatura¹⁷, presencia de átomos de nitrógeno y azufre, así como anillos heterocíclicos y aromáticos⁸.

En el interés de discernir acerca de los factores mencionados y determinar cuál de ellos influye mayoritariamente en la eficiencia del inhibidor, surge

desde hace algunas décadas la propuesta de efectuar estudios teóricos con el objetivo de analizar la reactividad mediante el análisis de la densidad electrónica de los orbitales moleculares HOMO y LUMO¹⁷, los sitios electrofílicos y nucleofílicos por medio de las funciones de Fukui¹⁵, llegando a la conclusión que las moléculas orgánicas con mayor tendencia a donar electrones a los metales son aquellas que presentan:

- Al menos un anillo aromático: debido a que poseen enlaces tipo π aumentando la densidad electrónica.
- Un heteroátomo en la estructura química que tenga un par libre de electrones favoreciendo así la donación.

La reactividad química de las moléculas aisladas se ha corroborado al estudiar la interacción con cúmulos metálicos²¹, al igual que con superficies metálicas¹⁰ concluyendo que la interacción metal-inhibidor primordialmente se ve favorecida.

En adición a estas propuestas, se tiene una opción adicional para estimar la eficiencia de los inhibidores de corrosión, con el uso de modelos QSAR^{22,23}.

Por lo que hasta el momento es factible concluir de las tres propuestas descritas previamente que, los inhibidores derivados de compuestos orgánicos son idóneos en el fenómeno de inhibición debido a que:^{16,24}:

- Contienen grupos funcionales electronegativos.
- Constan con dobles o triples enlaces conjugados en su estructura.
- Presentan un anillo aromático en su estructura.

Estas aseveraciones han orientado la investigación a estudiar diversas moléculas que presenten estas características y a elucidar su comportamiento frente a una superficie metálica⁸.

En este contexto se sabe que los inhibidores orgánicos protegen al metal formando una capa en la superficie del mismo, la cual sirve para adsorber moléculas en la superficie del metal, proporcionando una barrera contra la disolución del metal⁸.

Adicionalmente al realizar el análisis de la interacción molécula orgánica con una superficie metálica, algunos autores han considerado que el mecanismo de adsorción se relaciona con dos aspectos primordiales:

- 1) El modo de coordinación del par libre de electrones del heteroátomo con la superficie²¹.
- 2) La deslocalización de los electrones π del anillo aromático de la molécula hacia la superficie, concluyendo que este tipo de interacción proporciona mayor estabilidad al sistema²¹.

El modo de deslocalización de electrones π ha resultado de interés por el comportamiento que presentan las moléculas aromáticas, las cuales han sido estudiadas aplicando diferentes metodologías computacionales, una de ellas es el estudio de la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR)^{22,11,25,14}.

Recientemente Behzadi y colaboradores realizaron un estudio QSAR, a fin de determinar la influencia de los descriptores aromáticos en el fenómeno de inhibición a la corrosión concluyendo que, descriptores como Desplazamiento Químico Independiente del Núcleo (NICS), Índice de Fluctuación (FLU) e Índice de Para Deslocalización (PDI) se correlacionan con la eficiencia de inhibición a la corrosión. Si bien esta aseveración es cierta, los autores omitieron un análisis detallado de un estudio QSAR, al no tomar en consideración algunos parámetros estadísticos y químicos en la validación interna y externa del modelo propuesto¹².

Por lo anterior se propone el siguiente **Objetivo General**:

Analizar la posible relación existente entre los descriptores estructurales, moleculares y electrónicos en moléculas aromáticas nitrogenadas con la eficiencia a la inhibición de la corrosión mediante el desarrollo de un modelo QSPR, aplicando las herramientas de química computacional, a fin de proponer las características óptimas presentes en las moléculas seleccionadas como inhibidores de corrosión.

El objetivo general se desglosó en tres objetivos particulares:

- a) Determinar las propiedades estructurales y electrónicas, en el contexto de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT), para un grupo de moléculas aromáticas derivadas de piridina y quinolina evaluadas bajo las mismas condiciones experimentales.
- b) Proponer un modelo matemático con capacidad de predicción interna y externa, aplicando la metodología QSPR, para determinar los descriptores relacionados con la eficiencia a la inhibición a la corrosión en las moléculas aromáticas seleccionadas.
- c) Validar el modelo matemático internamente y externamente a fin de establecer la confiabilidad y aplicabilidad de éste en el campo de la corrosión, específicamente en el diseño de inhibidores de corrosión orgánicos.

Para cumplir con los objetivos planteados en el presente trabajo se aplica la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) así como diversos programas computacionales; Gaussian 09, Multiwfn, VMD, Mercury, QSAR-INS.

2 TEORÍA: “REACTIVIDAD, DESCRIPTORES, MODELO QSPR”

Las relaciones cuantitativas estructura propiedad (QSPR) es la metodología en la cual la estructura química se correlaciona cuantitativamente con una propiedad de interés, por ejemplo un parámetro físico o químico determinado experimentalmente^{26,27}. En este capítulo se presenta la teoría relacionada con la metodología de análisis, esto es las ecuaciones utilizadas en el contexto de la teoría de los funcionales de la densidad, que permiten establecer la reactividad de los compuestos propuestos, los descriptores que permiten evaluar los índices de aromaticidad, así como la obtención de un modelo matemático tipo QSPR para producir la propiedad o actividad de interés.

2.1 PARÁMETROS DE REACTIVIDAD

Con fundamento en la teoría de funcionales de la densidad (DFT)^{28,29} la reactividad de una molécula puede ser estimada cuantitativamente mediante el cálculo de parámetros globales y locales como: el potencial químico, dureza y blandura. O bien de conceptos propuestos en el contexto de la teoría de orbitales moleculares, por ejemplo, HOMO y LUMO. Además de establecer la relación existente entre ellos.

Hohenberg y Kohn demostraron que la energía es un funcional de la densidad, concluyendo que; la densidad del sistema minimiza este funcional y demostrando que para un sistema con un estado basal no degenerado, la energía se determina como una función de onda, mientras que las propiedades electrónicas dependen de la densidad electrónica de dicho estado, por lo que se puede decir que la energía del estado basal, está en función de la densidad electrónica³⁰.

Actualmente esta teoría es vigente y ha llevado a proponer ecuaciones diversas que describen la reactividad del sistema y las cuales se revisan en los párrafos posteriores:

- GAP.
- Afinidad electrónica.
- Potencial de Ionización.
- Potencial químico²⁸.
- Dureza³⁰.
- Blandura³⁰.
- Electronegatividad²⁸.
- Electrofilicidad²⁹.

a) GAP

Es la diferencia de energía del orbital molecular LUMO menos el orbital molecular HOMO.

$$Gap = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

HOMO = orbital molecular más alto ocupado.

LUMO = orbital molecular más bajo desocupado.

Este valor nos indica la estabilidad del sistema. Esto es, mientras mayor sea el gap (HOMO-LUMO), más estable será la molécula, y más difícil será reordenar su densidad electrónica bajo la presencia de un electrón externo.

b) Afinidad electrónica

Se define como la energía necesaria para recibir un electrón en estado gaseoso.

$$A = E^N - E^{N+1} \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

E^{N+1} = Energía al ganar un electrón.

E^N = Energía del estado basal.

c) Potencial de Ionización

Es la energía necesaria para que una molécula ceda su electrón más externo.

$$I = E^{N-1} - E^N \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde:

E^{N-1} = Energía al perder un electrón.

E^N = Energía del estado basal.

d) Potencial químico

Describe la variación de la energía respecto al número de electrones a un potencial externo constante.

$$\mu = -\frac{(I+A)}{2} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde:

I = Potencial de Ionización.

A = Afinidad electrónica.

e) Dureza

Es la resistencia de una especie química a cambiar su configuración electrónica³⁰.

Se define como la derivada parcial de segundo orden de la energía electrónica total (E) con respecto al número total de electrones (N) en un potencial externo fijo.

$$\eta = I - A$$

Ecuación 5

Donde:

η = Dureza.

f) Blandura

Es el inverso de la dureza quedando de la siguiente forma:

$$S = 1/\eta$$

Ecuación 6

Donde:

S = Blandura.

g) Electronegatividad

Es el valor negativo de la derivada de la energía respecto al número de electrones.

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = \frac{I+A}{2}$$

Ecuación 7

Donde:

χ = Electronegatividad.

h) Electrofilicidad

Es una medida de la estabilización energética del sistema cuando se satura de electrones.

$$\omega = \frac{(I + A)^2}{8(I - A)}$$

Ecuación 8

Donde:

ω = Electrofilicidad.

2.2 ÍNDICES DE AROMATICIDAD

La aromaticidad de una molécula hace referencia a la deslocalización electrónica cíclica que causa una estabilización adicional³¹ y se determina teóricamente a través de diversos índices, tales como:

- ❖ Índice de Para-Deslocalización (PDI)^{32,33}
- ❖ Índice de Respuesta Para-Lineal (PLR)³³
- ❖ Índice de Fluctuación Aromático (FLU)^{34,33}
- ❖ Curvatura de la densidad de electrones perpendicular al plano del anillo (RCP)³³
- ❖ Índice de Aromaticidad de Shannon (SA)^{31,33}
- ❖ Modelo Aromático de Oscilador Armónico (HOMA)^{35,33}
- ❖ Índice de Bird (Bird)³³
- ❖ Desplazamiento Químico Independiente del Núcleo (NICS)^{36,33}

A) PDI

El Índice de Para-Deslocalización promediado (para-DI) en anillos de seis miembros.

$$PDI = \frac{\delta(1,4) + \delta(2,5) + \delta(3,6)}{3} \quad \text{Ecuación 9}$$

Donde:

$\delta(1,4)$ = DI entre los átomos 1 y 4.

$\delta(2,5)$ = DI entre los átomos 2 y 5.

$\delta(3,6)$ = DI entre los átomos 3 y 6.

El Índice de Deslocalización δ (DI) es una medida cuantitativa del número de pares de electrones deslocalizados entre dos espacios atómicos.

Por lo que se infiere que a mayor PDI, aumenta la deslocalización y es más fuerte el índice de aromaticidad. Por ejemplo; la idea básica del PDI es que el

DI en el benceno es mayor para los átomos de carbono relacionados con para, que los meta-relacionados.

B) PLR

Este índice es similar al PDI, la única diferencia es que DI se reemplaza por el Núcleo de Respuesta Lineal Condensada (CLRK).

$$PLR(A, B) = \frac{x_{1,4} + x_{2,5} + x_{3,6}}{3} \quad \text{Ecuación 10}$$

CLRK es calculado mediante la siguiente ecuación:

$$x_{A,B} = 4 \sum_{i \in occ} \sum_{j \in vir} \frac{S_{ij}(A)S_{ji}(B)}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad \text{Ecuación 11}$$

Donde:

- A = Espacio atómico difuso del átomo A.
- S(A) = Matriz de superposición atómica para el átomo A.
- B = Espacio atómico difuso del átomo B .
- S(B) = Matriz de superposición atómica para el átomo B.
- E = Energía del Orbital Molecular.

PLR es tan útil como PDI para medir la aromaticidad, ya que se encuentra que la relación lineal entre PLR y PDI tienen un índice alto de $R^2 = 0.96$.

C) FLU

Se basa en DI, puede usarse para estudiar anillos con cualquier número de átomos. Este mide las diferencias de DI para cada enlace simple.

$$FLU = \frac{1}{2} \sum_{A-B}^{RING} \left[\left(\frac{V(B)}{V(A)} \right)^\alpha \left(\frac{\delta(A,B) - \delta_{ref}(A,B)}{\delta_{ref}(A,B)} \right) \right]^2 \quad \text{Ecuación 12}$$

La suma se extiende sobre todos los pares adyacentes de átomos alrededor del anillo.

$$\alpha = \begin{cases} 1 & V(B) > V(A) \\ -1 & V(B) \leq V(A) \end{cases} \quad \text{Ecuación 13}$$

$$V(A) = \sum_{B \neq A} \delta(A, B) \quad \text{Ecuación 14}$$

Donde:

δ_{ref} = Valor DI de referencia, que es un parámetro pre calculado.

α = Se utiliza para asegurar que la relación de valencias atómicas sea mayor que uno.

$V(A)$ = Valencia atómica, se puede calcular como la suma de sus órdenes de enlace difuso.

Un valor bajo del FLU corresponde a una mayor aromaticidad.

D) RCP

Es la medida perpendicular al plano del anillo en el RCP, tiene una correlación significativa con la aromaticidad del anillo. Cuanto más negativa es la curvatura, más fuerte es la aromaticidad.

E) SA

Indica el análisis de densidad electrónica, generalmente aparece en el centro del sistema de anillos y muestra el efecto estérico.

$$SA = \ln(N) + \sum_i^N (-p_i \ln p_i) \quad \text{Ecuación 15}$$

$$p_i = \frac{p(r_{BCP_i})}{\sum_i^N p(r_{BCP_i})} \quad \text{Ecuación 16}$$

Donde:

N = Total de números de BCPs en el anillo.

rBCP = Posición de BCP.

i = Índice de los CP

p_i = Probabilidad normalizada.

Menor valor de SA sugiere una mayor aromaticidad en la molécula.

F) HOMA

Se calcula mediante la suma de las contribuciones de todos los enlaces en el anillo donde 0 representa que la molécula no tiene carácter aromático y 1 que las moléculas son aromáticas, se puede describir como:

$$HOMA = 1 - \sum_i \frac{\alpha_{i,j}}{N} (R_{Ref} - R_{i,j})^2 \quad \text{Ecuación 17}$$

Donde:

N = Número total de átomos considerados

j = Denota el átomo junto al átomo i

α y R_{Ref} = constantes calculadas previamente para cada tipo de par de átomos.

G) Bird

Mide la aromaticidad en función de la longitud de los enlaces. La fórmula es:

$$I = 100[1 - (V/V_K)] \quad \text{Ecuación 18}$$

$$V = \frac{100}{N} \sqrt{\frac{\sum_i (N_{i,j} - \bar{N})^2}{n}} \quad \text{Ecuación 19}$$

$$N_{i,j} = \frac{a}{R_{i,j}} b \quad \text{Ecuación 20}$$

Donde:

i = Todos los enlaces en el anillo.

j = Denota el átomo junto al átomo i.

N = Número total de los enlaces considerados.

$\bar{N}$ = Es el valor medio de los valores de N.

$R_{i,j}$ = Es la longitud del enlace.

a y b = Parámetros predefinidos para cada tipo de enlaces.

V_K = La referencia predeterminada.

V = Para los anillos de cinco y seis miembros el valor es 35 y 33.2 respectivamente.

Cuanto más cercano a 100 es el índice de Bird, más aromática será la molécula.

H) NICS

Es el cálculo de una carga de prueba situada a 1 Å, del punto crítico del anillo. Algunos investigadores recomiendan utilizar el punto crítico de anillo (RCP) de la teoría AIM como centro del anillo. Esto se lleva a cabo mediante un átomo fantasma llamado Bq del cual se obtienen dos valores isotropía y anisotropía siendo estos valores negativos.

2.3 MODELO QSPR

La metodología de esta tesis se fundamenta en algoritmos genéticos^{37,38}, y técnicas estadísticas, las cuales permiten el desarrollo de modelos matemáticos, validados internamente y externamente al analizar diversos parámetros estadísticos, por lo que resulta conveniente revisar los conceptos y ecuaciones correspondientes, los cuales se muestran a continuación ³⁹:

2.3.1 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN INTERNA

La confiabilidad de los resultados obtenidos de un conjunto estudiado a través de una regresión lineal múltiple, se valida inicialmente de manera interna a fin de corroborar que el intervalo de confianza de la muestra es aceptable.

En el presente trabajo se aplican dos programas en la construcción y análisis de los modelos; MobyDigs y QSAR-INS. Con ambos se realiza la validación estadística interna y externa de los modelos obtenidos a fin de proponer una ecuación que describa un modelo predictivo en el diseño de inhibidores de corrosión, por lo que resulta relevante indicar las ecuaciones, así como los criterios fundamentales en la selección de un modelo.

A) ECUACIONES Y CRITERIOS PARA VALIDACIÓN INTERNA APLICANDO MOBYDIGS.

1) Coeficiente de determinación (R^2)

Permite calcular el grado de correlación entre los datos experimentales observados y predichos del conjunto de prueba⁴⁰.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs} - Y_{calc})^2}{\sum(Y_{obs} - \bar{Y}_{obs})^2} \quad \text{Ecuación 21}$$

Donde:

Y_{obs} = %IE experimental.

Y_{calc} = %IE calculado.

Un valor R^2 cercano a 1 indica que el modelo es adecuado.

2) Validación cruzada Q^2_{Loo} ó Q^2

En la validación cruzada Leave One Out (LOO)⁴⁰ se elimina un compuesto o molécula, del modelo QSPR el cual se reconstruye a partir de las moléculas restantes del conjunto utilizando la combinación de descriptores originalmente seleccionada, y la propiedad del compuesto eliminado se calcula en función de la ecuación QSPR resultante. Este ciclo se repite hasta que todas las moléculas del conjunto se han eliminado una vez.

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs(train)} - Y_{pred(train)})^2}{\sum(Y_{obs(train)} - \bar{Y}_{obs(train)})^2} \quad \text{Ecuación 22}$$

Donde:

$Q^2_{Loo} > 0.5$ indica un modelo QSPR aceptable.

3) Regla QUICK

Mide la correlación total de un conjunto de variables.

$$K = \frac{\sum_j |(\lambda_j / \sum_j \lambda_j) - (\frac{1}{p})|}{\frac{2(p-1)}{p}} \quad \text{Ecuación 23}$$

$$j = 1, \dots, p \quad 0 \leq K \leq 1$$

Donde:

λ = Valores obtenidos de la matriz de correlación del conjunto de datos.

p = El número de variables.

4) Regla Q^2 asintótica (Q^2_{ASYM})

Para evaluar un modelo se fundamenta en la comparación de los valores asintóticos y reales de Q^2 .

$$Q^2_{ASYM} = 1 - (1 - R^2) \left(\frac{n}{n-p'} \right)^2 \quad \text{Ecuación 24}$$

Donde

n = Número de objetos.

p' = La cantidad de parámetros del modelo.

5) Reglas basadas en las contribuciones positivas (R^P) y negativas (R^N)

Las diferencias entre las contribuciones positivas y negativas (R^P y R^N), evitan que el modelo tenga descriptores que lo favorezcan.

$$R^P = \prod_{j=1}^{p^+} \left(1 - M_j \left(\frac{p}{p-1} \right) \right) \quad \text{Ecuación 25}$$
$$M_j > 0 \quad 0 \leq R^P \leq 1$$

$$R^N = \sum_{j=1}^p M_j \quad \text{Ecuación 26}$$

$$M_j = \frac{R_{jy}}{R} - \frac{1}{p} \quad \text{Ecuación 27}$$

$$M_j < 0 \quad y \quad -1 < R^N \leq 0$$

Donde:

p = Número de variables

R_{jy} = Valor absoluto del coeficiente de correlación.

R = Correlación múltiple.

B) ECUACIONES Y CRITERIOS PARA VALIDACIÓN INTERNA APLICANDO QSAR-INS

Los parámetros estadísticos que se determinan de igual manera que con el programa MobyDigs son:

- 1) Coeficiente de determinación R².
- 2) Validación cruzada Q²_{LoO}.
- 3) Regla QUIK.

Adicionalmente a estos QSAR-INS propone:

1) Validaciones Δr_m^2 , $\overline{r_m^2}$

Se calculan de la siguiente forma⁴⁰:

$$\overline{r_m^2} = \frac{r_m^2 + r'^2_m}{2} \quad \text{Ecuación 28}$$

$$\Delta r_m^2 = [r_m^2 - r'^2_m] \quad \text{Ecuación 29}$$

Los valores $\overline{r_m^2} > 0.5$ y $\Delta r_m^2 < 0.2$ indican buena predicción del modelo³⁹.

2.3.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN EXTERNA

La capacidad de predicción del modelo está en función del potencial predictivo considerando un nuevo conjunto de moléculas distintas al conjunto usado para obtener el modelo, llamadas de prueba, por lo cual es necesario realizar una validación.⁴⁰ A este procedimiento se le conoce como validación externa.

a) Ecuaciones y criterios de validación externa aplicando MobyDigs

I. Bootstrap (Q^2_{boot})

La validación se lleva a cabo generando al azar conjuntos de entrenamiento con repeticiones de muestra y luego evaluando las respuestas pronosticadas de las muestras no incluidas en el conjunto de entrenamiento²⁷.

II. Coeficiente Q^2_{ext} , de validación externa

Utiliza un conjunto de pruebas para realizar una verificación adicional de las capacidades predictivas del modelo. Al usar el modelo seleccionado, se calculan los valores de la respuesta para los objetos de prueba y la calidad de estas predicciones se define en términos de Q^2_{ext} , que se define como:

$$Q^2_{ext} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{ext}} (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{\sum_{i=1}^{n_{ext}} (Y_i - \bar{Y})^2} \quad \text{Ecuación 30}$$

Donde:

- n_{ext} = Objetos del conjunto de prueba
- $\bar{Y}$ = Valor promedio de las respuestas del conjunto original.

El modelo es predictivo si $Q^2_{ext} > 0.5$ ²⁷

b) Ecuaciones y criterios de validación externa aplicando QSAR-INS

I. R^2_{pred} ó $Q^2_{(F1)}$ ⁴⁰

$$R^2_{pred} = 1 - \frac{\sum(Y_{obs(test)} - Y_{pred(test)})^2}{\sum(Y_{obs(test)} - \bar{Y}_{training})^2} \quad \text{Ecuación 31}$$

II. $Q^2_{(F2)}$ ⁴⁰

$$Q^2_{F2} = 1 - \frac{\sum(Y_{obs(test)} - Y_{pred(test)})^2}{\sum(Y_{obs(test)} - \bar{Y}_{test})^2} \quad \text{Ecuación 32}$$

Para validar el modelo tiene que cumplir con la siguiente condición $Q^2_{F2} < Q^2_{F1}$ ⁴¹

III. Coeficiente de determinación de mínimos cuadrados r^2_0

$$r'^2_0 = 1 - \frac{\sum(Y_{pred} - K' * Y_{obs})^2}{\sum(Y_{pred} - \bar{Y}_{pred})^2} \quad \text{Ecuación 33}$$

$$r^2_0 = 1 - \frac{\sum(Y_{obs} - K * Y_{pred})^2}{\sum(Y_{obs} - \bar{Y}_{obs})^2} \quad \text{Ecuación 34}$$

Los valores tienen que cumplir con las siguientes condiciones $(r^2_0 - r'^2_0)/R^2 < 0.1$ $(r^2_0 - r'^2_0) < 0.3$ ^{42,39}

IV. Pendientes a través del origen K y K'

$$K = \frac{\sum(Y_{obs} * Y_{pred})}{\sum(Y_{pred})^2} \quad \text{Ecuación 35}$$

$$K' = \frac{\sum(Y_{obs} * Y_{pred})}{\sum(Y_{obs})^2} \quad \text{Ecuación 36}$$

Los valores de $0.85 < K < 1.15$ y $0.85 < K' < 1.15$ indican que el modelo es aceptable^{42,39}.

Además de los parámetros estadísticos mencionados, QSAR-INS proporciona información de una región teórica donde el modelo es óptimo, denominado Dominio de Aplicabilidad (AD)⁴³. El cual está definido por los descriptores del modelo y las propiedades calculadas, determinando, las desviaciones existentes entre los compuestos empleados para construir el modelo QSPR respecto de los de predicción.

3 ESTRUCTURA, REACTIVIDAD Y DESCRIPTORES

La construcción de un modelo QSPR está en función de las moléculas seleccionadas, la propiedad experimental de la que dependen, el cálculo y selección de los descriptores que intervendrán en el desarrollo del modelo matemático el cual debe ser validado y analizado estadísticamente, así como químicamente a fin de que tenga sentido químico y este sea confiable.

3.1 METODOLOGÍA

- I. Inicialmente se selecciona un conjunto de moléculas y se optimizan con el funcional y base adecuados posteriormente se calculó la segunda derivada a fin de corroborar que la estructura corresponda a un mínimo.
- II. Se determinan los parámetros geométricos y electrónicos (descriptores).
- III. Posteriormente se realizan pruebas a priori de los descriptores contra la propiedad experimental en este caso particular es el porcentaje de eficiencia de inhibición a la corrosión (%IE) mediante regresiones lineales múltiples con el programa MobyDigs y QSAR-INS seleccionando varios modelos y validándolos estadísticamente internamente y externamente.
- IV. Finalmente se hace una validación de los modelos seleccionados con moléculas de prueba externas.

3.2 ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS AROMÁTICAS

Se seleccionaron un conjunto de 28 moléculas derivadas de piridinas y quinolinas, para las cuales se reporta el índice de inhibición a la corrosión

experimental (%IE), en acero al carbono bajo las mismas condiciones experimentales¹⁹ las cuales son HCl 2 M.

La estructura base del conjunto de piridinas seleccionadas se muestran en la Tabla1, los derivados de esta contienen sustituyentes como, metilo, metoxi, amino, y halógenos como cloro y bromo, entre otros.

Mientras que los derivados de quinolinas (Tabla 2) presentan un anillo bencénico adicional el cual les confiere una mayor estabilidad en su estructura base.

Al igual que las piridinas contienen sustituyentes metilo, metoxi, entre otros, los cuales al ser más electronegativos modifican la reactividad de las moléculas.

Tabla 1. Estructura base de las piridinas.

Molécula	Nombre	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁷
1	Piridina	—	—	—	—	—
2	2-Metilpiridina	—	CH ₃	—	—	—
3	2,4,6-Trimetilpiridina	CH ₃	—	CH ₃	CH ₃	—
4	2,6-Dimetilpiridina	CH ₃	—	—	CH ₃	—
5	4-Metoxipiridina	—	—	O-CH ₃	—	—
6	4-(N,N-Dimetilamino)piridina	—	—	CH ₃	—	—
7	Piridina-4-carbaldehido	—	—	COH	—	—
8	4-Metilpiridina	—	—	CH ₃	—	—
9	4-Bencilpiridina	—	—	CH-pH	—	—
10	3-Hidroxipiridina	—	OH	—	—	—
11	Piridina-3-carbaldehido	—	COH	—	—	—
12	3-Metilpiridina	—	CH ₃	—	—	—
13	3-Bencilpiridina	—	CH-pH	—	—	—
14	2-Hidroxipiridina	OH	—	—	—	—
15	2-Cloropiridina	Cl	—	—	—	—
16	2-Bencilpiridina	CH-pH	—	—	—	—
17	2-Bromopiridina	Br	—	—	—	—

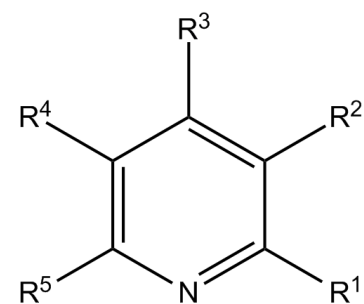
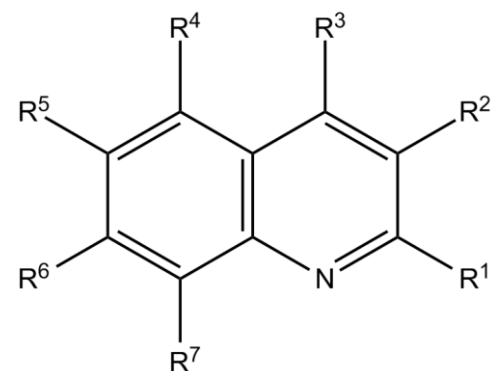


Tabla 2. Estructura base de las quinolinas.

Molécula	Nombre	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁷
18	2-Metilquinolina	CH ₃	—	—	—	—
19	3-Bromoquinolina	—	Br	—	—	—
20	3-Cloroquinolina	—	Cl	—	—	—
21	3-Aminoquinolina	—	NH ₂	—	—	—
22	4-Metilquinolina	—	—	CH ₃	—	—
23	6-Metilquinolina	—	—	—	CH ₃	—
24	6-Cloroquinolina	—	—	—	Cl	—
25	8-Metilquinolina	—	—	—	—	CH ₃
26	8-Metoxiquinolina	—	—	—	—	OCH ₃
27	8-Hidroxiquinolina	—	—	—	—	OH
28	Quinolina	—	—	—	—	—

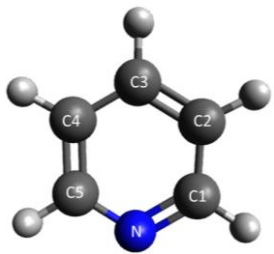


Las 28 moléculas se agrupan en 17 derivados de piridinas y 11 derivados de quinolinas, se optimizaron con el programa Gaussian 09⁴⁴ a todos los sistemas se le realizó el cálculo de la segunda derivada a fin de determinar que estuviera en su mínima energía y correspondiera a la estructura estable. La combinación de la base orbital 6-311++G** y el funcional de intercambio y correlación PBEPBE, en trabajos previos^{45,46,47} ha dado excelentes resultados.

3.3 ANÁLISIS ESTRUCTURAL

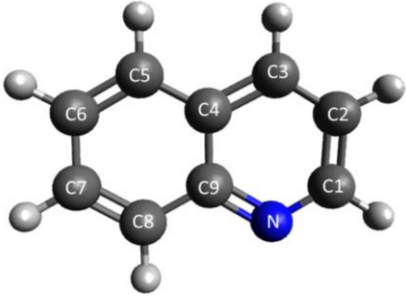
Como una calibración de la metodología empleada se comparan las distancias de enlace calculadas para las estructuras base (piridina y quinolina) con los datos experimentales^{48,49} en las Tablas 3 y 4 podemos corroborar que la metodología empleada es adecuada ya que el error promedio de las distancias de enlace para la piridina en el enlace C-C es de 0.72%, mientras que para C-N es de 1.47%; para Quinolina un error de 0.70-0.73% en C-C, finalmente para, C-N es de 0.72%.

Tabla 3. Distancias y ángulos de enlace para piridina.

	Átomos	Valor experimental	Valor teórico	% Error
	C5-N	1.36	1.34	1.47
	C1-C2	1.39	1.40	0.72
	C2-C3	1.39	1.40	0.72
	C3-C4	1.39	1.40	0.72
	C4-C5	1.39	1.40	0.72
	C1-N	1.36	1.34	1.47
	∠ C2-C1-N	120	123.83	3.16
	∠ C1-C2-C3	120	118.45	1.33
	∠ C2-C3-C4	120	118.53	1.25
	∠ C3-C4-C5	120	118.44	1.33
	∠ C4-C5-N	120	123.83	3.16
	∠ C1-N-C5	120	116.93	2.58

Las unidades de enlace son Å y para los ángulos grados.

Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace para quinolina.

	Átomos	Valor experimental	Valor teórico	% Error
	N4-C1	1.38	1.37	0.72
	C3-C1	1.43	1.43	0.00
	C1-C2	1.42	1.42	0.00
	C6-C2	1.37	1.38	0.73
	C5-C6	1.43	1.42	0.70
	N4-C5	1.32	1.32	0.00
	C10-C3	1.43	1.42	0.70
	C9-C10	1.37	1.38	0.73
	C8-C9	1.41	1.42	0.71
	C7-C8	1.37	1.38	0.73
	C1-C7	1.42	1.42	0.00
	∠ C5-C1-N	124.36	124.43	0.05
	∠ C3-C2-C6	118.38	118.89	0.43
	∠ C3-C2-N	121.75	122.66	0.75
	∠ C6-C2-N	119.86	118.45	1.18
	∠ C2-C3-C4	118.2	117.44	0.64
	∠ C2-C3-C7	119.71	119.29	0.35
	∠ C4-C3-C7	122.08	123.28	0.98
	∠ C3-C4-C5	119.41	119.29	0.10
	∠ C1-C5-C4	118.44	118.71	0.23
	∠ C2-C6-C9	120.26	120.46	0.16
	∠ C3-C7-C8	120.42	120.42	0.00
	∠ C7-C8-C9	120.25	120.33	0.07
	∠ C6-C9-C8	120.96	120.62	0.28
	∠ C1-N-C2	117.81	117.47	0.28

Las unidades de enlace son Å y para los ángulos grados.

De la determinación de los ángulos de enlace se corrobora que las moléculas son planas ya que tienen ángulos alrededor de 120° , esto nos indica que cumple con una de las condiciones para que sean aromáticas, además que el porcentaje de error más alto en la piridina para enlaces C-C-N es de 3.16%, para C-C-C 1.33%, mientras que para la quinolina el error C-C-C va de 0.10% hasta 0.98%, y en enlaces C-C-N va de 0.28% hasta 1.18%, corroborando que la metodología es adecuada, ya que los errores están dentro del error estándar de DFT. Para los derivados de las quinolinas y piridinas los ángulos y distancias de enlaces están dentro del orden de las estructuras base.

De las 28 moléculas optimizadas se observan las piridinas en la Figura 1 y quinolinas en la Figura 2, estas moléculas se estudiarán a fin de determinar las características que deben tener los posibles inhibidores de corrosión, es importante señalar que además de que su eficiencia a la inhibición se determinó bajo las mismas condiciones experimentales, todas tienen en común que son de tipo aromático.

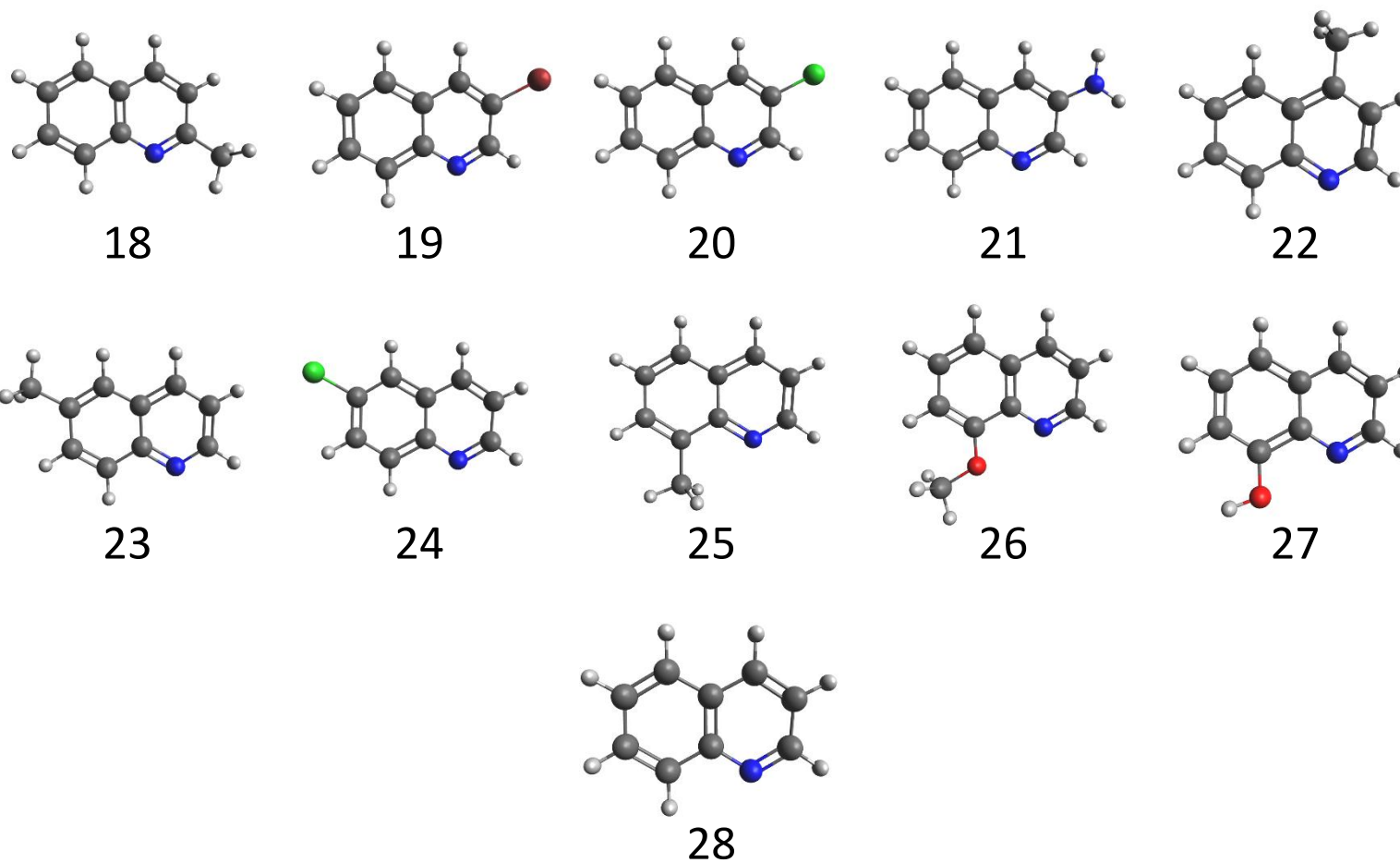


Figura 2. Quinolinas optimizadas con PBE/PBE/6-311++G**.

3.4 DESCRIPTORES: REACTIVIDAD Y AROMATICIDAD

El cálculo de los descriptores mecánico cuántico se hizo de acuerdo con la teoría de los funcionales de la densidad (DFT), algunos de ellos se obtuvieron directamente del cálculo, otros se determinaron mediante las ecuaciones descritas en el capítulo 2.

3.4.1 REACTIVIDAD QUÍMICA

Inicialmente se calculan y analizan las propiedades electrónicas de los compuestos aromáticos, los cuales se observan en Tabla 5, esto es; la energía de los orbitales moleculares (E_{HOMO} , E_{LUMO}), volumen (V), dureza (η), potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), potencial químico (μ), electronegatividad (χ), electrofilicidad (ω) y blandura (S).

En esta misma tabla se puede observar que el porcentaje de inhibición experimental para las piridinas y sus derivados presenta valores dispersos desde una inhibición muy baja 13% (piridina) hasta 94% (3-Bencilpiridina), mientras que las quinolinas y derivados, en general exhiben valores homogéneos entre 80% a 98 %, este efecto se atribuye a la presencia del anillo bencénico.

Adicionalmente, respecto de la dureza de las moléculas, los derivados de quinolina (7.52 a 8.19 eV) son menos duros que las piridinas (8.25 a 9.80 eV). De estas últimas se observa que la reactividad del anillo se ve influenciada por efecto, tipo y posición del sustituyente.

De igual manera la presencia del anillo bencénico tiene influencia en el GAP, ya que los derivados de piridina en general tienen valores más altos (4.39 eV) a diferencia de las quinolinas (3.47 eV), comportamiento que se mantiene para el

potencial de ionización siendo más alto para las primeras (9.51 eV) que para las últimas (8.44 eV).

La reactividad presentada en la Tabla 5 se complementa mediante el análisis de la isosuperficie de los orbitales moleculares HOMO y LUMO de las moléculas (Figuras 3, 4 5 y 6).

En la Figura 3, se observa que la densidad electrónica del orbital molecular HOMO para las piridinas se ubica mayoritariamente en la zona del nitrógeno, excepto cuando se tiene algún sustituyente electronegativo, como en las moléculas **6**, **10**, **14**, **15** y **17**; en las cuales se observa una distribución de la densidad electrónica sobre los carbonos del anillo aromático y el sustituyente, este efecto podría modificar el porcentaje de inhibición a la corrosión.

Mientras que, para los derivados de quinolinas, (Figura 4) el orbital molecular HOMO, se localiza en todos los casos sobre los anillos piridínicos y bencénicos, confiriendo estabilidad a las moléculas ya que estas moléculas experimentalmente presentan valores muy similares de eficiencia de inhibición a la corrosión.

Por otra parte, la densidad del orbital molecular LUMO se muestra en las Figuras 5 y 6. En estas figuras se puede observar que la densidad está localizada sobre el anillo aromático en todos los sistemas.

Tabla 5. Reactividad.

Molécula	%IE	A	I	μ	η	χ	ω	Esp(max)	Esp(min)	S	E _{HOMO}	E _{LUMO}	GAP	V (Å ³)
1	13	-0.67	8.93	4.13	9.60	-4.13	0.89	0.9307	-1.5862	0.10	-5.9596	-1.9097	4.05	114.28
2	19	-0.77	9.19	4.21	9.96	-4.21	0.89	0.8548	-1.5619	0.10	-5.8514	-1.8048	4.05	137.50
3	38	-0.65	8.64	3.99	9.29	-3.99	0.86	0.6948	-1.6022	0.11	-5.6833	-1.5676	4.12	184.47
4	26	-0.73	8.80	4.04	9.53	-4.04	0.86	0.7851	-1.5348	0.10	-5.7540	-1.7108	4.04	161.39
5	28	-0.92	8.94	4.01	9.87	-4.01	0.82	1.0766	-1.7034	0.10	-5.8893	-1.4929	4.40	147.52
6	61	-1.04	7.72	3.34	8.76	-3.34	0.64	1.1614	-1.9092	0.11	-5.1299	-1.1392	3.99	175.51
7	49	0.87	9.14	5.00	8.27	-5.00	1.51	1.1894	-1.3065	0.12	-6.3239	-3.5219	2.80	139.30
8	24	-0.39	9.51	4.56	9.91	-4.56	1.05	0.8184	-1.6619	0.10	-5.8711	-1.7447	4.13	137.13
9	72	-0.19	8.27	4.04	8.46	-4.04	0.97	0.8447	-1.6624	0.12	-5.8707	-1.8162	4.05	238.07
10	21	-0.79	8.88	4.05	9.67	-4.05	0.85	2.4221	-1.6171	0.10	-5.9500	-1.9011	4.05	124.78
11	77	0.66	8.96	4.81	8.30	-4.81	1.39	1.2375	-1.3764	0.12	-6.0739	-3.2858	2.79	139.18
12	14	-0.63	9.22	4.30	9.85	-4.30	0.94	0.8798	-1.6418	0.10	-5.8469	-1.8397	4.01	136.97
13	94	-0.16	8.09	3.97	8.25	-3.97	0.95	0.9079	-1.6608	0.12	-5.7929	-1.8478	3.95	235.09
14	29	-0.81	8.88	4.04	9.69	-4.04	0.84	1.7412	-1.0783	0.10	-5.9684	-1.8795	4.09	124.56
15	28	-0.45	9.35	4.45	9.80	-4.45	1.01	1.1196	-1.4659	0.10	-6.5669	-2.2295	4.34	135.21
16	88	-0.21	8.42	4.11	8.62	-4.11	0.98	0.8107	-1.5040	0.12	-5.8438	-1.8657	3.98	235.07
17	33	-0.38	9.14	4.38	9.51	-4.38	1.01	1.1286	-1.4402	0.11	-6.4173	-2.2562	4.16	142.32
18	86	0.07	8.26	4.16	8.19	-4.16	1.06	0.8664	-1.4291	0.12	-5.8385	-2.3664	3.47	196.19
19	98	0.53	8.33	4.43	7.80	-4.43	1.26	1.0505	-1.3033	0.13	-6.0586	-2.7998	3.26	201.27
20	98	0.48	8.42	4.45	7.94	-4.45	1.25	1.0576	-1.3117	0.13	-6.0797	-2.7841	3.30	195.43
21	94	-0.11	7.41	3.65	7.52	-3.65	0.89	1.9454	-1.5828	0.13	-5.0228	-2.1839	2.84	192.83
22	91	0.19	8.24	4.22	8.05	-4.22	1.10	0.8335	-1.5657	0.12	-5.8392	-2.4428	3.40	197.94
23	86	0.11	8.22	4.16	8.11	-4.16	1.07	0.8699	-1.5547	0.12	-5.8121	-2.4121	3.40	196.53
24	82	0.46	8.44	4.45	7.98	-4.45	1.24	1.0430	-1.3603	0.13	-6.0713	-2.7601	3.31	194.78
25	82	0.16	8.12	4.14	7.96	-4.14	1.07	0.8720	-1.3744	0.13	-5.7121	-2.4465	3.27	195.39
26	86	0.00	7.67	3.83	7.68	-3.83	0.96	0.8910	-2.0640	0.13	-5.2711	-2.2893	2.98	209.94
27	82	0.04	7.86	3.95	7.82	-3.95	1.00	2.1603	-2.0819	0.13	-5.3765	-2.3761	3.00	185.88
28	59	0.28	8.36	4.32	8.07	-4.32	1.16	0.9223	-1.5044	0.12	-5.9543	-2.5288	3.43	174.73

Todas las unidades son eV, excepto el volumen (V) que está en Å³

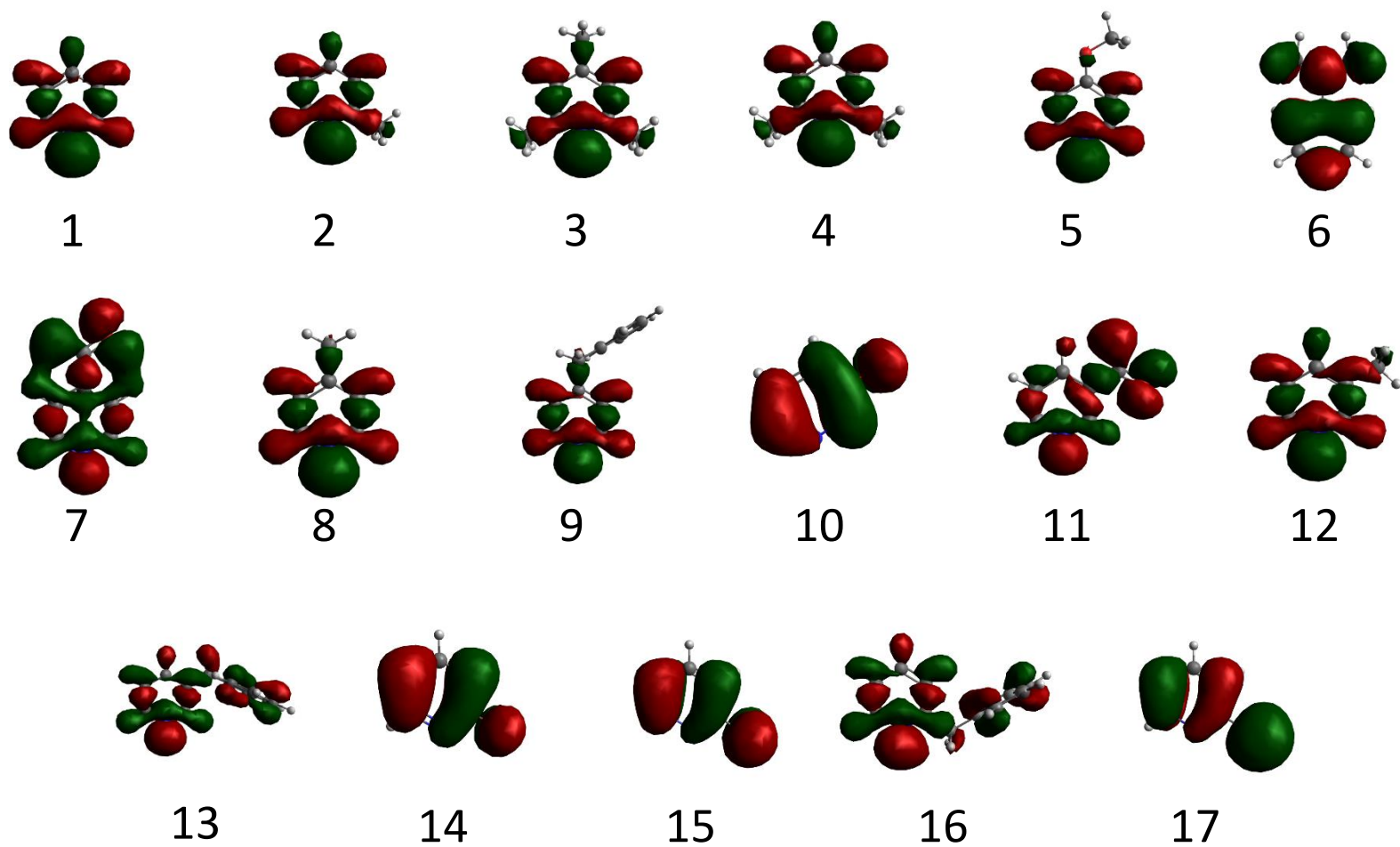


Figura 3. Isosuperficie del orbital molecular HOMO de las piridinas.

Con un isovalor de densidad de 0.02.

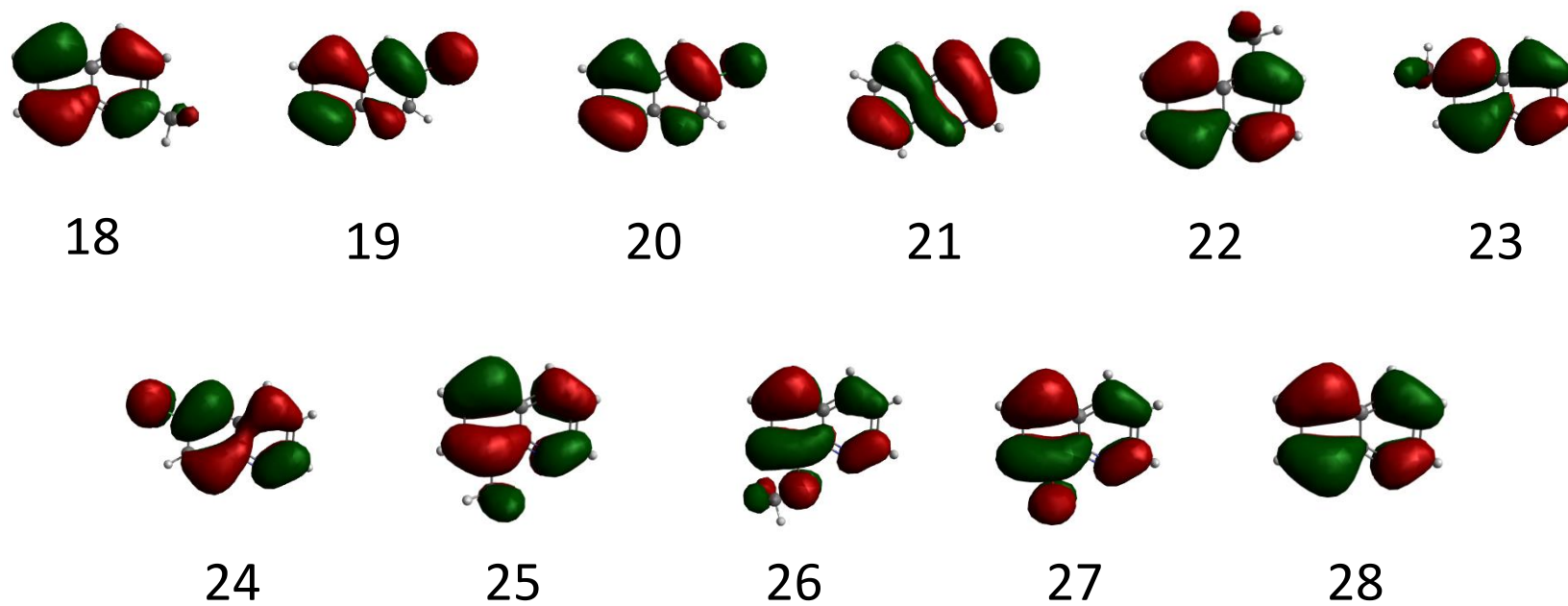


Figura 4. Isosuperficie del orbital molecular HOMO de las quinolinas.

Con un isovalor de densidad de 0.02.

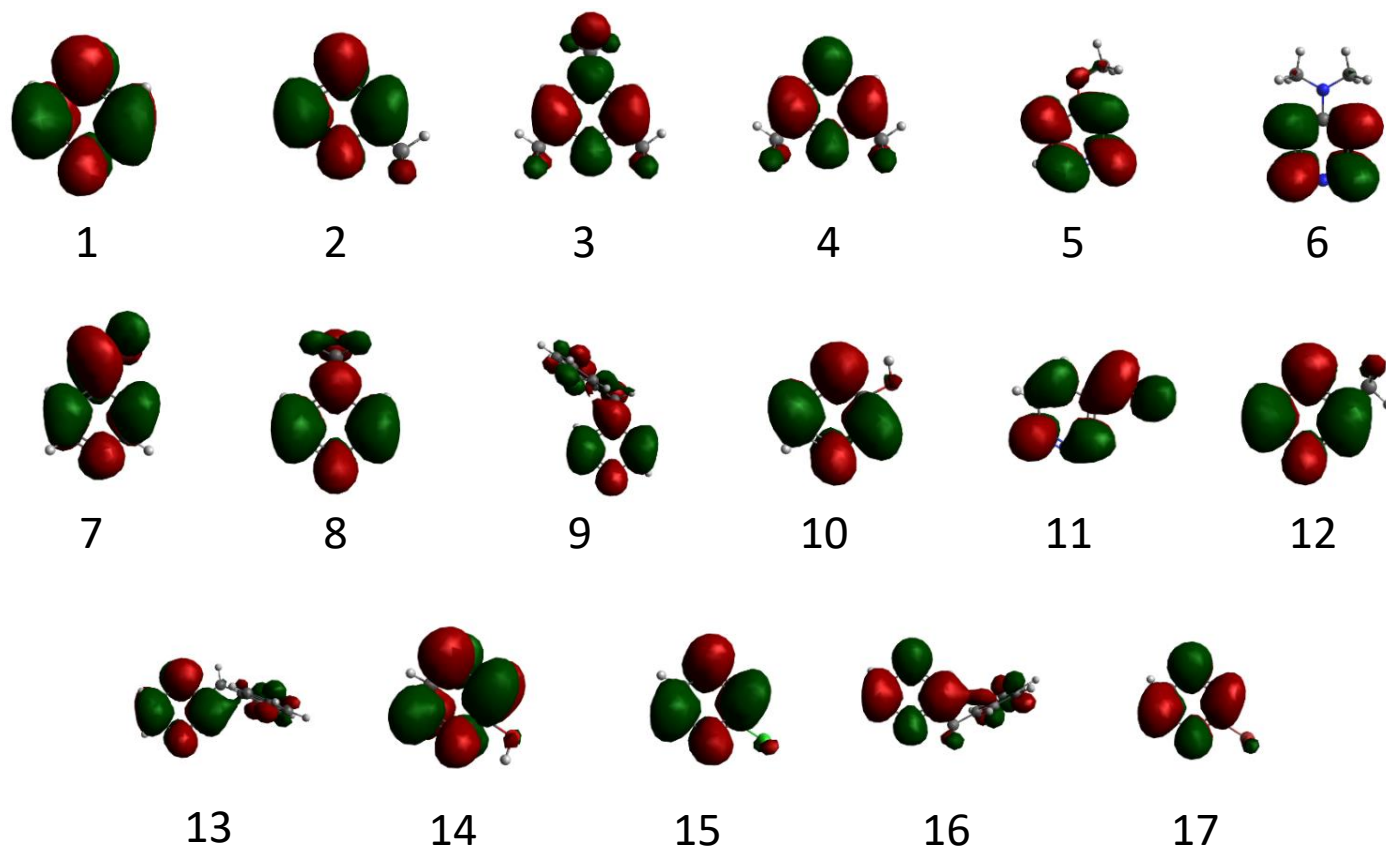
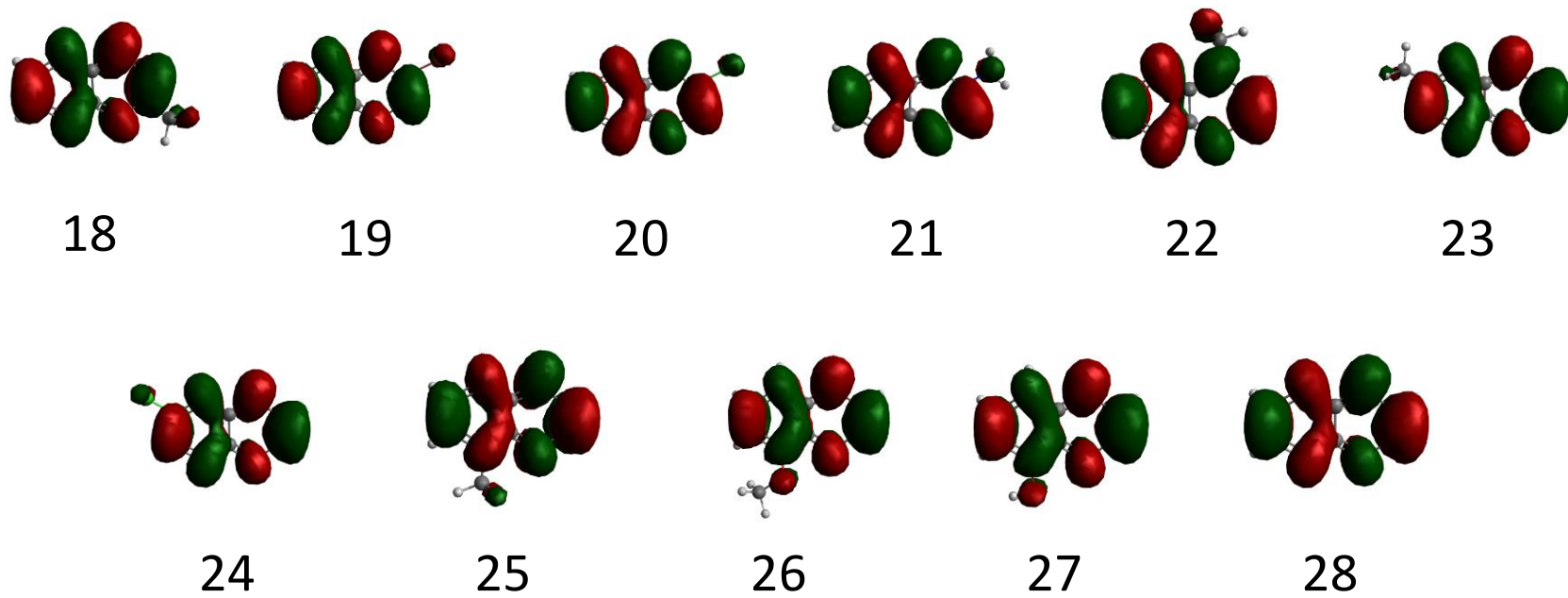


Figura 5. Isosuperficie del orbital molecular LUMO de las piridinas.

Con un isovalor de densidad de 0.02.



*Figura 6. Isosuperficie del orbital molecular LUMO de las quinolinas.
Con un isovalor de densidad de 0.02.*

Para tener un análisis puntual del sitio nucleofílico y electrofílico en nuestros sistemas se realizó el mapeo del potencial electrostático molecular (Figuras 7 y 8).

En esta figura podemos apreciar el sitio menos reactivo (punto morado) correspondiente al valor de ESP máximo, situándose preferentemente sobre los hidrógenos del anillo aromático, correspondiente a un sitio electrofílico.

Mientras que los valores de ESP mínimo (punto verde) para la mayoría de los compuestos, se localizó preferentemente en el nitrógeno piridínico correspondiente a los sitios nucleofílicos, indicando que este átomo donador es responsable de interaccionar con la superficie metálica.

Además, el efecto del sustituyente modifica ligeramente la reactividad del sistema.

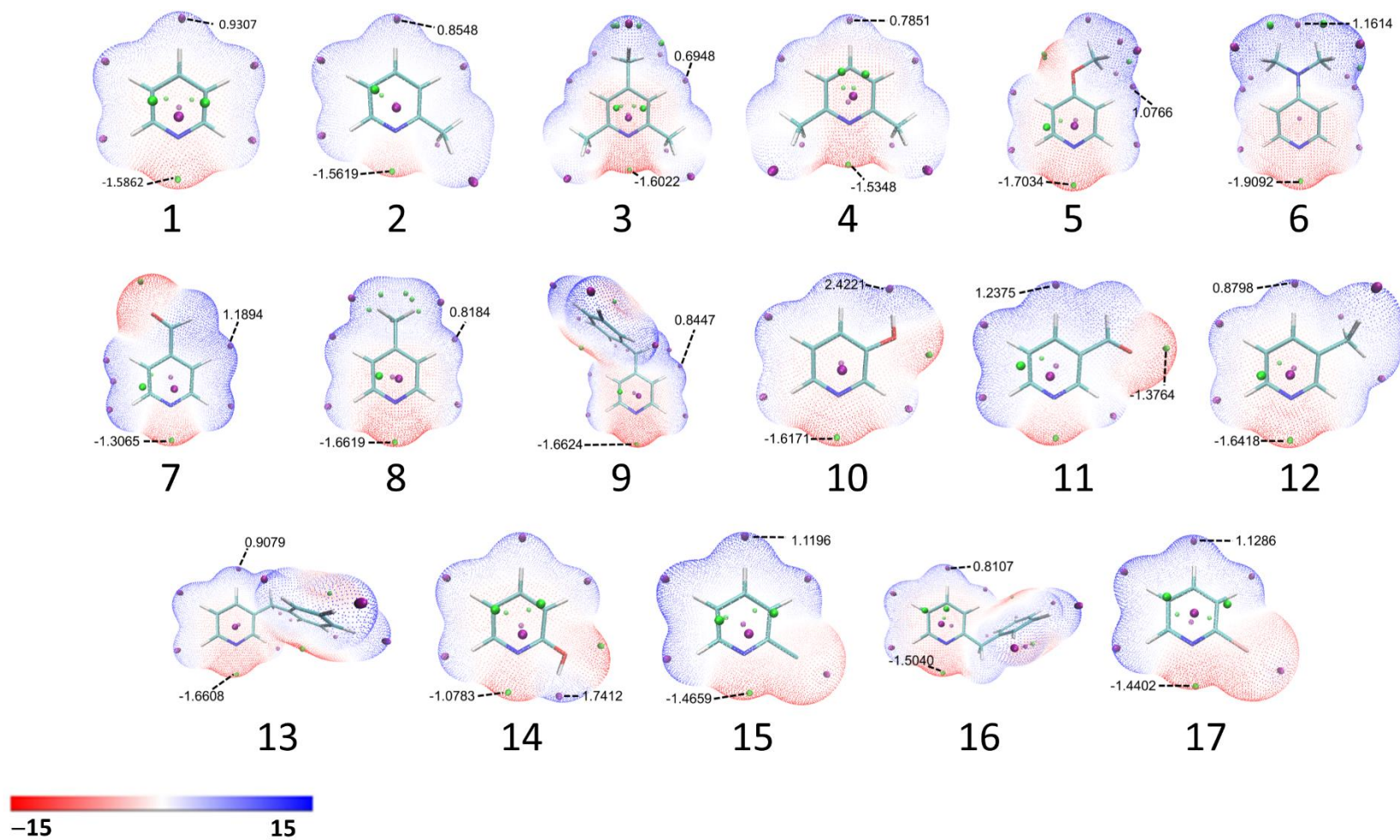


Figura 7. Mapeo del potencial electrostático molecular (ESP) para las piridinas.

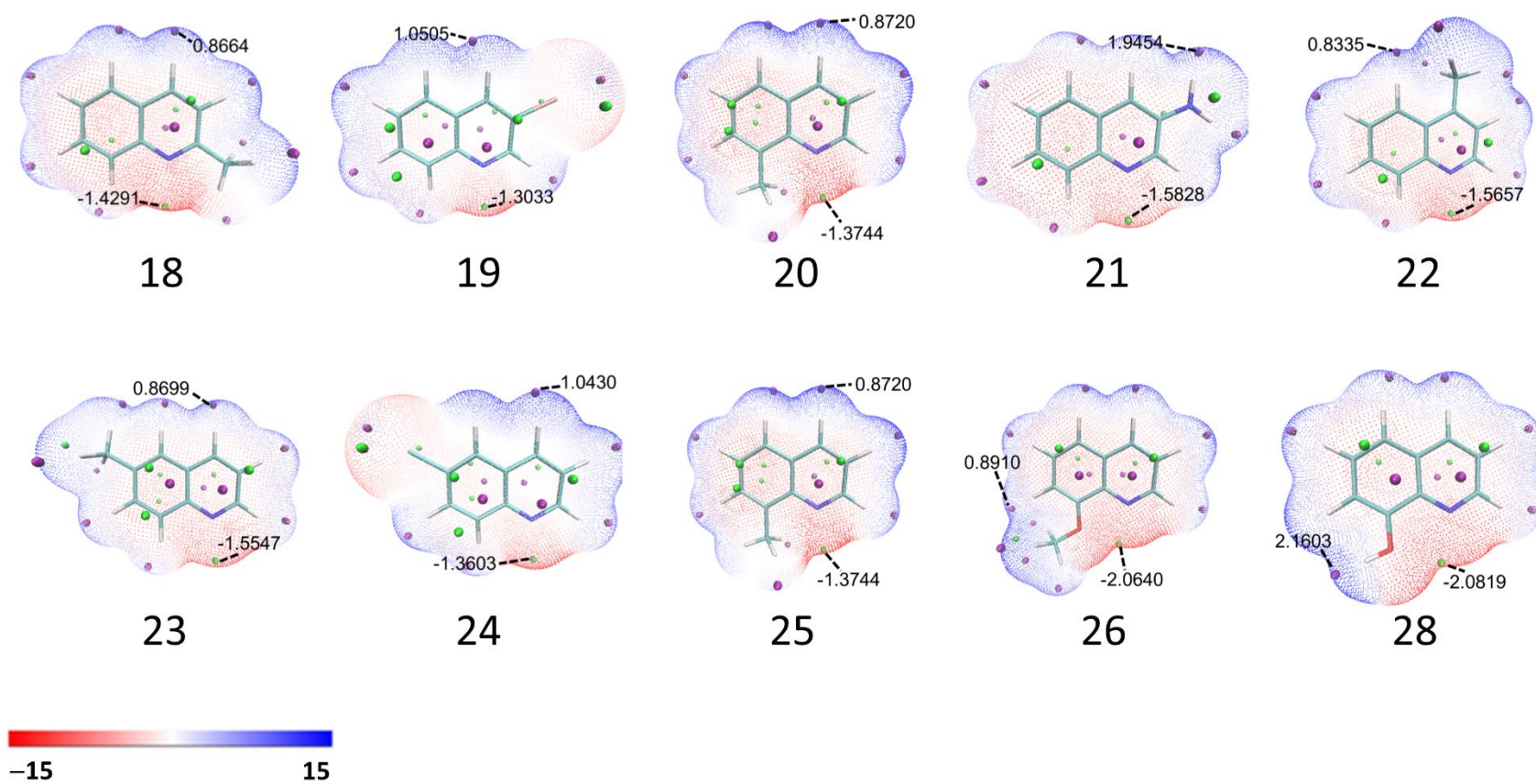


Figura 8. Mapeo del potencial electrostático molecular (ESP) para las quinolinas.

3.4.2 AROMATICIDAD

Al efectuar el estudio de estructura-propiedad en el apartado anterior se observó que las propiedades y su relación con la inhibición a la corrosión, están influenciadas por la presencia de sustituyentes, así como por tener o no anillos particularmente de tipo aromático.

Por lo que, con fundamento en esta premisa, resulta pertinente analizar la influencia de diversos descriptores relacionados con la aromaticidad a fin de discernir el efecto de ésta en el porcentaje de inhibición.

En la Tabla 6 se muestran los índices de aromaticidad calculados con las ecuaciones propuestas en el capítulo 2. La relevancia de considerar diferentes índices reside en que se puede tener una cuantificación de la aromaticidad y establecer una relación con la eficiencia de inhibición.

Es importante enfatizar que todos los compuestos estudiados son aromáticos, en el caso particular de las piridinas se observa que la eficiencia mejora notablemente de un 13% al adicionar un anillo bencénico en las moléculas **9,13** y **16** siendo de 72%, 94% y 88%.

Por otra parte, los derivados de quinolina presentan una eficiencia homogénea al agregar un anillo bencénico en conjunto con el piridínico y al analizar los diversos índices de aromaticidad estos presentan valores similares, indicando que son compuestos aromáticos, sin embargo, es importante indicar que no son más aromáticas por contar con un anillo más en su estructura a diferencia de la piridina.

Tabla 6. Índices aromáticos calculados.

Molécula	%IE	SA	RCP	HOMA	Bird	PDI	PLR	FLU	NICS	
									Anisotropía	Isotropía
1	13	0.0011	-0.0208	0.9746	85.1789	0.1081	0.8499	0.0001	-26.7570	-9.8775
2	19	0.0010	-0.0205	0.9673	84.3060	0.1036	0.8197	0.0012	-25.1297	-9.4961
3	38	0.0011	-0.0199	0.9563	84.9827	0.0945	0.7522	0.0030	-22.4282	-8.9733
4	26	0.0010	-0.0201	0.9617	83.8398	0.0991	0.7892	0.0022	-23.2353	-9.3503
5	28	0.0012	-0.0199	0.9622	85.0282	0.0955	0.7343	0.0030	-23.3988	-9.4882
6	61	0.0016	-0.0197	0.9109	84.4182	0.0894	0.6705	0.0045	-21.2289	-8.3328
7	49	0.0010	-0.0212	0.9672	84.9628	0.1013	0.8184	0.0019	-24.7311	-9.9968
8	24	0.0012	-0.0205	0.9651	85.9058	0.1035	0.8129	0.0010	-25.7274	-9.6960
9	72	0.0012	-0.0175	0.9661	97.4811	0.1017	0.8358	0.0012	-27.5666	-12.4752
10	21	0.0011	-0.0200	0.9667	86.7253	0.1003	0.8037	0.0026	-24.2647	-9.5707
11	77	0.0013	-0.0211	0.9572	86.0729	0.0981	0.7740	0.0025	-24.0375	-9.7620
12	14	0.0012	-0.0205	0.9632	86.4749	0.1044	0.8279	0.0012	-25.6429	-9.7346
13	94	0.0012	-0.0174	0.9633	97.4742	0.1016	0.8237	0.0014	-28.6879	-11.9968
14	29	0.0015	-0.0205	0.9693	85.7780	0.0969	0.7643	0.0029	-22.2858	-8.7688
15	28	0.0018	-0.0213	0.9747	87.5781	0.1005	0.7893	0.0023	-23.7708	-9.4127
16	88	0.0010	-0.0176	0.9699	84.5036	0.1018	0.8160	0.0014	-28.1992	-12.3084
17	33	0.0018	-0.0214	0.9731	87.2751	0.1008	0.7888	0.0021	-23.3779	-9.2828
18	86	0.0023	-0.0196	0.7611	82.5811	0.0768	0.6125	0.0150	-26.7792	-10.6595
19	98	0.0024	-0.0199	0.7716	82.0101	0.0756	0.7165	0.0161	-26.7294	-10.6964
20	98	0.0024	-0.0198	0.7722	81.9263	0.0758	0.7143	0.0162	-26.8533	-10.6307
21	94	0.0027	-0.0189	0.7480	82.0561	0.0749	0.7194	0.0171	-24.7777	-9.8176
22	91	0.0026	-0.0195	0.7423	81.6829	0.0771	0.7447	0.0142	-27.1416	-10.525
23	86	0.0022	-0.0200	0.7854	81.2094	0.0782	0.7099	0.0142	-25.5872	-10.447
24	82	0.0023	-0.0200	0.7797	81.3027	0.0778	0.6715	0.0151	-24.6277	-10.4896
25	82	0.0022	-0.0199	0.7810	80.7950	0.0786	0.7144	0.0136	-25.4559	-10.4032
26	86	0.0022	-0.0200	0.7944	80.0717	0.0800	0.7301	0.0158	-23.3312	-9.8968
27	82	0.0023	-0.0200	0.7821	81.3008	0.0792	0.6656	0.0149	-23.7999	-10.1705
28	59	0.0023	-0.0199	0.7749	81.6305	0.0779	0.7015	0.0131	-27.7772	-10.5520

Las cantidades son adimensionales

4 MODELO QSPR

La relación existente entre un conjunto amplio de moléculas y descriptores se establece mediante regresiones lineales múltiples, lo que permite obtener una serie de modelos matemáticos. Previamente en el capítulo 2 se discutió la teoría en la que se fundamentan estos modelos y que se presenta en este apartado.

4.1 REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE: MANEJO DE DATOS

Del análisis de la reactividad y aromaticidad se observó que descriptores como la dureza, GAP, volumen, potencial de ionización, PDI, FLU, PLR intervienen en la eficiencia del inhibidor.

Por lo que resulta conveniente analizar la correlación estadística entre propiedad y eficiencia mediante la determinación del coeficiente de regresión lineal simple. En la Figura 9 se observan cuatro gráficos del descriptor vs %IE, de estos se distingue que la dureza (η) tiene un coeficiente de regresión del 86.9%, el GAP de 46.5%, PDI de 54.2% y FLU de 52.8%.

Con estos resultados podemos apreciar que la dureza está directamente relacionada con el porcentaje de eficiencia a la corrosión. Afín de mejorar esta relación nosotros exploramos diversos modelos de regresión lineal múltiple empleando algoritmos genéticos.

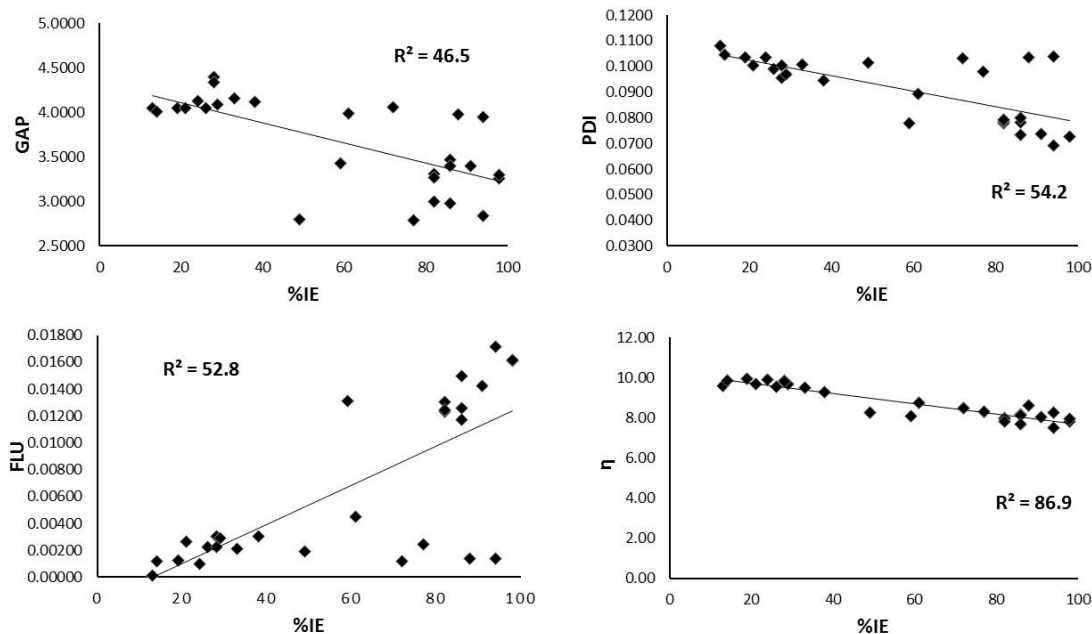


Figura 9. Gráficas de descriptores vs %IE.

Aplicando la metodología descrita por Todeschini y colaboradores³⁷ se analiza el índice de correlación existente entre los descriptores respecto del porcentaje de inhibición.

Inicialmente se realiza una matriz de correlación (Tabla 7) y del análisis de la misma, se descartan aquellos descriptores que se relacionan con un índice mayor a 0.5, esto es a fin de evitar modelos sobreestimados.

Por ejemplo; los descriptores aromáticos más correlacionados entre si son; HOMA, SA, Bird y PDI ya que tienen en promedio un índice de 0.9 a 1.0, por lo que esto es indicativo de que no es factible tener ambos descriptores en un modelo. Esta misma situación se presenta entre los parámetros de reactividad que están correlacionados como son; A con ω (0.9), A con E_{LUMO} (0.9), E_{LUMO} con ω (0.9), GAP con S (1.0). Estos descriptores correlacionados fueron eliminados afín de evitar sobreestimaciones.

Tabla 7. Matriz de correlación.

	%IE	SA	RCP	HOMA	Bird	PDI	PLR	FLU	A NICS	I NICS	A	I	μ	η	χ	ω	S	E _{HOMO}	E _{LUMO}	GAP	Volumen (Å ³)	ESP (max)	ESP (min)
%IE	1	0.6	0.4	-0.6	-0.2	-0.6	-0.5	0.6	0.3	0.5	0.7	-0.6	0.0	-0.9	0.0	0.4	0.9	0.2	-0.5	-0.6	0.8	0.0	0.0
SA		1	0.1	-0.9	-0.6	-0.9	-0.8	0.9	0.2	0.1	0.4	-0.6	0.2	-0.7	0.2	0.2	0.7	0.3	-0.3	-0.6	0.4	0.1	0.0
RCP			1	-0.2	0.4	-0.2	0.0	0.1	0.5	0.7	0.0	-0.6	0.5	-0.4	0.5	-0.3	0.4	0.5	0.3	0.1	0.8	-0.2	-0.2
HOMA				1	0.6	1.0	0.8	-1.0	-0.3	-0.2	-0.5	0.7	-0.2	0.8	-0.2	-0.2	-0.8	-0.4	0.3	0.7	-0.5	0.0	0.1
Bird					1	0.7	0.6	-0.7	0.2	0.3	-0.2	0.2	0.0	0.3	0.0	-0.2	-0.3	-0.3	0.3	0.5	0.1	0.0	0.0
PDI						1	0.9	-1.0	-0.1	-0.1	-0.5	0.7	-0.2	0.8	-0.2	-0.2	-0.8	-0.4	0.3	0.6	-0.5	0.0	0.0
PLR							1	-0.8	0.2	0.1	-0.3	0.6	-0.3	0.6	-0.3	0.0	-0.6	-0.4	0.2	0.4	-0.3	-0.1	0.1
FLU								1	0.2	0.2	0.5	-0.7	0.2	-0.8	0.2	0.2	0.8	0.4	-0.4	-0.7	0.5	0.1	0.0
A NICS									1	0.8	0.3	-0.1	-0.1	-0.3	-0.1	0.3	0.3	0.0	-0.1	-0.1	0.4	-0.3	0.0
I NICS										1	0.4	-0.3	-0.1	-0.5	-0.1	0.3	0.5	0.0	-0.2	-0.2	0.7	-0.2	0.0
A											1	-0.2	-0.6	-0.8	-0.6	0.9	0.7	-0.3	-0.9	-0.8	0.3	0.0	0.3
I												1	-0.7	0.8	-0.7	0.2	-0.8	-0.7	-0.1	0.5	-0.7	-0.1	0.4
μ													1	-0.1	-1.0	-0.9	0.1	0.8	0.7	0.2	0.3	0.1	-0.5
η														1	-0.1	-0.5	-1.0	-0.3	0.5	0.8	-0.7	0.0	0.1
χ															1	-0.9	-0.1	0.8	0.7	0.2	0.3	0.1	-0.5
ω																1	0.4	-0.5	-0.9	-0.6	0.0	0.0	0.4
S																	1	0.4	-0.5	-0.8	0.7	0.0	-0.1
E _{HOMO}																		1	0.4	-0.2	0.4	0.1	-0.6
E _{LUMO}																			1	0.8	0.0	-0.1	-0.4
GAP																				1	-0.3	-0.2	0.0
Volumen (Å ³)																					1	-0.3	-0.2
ESP(max)																						1	-0.1
ESP(min)																							1

A NICS= Anisotropía, I NICS = Isotropía; se resaltan en negritas los coeficientes de correlación > 0.5

4.1.2 REGRESIONES LINEALES MÚLTIPLES CON MOBYDIGS

Se buscaron los modelos óptimos, esto es identificando los parámetros esenciales involucrados en la inhibición a la corrosión, los cuales se validan aplicando los criterios estadísticos descritos en el capítulo 2.

Inicialmente al realizar un modelo QSPR con el conjunto de piridinas se obtiene el modelo con los descriptores PLR, η y Volumen (V) con una R^2 de 90.73 cumpliendo con los parámetros de validación interna sin embargo para ampliar el dominio de aplicabilidad se añaden las quinolinas y sus derivados mejorando la R^2 en 2.11% más teniendo un valor de R^2 de 92.65 lo cual indica que las variables PLR, η y Volumen están correlacionadas con la inhibición, además se corrobora que el modelo funciona para moléculas aromáticas.

Algunos modelos obtenidos de la regresión lineal múltiple se presentan en la Tabla 8, de estos, cuatro modelos tienen algún parámetro fuera del rango permitido, los modelos: *m2*, *m3*, *m4* y *m5*, el valor de δQ es mayor a -0.010 .

De tal manera que solo el modelo *m1* presentan valores dentro del rango, cumpliendo con todas las condiciones estadísticas de la validación interna.

Tabla 8. Algunos modelos QSPR obtenidos.

Modelo	Descriptores	R ²	Q ²	Q ² _{boot}	Q ² _{ext}	R ² _{adj}	F	s	ΔK>0	ΔQ>-0.010	R ^p >0	R ^N >-0.313	¿Cumple?
m1	η V PLR	92.65	89.44	89.21	85.49	91.73	100.83	8.779	0.124	-0.006	0.006	0	Si
m2	η V LUMO	92.73	89.12	88.52	78.92	91.82	101.98	8.733	0.154	-0.01	0.008	0	No
m3	η GAP V	92.45	88.63	88.48	79.22	91.5	97.9	8.9	0.096	-0.011	0.004	0	No
m4	η V SA	92.81	88.49	87.94	85.02	91.92	103.34	8.68	0.105	-0.017	0.005	0	No
m5	η V Bird	92.44	87.97	81.52	79.07	91.5	97.86	8.902	0.179	-0.017	0.009	-0.129	No

Se resalta en negritas los valores fuera del criterio correspondiente.

El modelo *m1* es el único que cumple con los criterios de validación, por lo que se obtiene la ecuación y el gráfico correspondiente (Gráfico 1):

$$\%IE = 0.29002 \text{ Volumen} - 28.0754 \text{ PLR} - 23.79093 \eta + 237.92631 \quad \text{Ecuación 37}$$

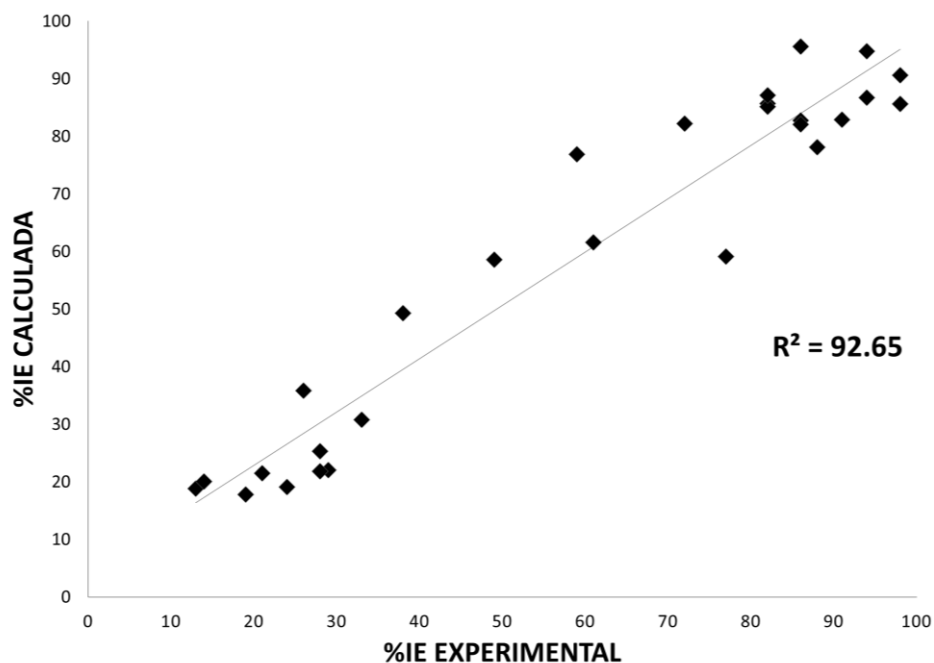


Gráfico 1. Modelo QSPR obtenido con MobyDigs.

4.1.3 REGRESIONES LINEALES MÚLTIPLES APLICANDO QSAR-INS

El programa QSAR-INS se recomienda utilizar en simulaciones que involucren cálculos de Regresión Lineal Múltiple, se fundamenta en el uso de Algoritmos Genéticos, así como en el método de mínimos cuadrados ordinarios. También se implementan otras herramientas quimiométricas como el Análisis de Componentes Principales (PCA) y Toma de Decisiones Multicriterio (MCDM)^{50,51}.

Este programa tiene similitudes en cuanto a las ecuaciones y criterios de validación interna con MobyDigs como:

- 1) Coeficiente de determinación R^2 .
- 2) Validación cruzada Q^2_{LoO} .
- 3) Regla QUIK.

Una de las ventajas de este programa es que la matriz de correlación se visualiza así como el rango de aplicabilidad de la misma. Los datos obtenidos en cuanto a los índices de correlación entre los descriptores son los mismos que los seleccionados previamente con la estrategia de Todeschini.

Posteriormente al obtener los diferentes modelos de la regresión múltiple se tienen modelos análogos a los presentados en la Tabla 8. Por lo que solamente se presentan a continuación los modelos $m1$ y $m2$, en los cuales se verifican los parámetros estadísticos.

Modelos	Variables	R^2	R^2_{adj}	F	Q^2_{LoO}
$m1$	PLR η Volumen	0.9270	0.9178	101.5431	0.8953
$m2$	Bird η Volumen	0.9244	0.9150	97.8566	0.8797

Del modelo $m1$ el cual es el mismo, obtenido por MobyDigs y la ecuación que se obtiene es:

$$\%IE = 0.2914 \text{ Volumen} - 30.6124 \text{ PLR} - 23.65162\eta + 238.3659 \quad \text{Ecuación 38}$$

En el Gráfico 2 se presenta la regresión de $m1$, en el eje de las ordenadas se indica %IE experimental, mientras que en las abscisas está indicado el %IE calculado.

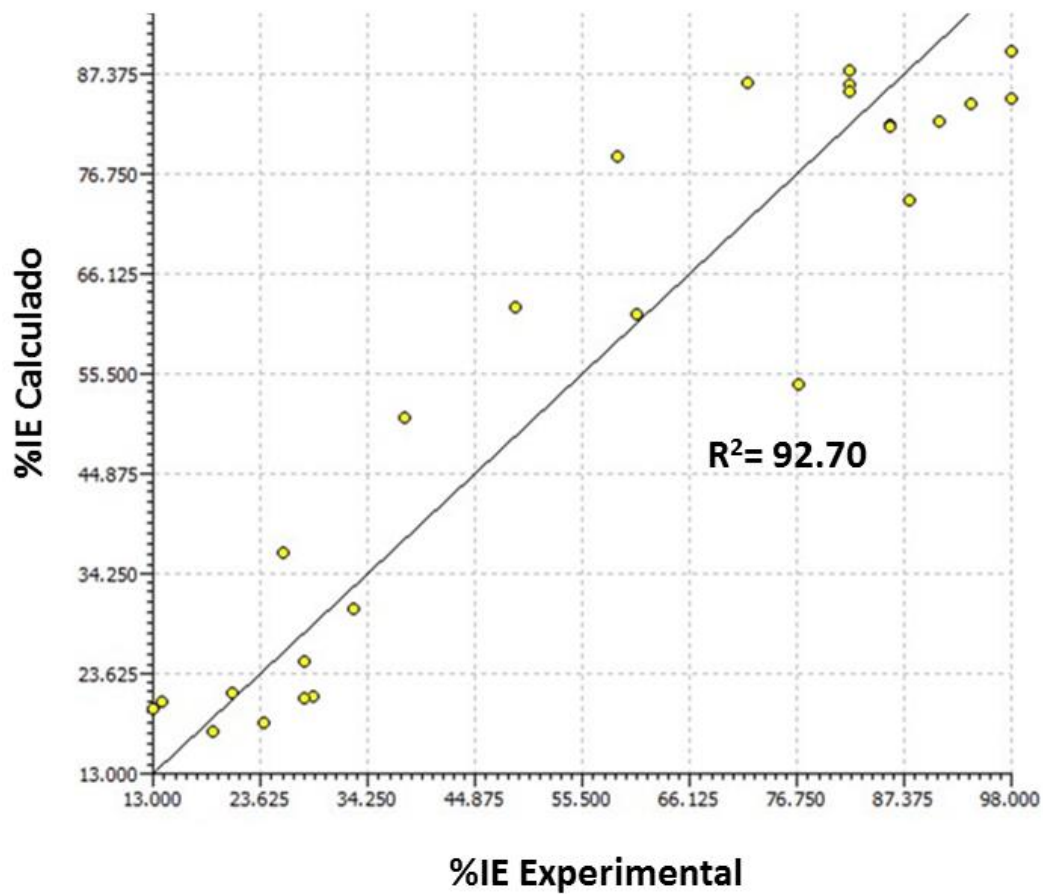


Gráfico 2. Modelo QSPR obtenido con QSAR-INS.

Con el programa QSAR-INS y MobyDigs se obtienen los mismos modelos y coeficientes de correlación similares.

En los siguientes diagramas (Figuras 10 y 11) se presenta de manera general los parámetros internos y externos de ambos programas.

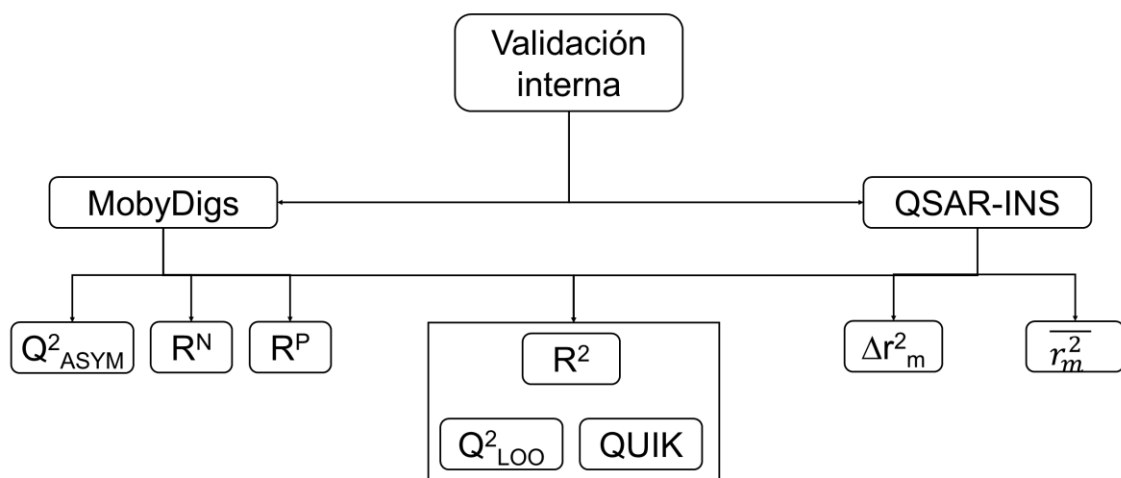


Figura 10. Diagrama de las validaciones internas.

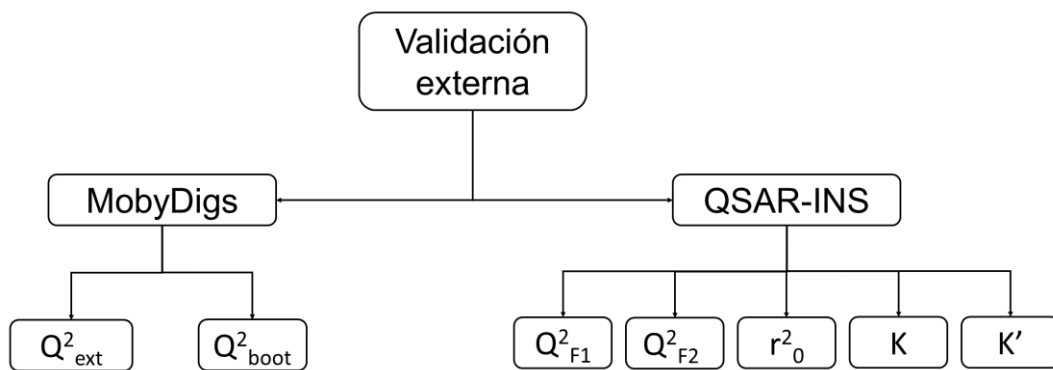


Figura 11. Diagrama de las validaciones externas

4.1.4 VALIDACIÓN INTERNA

A) MobyDigs

De la ecuación obtenida se obtiene un coeficiente de correlación de $R^2 = 92.65\%$; el cual indica un buen ajuste de los compuestos con el porcentaje de eficiencia a la inhibición.

El modelo cumple con la validación interna ya que el $\delta K > 0.0$; $\delta Q > -0.010$, $R^P > 0$ y $R^N > -0.0313$; como se indica a continuación:

Q^2_{Loo}	Q^2	R^2	R^2_{adj}	F
89.44	89.44	92.65	91.73	103.21

$\delta K > 0$	$\delta Q > -0.010$	$R^P > 0$	$R^N > -0.0313$
0.125	-0.004	0.01	-0.011

B) QSAR-INS

El coeficiente de correlación es de 92.70% el cual difiere en un 0.05%, R^2_{adj} de 91.78% con una diferencia de 0.05% de error para ambos casos en comparación con Mobydigs.

En el Gráfico 3 se representa el carácter predictivo del modelo propuesto observando que es eficiente, ya que R^2 y Q^2 mejoran cuando se añaden descriptores útiles, tal y como se observa en el gráfico, ya que no tienden a decaer corroborando la capacidad de predicción.

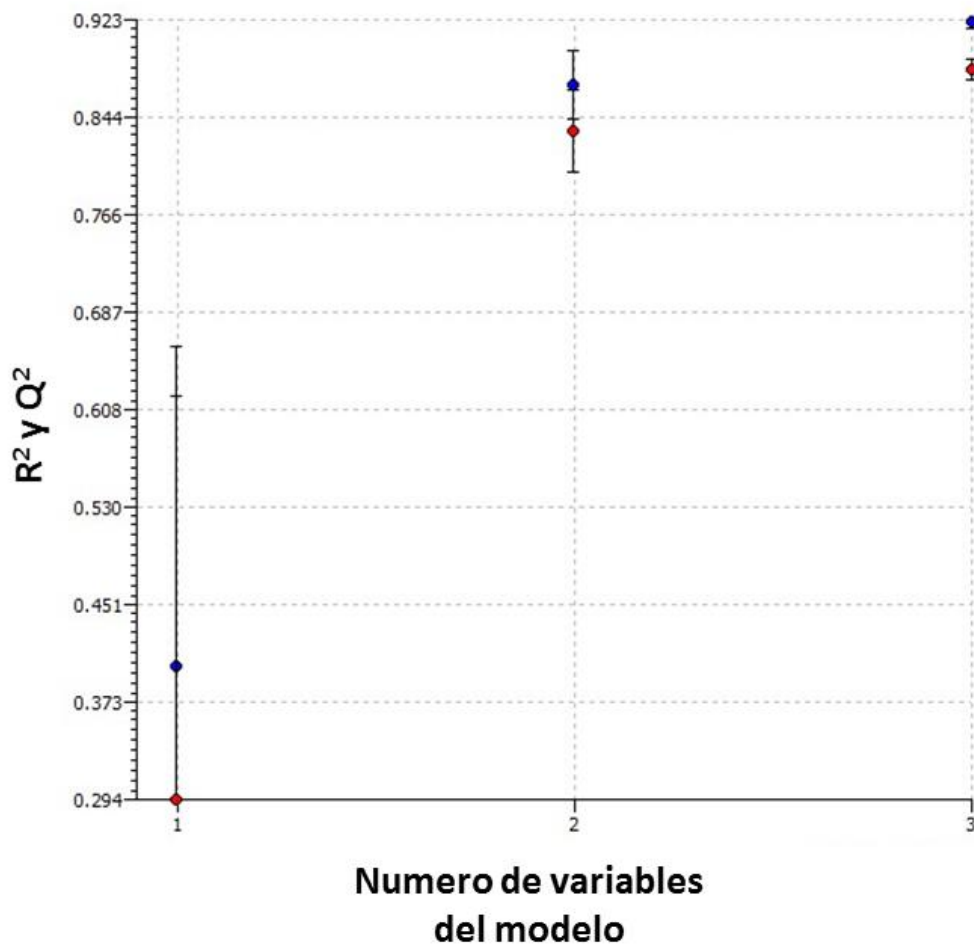


Gráfico 3. Promedio de R^2 y Q^2 vs el número de variables modeladas donde los puntos azules son de R^2 mientras que los rojos son de Q^2 .

El valor de 89.53 para Q^2_{LOO} , cumple con la característica de ser mayor a 50, $R^2 - Q^2_{\text{LOO}}$ tiene un valor de 0.0316 y es menor que 0.1; para la validación de Δr^2_m el valor obtenido es 0.0596 el cual es menor 0.2 y para $\overline{r_m^2}$ de 0.8522 que es mayor a 0.5, por lo cual el modelo cumple con todas las características de validación.

$Q^2_{\text{LOO}} > 50$	R^2 cercano a 100	$R^2 - Q^2_{\text{LOO}} < 0.1$	$\Delta r^2_m < 0.2$	$\overline{r_m^2} > 0.5$
89.53	92.70	0.0316	0.0596	0.8522

4.1.5 VALIDACIÓN CON MOLÉCULAS EXTERNAS Y ANÁLOGAS.

Para corroborar la capacidad de predicción del modelo, se consideran 2 moléculas de prueba las cuales son derivados de pirimidina.²² Se realiza la optimización bajo la metodología ya descrita y se determinan los descriptores de la ecuación del modelo propuesto, esto es η , el índice de aromaticidad PLR y volumen (Las unidades son eV, Adimensionales y Angstrom, respectivamente.)

Molécula	Nombre	%IE	η	PLR	Volumen	%IE Calc
A	2-Mercapto-4-metilpirimidina	35	8.829	0.8512	158.79	50.03
B	2-Aminopirimidina	28	9.268	0.8795	124.24	28.77

Al comparar el porcentaje de inhibición a la corrosión (%IE) experimental con el calculado (%IE Calc), se concluye que la tendencia en inhibición para acero al carbono es la misma, ya que la molécula A inhibe en más que B con %IE calculados de 50.03%, 28.77% respectivamente.

4.1.5.1 PROPIEDADES DE LAS MOLÉCULAS EXTERNAS.

La selección de estas moléculas se relaciona con las propiedades estructurales y electrónicas que presentan ya que son muy similares a las piridinas. Por ejemplo, la dureza de las pirimidinas es de 8.83 para A y 9.27 eV para B, estos valores son del orden de las piridinas. Por otra parte, el potencial de ionización oscila entre 8.62 eV para A y 8.58 eV para B.

Tabla 9. Reactividad de las moléculas externas.

Reactividad	Molécula A	Molécula B
A	-0.2008	-0.6848
I	8.6286	8.5833
μ	4.2139	3.9492
η	8.8293	9.2681
χ	-4.2139	-3.9492
ω	1.0055	0.8414
Esp(max)	1.0638	1.5791
Esp(min)	-1.3944	-1.2501
S	0.1132	0.1078
E _{HOMO}	-5.9119	-5.6922
E _{LUMO}	-2.3417	-2.0462
GAP	3.5702	3.6560
Volumen (Å ³)	158.79	124.24

Todas las unidades son eV, excepto el volumen (V) que está en Å³

En la Figura 12 vemos que la densidad electrónica del orbital molecular HOMO se ubica mayoritariamente en la zona del anillo aromático favoreciendo su inhibición, se refleja en que sus valores de %IE no están tan dispersos. Esto puede deberse a la presencia del nitrógeno adicional a las piridinas.

El mapeo del orbital molecular LUMO vemos que sigue el mismo comportamiento que las piridinas al situarse en el anillo aromático.

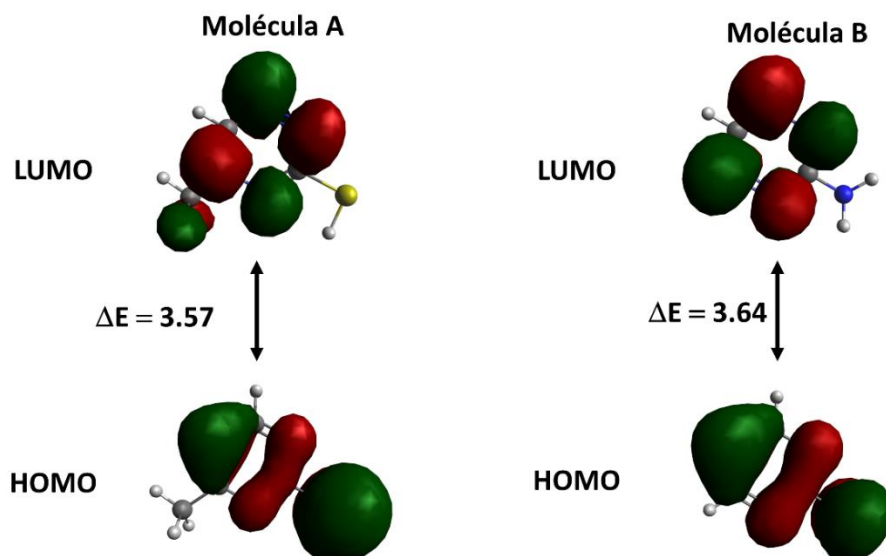


Figura 12. Isosuperficie del orbital molecular HOMO y LUMO.

Una isosuperficie de densidad de 0.02, ΔE en eV.

El mapeo del potencial electrostático molecular (Figura 13) indica que tienen un comportamiento similar a las piridinas ya que el sitio más reactivo (punto verde) está situado en un nitrógeno, y el sitio menos reactivo (punto morado) se sitúa sobre los hidrógenos ya sea del anillo o los del sustituyente.

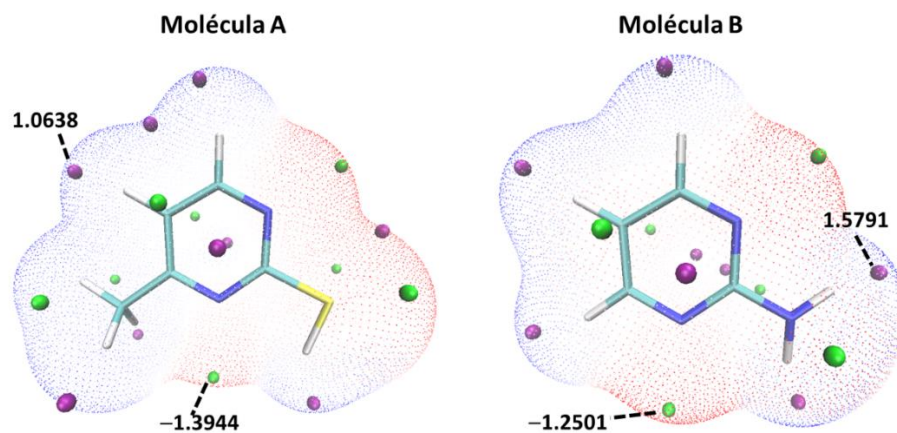


Figura 13. Mapeo del potencial electrostático molecular (ESP).

A) Validación con MobyDigs

Al sustituir las moléculas de prueba, el programa MobyDigs presenta el parámetro Bootstrap (Q^2_{BOOT}) del cual se sabe que valores superiores al 70% indican que el modelo tiene capacidad de predicción, en este caso en particular el valor obtenido es de 89.13%. Además de tener un valor de $Q^2_{\text{ext}}=85.49$, lo cual nos indica que el modelo tiene buena capacidad de predicción.

B) Validación con QSAR-INS

Este programa presenta la mejora de incluir más parámetros estadísticos de validación externa, corroborando la capacidad de predicción del mismo, tales como: $Q^2_{F2} < Q^2_{F1}$, el valor de Q^2_{F1} es de 0.8601 que es mayor a -7.9140 ; los parámetros planteados por Golbraikh y Tropsha de los cuales $(r_0^2 - r'^2_0)/R^2$ es de 0.007199 el cual es menor que 0.1, $(r_0^2 - r'^2_0)$ tiene un valor de 0.0064, que es menor a 0.3, el valor obtenido para K es 0.9823 mientras que K' tiene un valor de 0.9963 los cuales son mayor que 0.85 y menor que 1.15, con lo anterior todos los valores están dentro de los rangos establecidos.

$Q^2_{F2} < Q^2_{F1}$	$(r_0^2 - r'^2_0)/R^2 < 0.1$	$(r_0^2 - r'^2_0) < 0.3$	$0.85 < K < 1.15$	$0.85 < K' < 1.15$
$-7.9140 < 0.8601$	0.007199	0.0064	0.9823	0.9963

C) Comparación de metodologías: MobyDigs, QSAR-INS

Al comparar los Gráficos (4 y 5) de las validaciones con moléculas externas realizados por MobyDigs y QSAR-INS respectivamente, por lo cual validamos el modelo QSPR obtenido y comprobamos que tiene capacidad de predicción.

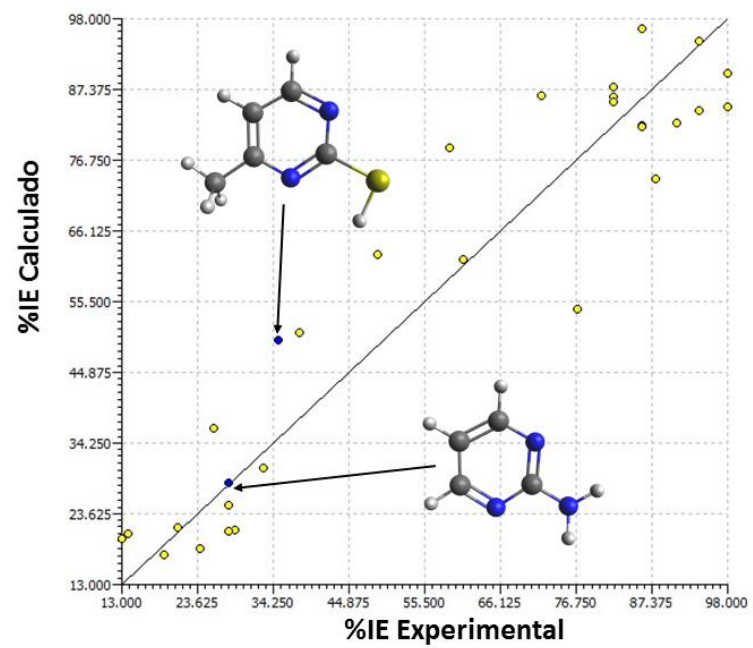


Gráfico 5. Validación del Modelo con QSAR-INS.

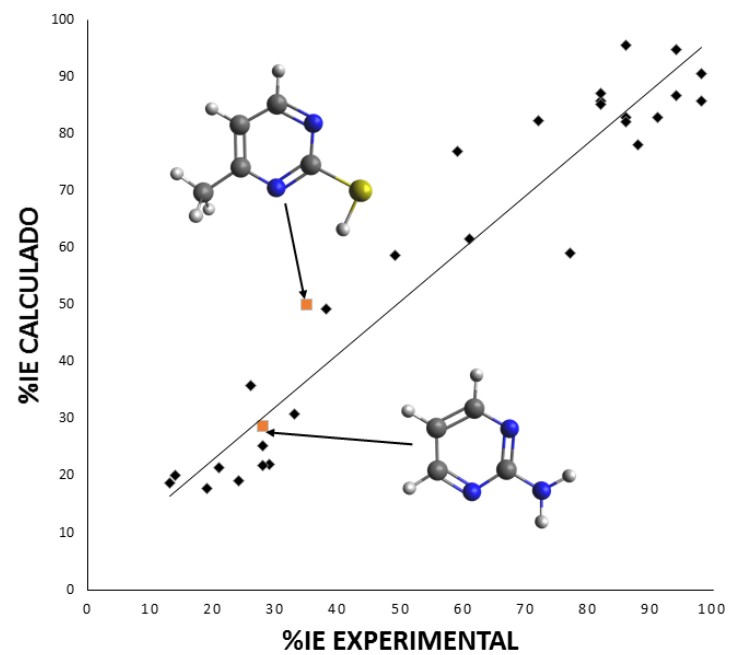


Gráfico 4. Validación del Modelo con MobyDigs.

Como ya se mencionó en el Capítulo 4.1.3 QSAR-INS consta de más parámetros de validación externa que MobyDigs por lo que a continuación se presentan los gráficos de Williams y de dispersión.

El gráfico de Williams (Gráfico 6), indica que todas las moléculas, tanto de prueba como de entrenamiento deben estar dentro de las líneas horizontales punteadas, validando el dominio de aplicabilidad, así como la capacidad de predicción. En este caso en particular observamos que las 28 moléculas de entrenamiento (puntos amarillos) y las dos de prueba (puntos azules) se encuentran dentro del rango correspondiente.

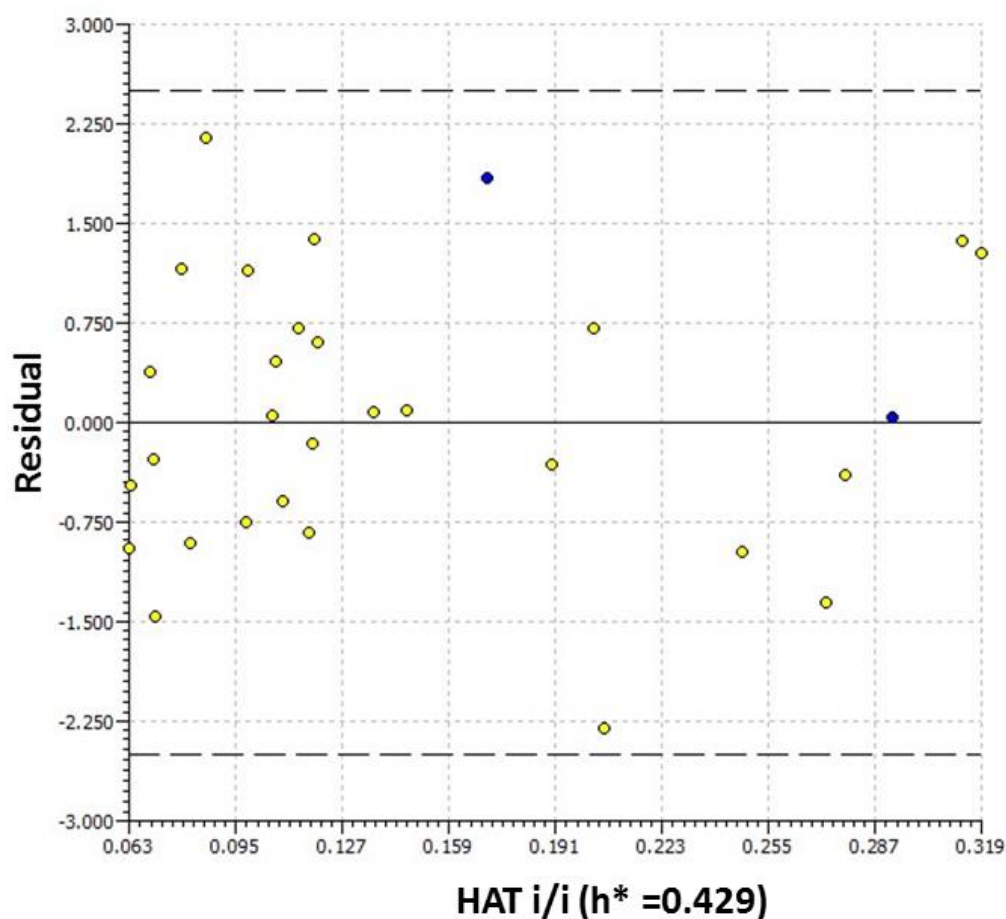


Gráfico 6. Gráfico de Williams.

En el Gráfico 7, se muestra la dispersión de los datos, esto es en el eje de las abscisas se indican los valores del %IE a la inhibición experimental, mientras que en el eje de ordenadas se presentan los valores correspondientes a las desviaciones residuales de las predicciones. Los puntos azules corresponden a las moléculas de prueba las cuales se encuentran dentro del rango permitido.

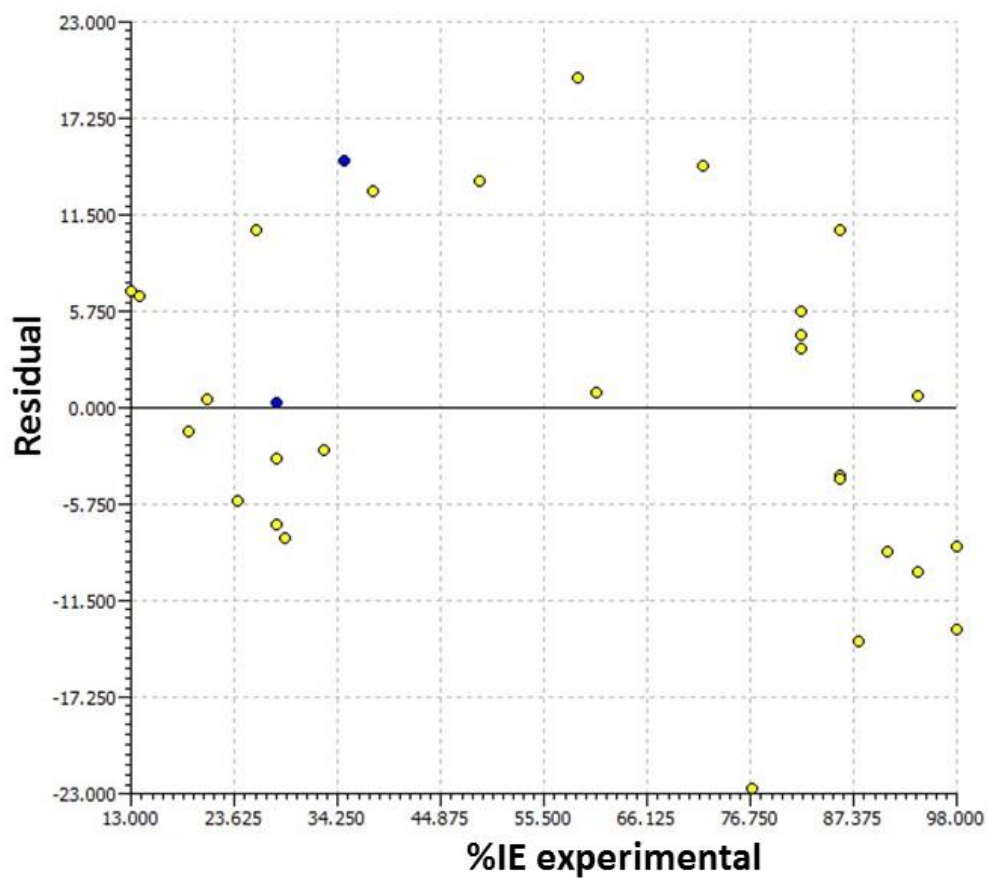


Gráfico 7. Dispersión de los residuos de los datos predichos.

5 CONCLUSIONES

El funcional de intercambio y correlación PBEPBE y la base orbital 6-311++G**, es óptimo al reproducir los datos experimentales de las distancias de enlace para los compuestos estudiados ya que los errores están dentro del error estándar de DFT.

El porcentaje de eficiencia de inhibición a la corrosión se favorece por la presencia de al menos de un anillo bencénico, así como por la presencia de átomos electronegativos (N, O, B, Cl) en su estructura.

El porcentaje de eficiencia de inhibición a la corrosión experimental de los derivados de quinolina es similar, debido a la presencia del anillo piridínico anillo bencénico.

El modelo QSPR obtenido contiene los descriptores PLR, η y volumen (V), son descriptores estructurales, electrónicos y moleculares respectivamente y con estos se puede calcular la %IE.

El modelo es predictivo ya que al validarlo con moléculas de prueba reportadas experimentalmente la tendencia de las mismas se corrobora.

REFERENCIAS

1. Goldsby, Kenneth A; Chang, R. (2013). Química (Undécima).
2. Noorizadeh, S., & Shakerzadeh, E. (2010). Shannon entropy as a new measure of aromaticity, Shannon aromaticity. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(18), 4742. <https://doi.org/10.1039/b916509f>.
3. Wade, L. G. J. (2017). Química Orgánica (Vol. 2).
4. Wade, L. G. J. (2017). Química Orgánica (Vol. 1).
5. F. R. Morral, Emilio Jimeno, P. Molera Metalurgia general, Volumen 2, Reverte, 1985 - 764 pág.
6. Revie, R. W., & Uhlig, H. H. (2008). Effect of stress: Fretting Corrosion. *CORROSION AND CORROSION CONTROL An Introduction to Corrosion Science and Engineering*.
7. Ebenso, E. E., Eddy, N. O., & Odiongenyi, a. O. (2008). Corrosion inhibitive properties and adsorption behaviour of ethanol extract of Piper guinensis as a green corrosion inhibitor for mild steel in H₂SO₄. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 2(11), 107–115. <https://doi.org/10.1080/17518250903002335>.
8. Leçe, H. D., Emregül, K. C., & Atakol, O. (2008). Difference in the inhibitive effect of some Schiff base compounds containing oxygen, nitrogen and sulfur donors. *Corrosion Science*, 50(5), 1460–1468. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.01.014>
9. Mu, G., Li, X., Qu, Q., & Zhou, J. (2006). Molybdate and tungstate as corrosion inhibitors for cold rolling steel in hydrochloric acid solution. *Corrosion Science*, 48(2), 445–459. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2005.01.013>.
10. Camacho-Mendoza, R. L., Aquino-Torres, E., Cruz-Borbolla, J., Alvarado-Rodríguez, J. G., Olvera-Neria, O., Narayanan, J., & Pandiyan, T. (2014). DFT analysis: Fe₄cluster and Fe(110) surface interaction studies with pyrrole, furan, thiophene, and selenophene molecules. *Structural Chemistry*, 25(1), 115–126. <https://doi.org/10.1007/s11224-013-0254-9>.
11. Bedair, M. A. (2016). The effect of structure parameters on the corrosion inhibition effect of some heterocyclic nitrogen organic compounds. *Journal of Molecular Liquids*, 219, 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.03.012>.
12. Behzadi, H., Manzetti, S., Dargahi, M., Roonasi, P., & Khalilnia, Z. (2018). Application of calculated NMR parameters, aromaticity indices and wavefunction properties for evaluation of corrosion inhibition efficiency of pyrazine inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1151, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.029>.
13. Melagraki, G., & Afantitis, A. (2013). Enalos KNIME nodes: Exploring corrosion inhibition of steel in acidic medium. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 123, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2013.02.003>.
14. Li, L., Zhang, X., Gong, S., Zhao, H., Bai, Y., Li, Q., & Ji, L. (2015). The discussion of descriptors for the QSAR model and molecular dynamics simulation of benzimidazole derivatives as corrosion inhibitors. *Corrosion Science*, 99, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2015.06.003>.
15. Murulana, L. C., Kabanda, M. M., & Ebenso, E. E. (2016). Investigation of the adsorption characteristics of some selected sulphonamide derivatives as corrosion

- inhibitors at mild steel/hydrochloric acid interface: Experimental, quantum chemical and QSAR studies. *Journal of Molecular Liquids*, 215, 763–779. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.095>.
16. G., C., & F., A. (2014). Corrosion Inhibitors – Principles, Mechanisms and Applications. *Developments in Corrosion Protection*. <https://doi.org/10.5772/57255>.
17. Ansari, K. R., Quraishi, M. A., & Singh, A. (2015). Corrosion inhibition of mild steel in hydrochloric acid by some pyridine derivatives: An experimental and quantum chemical study. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 25, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2014.10.017>
18. Ostovari, A., Hoseinie, S. M., Peikari, M., Shadizadeh, S. R., & Hashemi, S. J. (2009). Corrosion inhibition of mild steel in 1 M HCl solution by henna extract: A comparative study of the inhibition by henna and its constituents (Lawson, Gallic acid, α -D-Glucose and Tannic acid). *Corrosion Science*, 51(9), 1935–1949. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.05.024>
19. Lukovits, I., Kálmán, E., & Zucchi, F. (2001). Corrosion Inhibitors—Correlation between Electronic Structure and Efficiency. *Corrosion*, 57(1), 3–8. <https://doi.org/10.5006/1.3290328>
20. Sayed, G. H., Azab, M. E., Anwer, K. E., Raouf, M. A., & Negm, N. A. (2018). Pyrazole, pyrazolone and enaminonitrile pyrazole derivatives: Synthesis, characterization and potential in corrosion inhibition and antimicrobial applications. *Journal of Molecular Liquids*, 252, 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.156>
21. Arshadi, M. R., Lashgari, M., & Parsafar, G. A. (2004). Cluster approach to corrosion inhibition problems: Interaction studies. *Materials Chemistry and Physics*, 86(2–3), 311–314. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2004.03.028>
22. Khaled, K. F. (2011). Modeling corrosion inhibition of iron in acid medium by genetic function approximation method: A QSAR model. *Corrosion Science*, 53(11), 3457–3465. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2011.01.035>
23. Arslan, T., Kandemirli, F., Ebenso, E. E., Love, I., & Alemu, H. (2009). Quantum chemical studies on the corrosion inhibition of some sulphonamides on mild steel in acidic medium. *Corrosion Science*, 51(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.10.016>
24. Eddy, N. O., Ebenso, E. E., & Ibok, U. J. (2010). Adsorption, synergistic inhibitive effect and quantum chemical studies of ampicillin (AMP) and halides for the corrosion of mild steel in H₂SO₄. *Journal of Applied Electrochemistry*, 40(2), 445–456. <https://doi.org/10.1007/s10800-009-0015-z>.
25. Demissie, E. G., Kassa, S. B., & Woyessa, G. W. (2014). Quantum Chemical Study on Corrosion Inhibition Efficiency of 4-amino-5-mercapto- 1,2,4-triazole Derivatives for Copper in HCl medium, 5(6), 304–312. <https://doi.org/10.14299/ijser.2014.06.001>
26. Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews*, 96(3), 1027–1044. <https://doi.org/10.1021/cr950202r>.
27. Tropsha, A., Gramatica, P., & Gombar, V. (2003). The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. *QSAR & Combinatorial Science*, 22(1), 69–77. <https://doi.org/10.1002/qsar.200390007>.

28. Pearson, R. G. (1988). Absolute Electronegativity and Hardness: Application to Inorganic Chemistry. *Inorganic Chemistry*, 27(4), 734–740. <https://doi.org/10.1021/ic00277a030>.
29. Gázquez, J. L., Cedillo, A., & Vela, A. (2007). Electrodonating and electroaccepting powers. *Journal of Physical Chemistry A*, 111(10), 1966–1970. <https://doi.org/10.1021/jp065459f>.
30. Cuevas, G., & Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. México: Fondo de Cultura Económica.
31. Noorizadeh, S., & Shakerzadeh, E. (2010). Shannon entropy as a new measure of aromaticity, Shannon aromaticity. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(18), 4742. <https://doi.org/10.1039/b916509f>.
32. Güell, M., Matito, E., Luis, J. M., Poater, J., & Solà, M. (2006). Analysis of electron delocalization in aromatic systems: Individual molecular orbital contributions to Para-Delocalization Indexes (PDI). *Journal of Physical Chemistry A*, 110(40), 11569–11574. <https://doi.org/10.1021/jp0631329>.
33. Tian Lu, Feiwu Chen, *J. Comp. Chem.* 33, 580-592 (2012).
34. Matito, E., Duran, M., & Solà, M. (2005). The aromatic fluctuation index (FLU): A new aromaticity index based on electron delocalization. *Journal of Chemical Physics*, 122(1), 1–8. <https://doi.org/10.1063/1.1824895>.
35. Andrzejak, M., Kubisiak, P., & Zborowski, K. K. (2013). Avoiding pitfalls of a theoretical approach: The harmonic oscillator measure of aromaticity index from quantum chemistry calculations. *Structural Chemistry*, 24(4), 1171–1184. <https://doi.org/10.1007/s11224-012-0148-2>.
36. Fallah-Bagher-Shaidaei, H., Wannere, C. S., Corminboeuf, C., Puchta, R., & Schleyer, P. V. R. (2006). Which NICS aromaticity index for planar π rings is best? *Organic Letters*, 8(5), 863–866. <https://doi.org/10.1021/ol0529546>.
37. Todeschini, R., Consonni, V., Mauri, A., & Pavan, M. (2004). Detecting “bad” regression models: Multicriteria fitness functions in regression analysis. *Analytica Chimica Acta*, 515(1), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.12.010>.
38. R.Todeschini, D.Ballabio, V.Consonni, A.Mauri and M.Pavan (2004) MOBYDIGS – Version 1 – Copyright (c) 2004 by ALETE srl, Milano, Italy.
39. Ojha, P. K., & Roy, K. (2011). Comparative QSARs for antimalarial endochins: Importance of descriptor-thinning and noise reduction prior to feature selection. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 109(2), 146–161. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2011.08.007>
40. Briefs, S., & Molecular, I. N. (2015). Kunal Roy Supratik Kar Rudra Narayan Das. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17281-1>.
41. Schu, G., Ebert, R., Chen, J., Wang, B., & Ku, R. (2008). External Validation and Prediction Employing the Predictive Squared Correlation Coefficient. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(7), 2140–2145. <https://doi.org/10.1021/ci800253u>.
42. Golbraikh, A., & Tropsha, A. (2002). Beware of q²! *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 20(4), 269–276. [https://doi.org/10.1016/S1093-3263\(01\)00123-1](https://doi.org/10.1016/S1093-3263(01)00123-1).
43. Gramatica, P. (2007). Principles of QSAR models validation: Internal and external. *QSAR and Combinatorial Science*, 26(5), 694–701. <https://doi.org/10.1002/qsar.200610151>.

44. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
45. Camacho-Mendoza, R. L., Gutiérrez-Moreno, E., Guzmán-Percástegui, E., Aquino-Torres, E., Cruz-Borbolla, J., Rodríguez-Ávila, J. A., ... Medina-Franco, J. L. (2015). Density Functional Theory and Electrochemical Studies: Structure-Efficiency Relationship on Corrosion Inhibition. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(11), 2391–2402. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00385>.
46. Gutiérrez, E., Rodríguez-Ávila, J. A., Cruz-Borbolla, J., Alvarado-Rodríguez, J. G., & Thangarasu, P. (2016). Development of a predictive model for corrosion inhibition of carbon steel by imidazole and benzimidazole derivatives. *Corrosion Science*, 108, 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2016.02.036>.
47. Pérez-Pérez, J., Alvarado-Rodríguez, J. G., Andrade-López, N., Borbolla, J. C., Martínez-Otero, D., & Vásquez-Pérez, J. M. (2016). Schiff pentadentate ligands based on an [ON2O2] core displaying structural isomerism and their coordination to dibutyltin moieties. *Inorganic Chemistry Communications*, 70, 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2016.05.015>.
48. Özel, A. E., Büyükmurat, Y., & Akyüz, S. (2001). Infrared-spectra and normal-coordinate analysis of quinoline and quinoline complexes. *Journal of Molecular Structure*, 565–566, 455–462. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(00\)00793-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(00)00793-6).
49. Schomaker, V., & Pauling, L. (1939). The Electron Diffraction Investigation of the Structure of Benzene, Pyridine, Pyrazine, Butadiene-1,3, Cyclopentadiene, Furan, Pyrrole, and Thiophene. *Journal of the American Chemical Society*, 61(7), 1769–1780. <https://doi.org/10.1021/ja01876a038>.
50. Gramatica, P., Chirico, N., Papa, E., Kovarich, S., Cassani, S. QSARINS: A New Software for the Development, Analysis, and Validation of QSAR MLR Models. *Journal of Computational Chemistry*, Software news and updates, 2013, 34, 2121–2132, DOI: 10.1002/jcc.23361.
51. Gramatica, P., Cassani, S., Chirico, N. QSARINS-Chem: Insubria Datasets and New QSAR/QSPR Models for Environmental Pollutants in QSARINS. *Journal of Computational Chemistry*, Software news and updates, 2014, 35, 1036–1044. DOI: 10.1002/jcc.23576.